

## シリーズ研究講演会「薬づくりの新しい R&D モデルを探るー2014」

### 第 4 回「ICT 活用のフロンティアと求められる人材」

提言：新しい専門家の育成と既存の専門家の再教育について

#### はじめに

この連続セミナーでは、医薬品の開発モデルが今日大きく変化している状況を紹介してきた。すなわち、これまで薬は専ら製薬会社で自己完結的につくられてきたが、その状況が変化し、Translational Research や Regulatory Research を指向した国の実用化支援機能が強化され、アカデミアと製薬会社の関係や、患者や支援団体である NGO の関与が重要視されるようになってきた。具体的には FDA の Critical Path Initiative Institute や NIH の NCATS、欧州 EU の IMI (Innovative Medicine Initiative) や EATRIS (European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine)、NIH の PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute) などを基盤とした活動が挙げられる。

そこでは、国の研究機関とビッグファーマとアカデミア、さらには患者支援団を含む NGO とのパートナーシップによって、多くのコンソーシアム型の組織が結成され、薬の標的やバイオマーカーの探索など多くのプロジェクトが並列に進められている。それらのプロジェクトでは、ネットをベースにした研究者の連係と知識やデータの共有が基盤になっている。このような試みは、薬づくりのイノベーションであり、また体制の改革だという意味でリノベーション Renovation だといえる。

残念ながらそのような変化への我が国の対応は迅速ではない。薬づくりの R&D モデルが変わってきたことがまだ十分認識されていない。さらにそれへの対応で ICT 活用が重要なこともあまり認識されていない。それでもグローバルな競争に晒されている民間企業は、こうした変化への対応を急がざるをえないだろう。そこで問題になってくるのは、このイノベーションあるいはリノベーションを担える人材を集めることだ。我が国では、すでに確立されている分野にはよい人材がいるが、拓かれつつある領域に取り組むための人材育成は常に遅れがちだ。

以下では、薬づくりのモデルの変化に伴って重要になってきた研究のフロンティアの事例を列挙し、それらの開拓に必要な新しい専門家について、とくに ICT の視点から考察し、対応を提案する。

#### 医療のデジタル化、精密化と薬づくりへの ICT 活用の拡大

1990 年から開始されたヒトゲノム解読計画は、今世紀に入った 2003 年に完了が宣言された。その後、この成果を健康や医療問題の解決に応用しようという機運が高まり、医療サービスの改革と画期的な医薬品の開発が、米国や欧州での大きな目標になった。NIH の Roadmap は、その目標と実現への道程を明示した例である。その時の長官のザフニ E. Zerhouni は、医療サービス改革に関して Predictive, Preventive, Personalized, Participatory Medicine が次の目標だと語った (Cullinton06, Zerhouni07)。この考えは、いまでは p-Medicine と呼ばれている。その基礎となる医学はデジタル化と精密化が進み Digital Medicine や Precision Medicine という包括的な言葉で表現されるような性格が濃厚になってきた (Huber13, NRC11)。ただし、それはまだ未来医療のイメージであって、現実はそれに漸進的に近づいている状況にある。

- ・ 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.
- ・ National Research Council, Towards Precision Medicine, National Academies Press, 2011.
- ・ P. Huber, The Digital Future of Molecular Medicine: Rethinking FDA Regulation, Manhattan Institute, 2013.

一方、より目標が絞られている薬づくりの分野では、長年 2 桁成長を続けてきた製薬会社が、画期的な薬あるは大きな収益を上げられる薬(ブロックバスター)を生み出せない状況に苦しむようになった。これが製薬の危機 Pharma Crisis である。そこで薬の開発効率を高める研究開発過程の改革が盛んに議論されるようになり、具体的な取り組みも数多く行われている。これがこの連続セミナーの主題である「新しい R&D モデルを探る」動きである。

医療からみれば、薬は診断や治療手段の一部である。だが重要な一部である。医師と製薬産業との強いつながりは、MR (Medical Representative、英語の SR, Sales Representative) の存在でも明らかだ。投資家が、製薬会社がある薬を商品にしようとする時の本気度を図る目安は、研究員の数ではなく、幾人の MR を投入するかにあるという。グローバルな商品である薬の世界的なプレーヤーであるビッグファーマは、製薬の危機を乗り越えるために、企業の買収や合併を繰り返してきた。それによって研究開発部門は縮小され続け、多くの研究者が職を失うことになった。製薬の危機は、研究者の職が減っている危機でもある。

医療のデジタル化あるいは精密化は、当然、薬づくりのデジタル化、精密化をもたらす。もともと薬づくりに関しては 1980 年代から、計算化学やバイオインフォマティクスの重要性が指摘され、この分野の専門家が増えてきた。医学と医療においては、それより前に医療情報学 Medical Informatics が新しい学際領域として誕生している。

だが、ICT の活用という視点でみると、NGS (Next Generation Sequencer) に象徴されるゲノム解読の猛烈なコストダウンが始まってからは、薬づくりに関係したバイオインフォマティクスと基礎と臨床を含めた医療情報学とは事実上融合してしまっている。

そこでは多くのイノベーションが進行しているが、その核心は、基礎研究や技術開発などではなく、異なる立場にいる研究者や専門家や関係者 Stakeholders たちを、どう結びつける仕組み (Consortium, Alliances, Partnerships、・・・) をつくるかにある。それは新しい発想による仕組みづくりだから、イノベーションというより、(日本語で建物の改装を意味するリフォームという意味もある) リノベーション Renovation という言葉の方が適切かもしれない。

## イノベーションとリノベーション

いずれにしてもその前提となるのは、立場を異にする関係者たち Stakeholders の間の相互理解と協力関係の構築である。もちろん研究開発の場合は、必要な相互理解力としても、一般的なコミュニケーション能力を越えた新しい専門知識に裏付けられた相互理解力が期待される。だから新しい専門家を育成

する必要があるだけでなく、既存の専門家の再教育も必要になる。医療従事者への遺伝学やゲノム学教育は、再教育需要の典型例だ。

現在進行している薬づくりの R&D モデルのリノベーションには、「パイプライン」と呼ばれてきた製薬会社の伝統的な開発の流れの概念をも革新しようとする試みも含まれている。そうした動きは、一種の創造的な破壊である。そうした動きも含めて、このリノベーションには、新しい研究開発のフロンティアの開拓が数多く含まれている。それらを開拓するには、新しい専門家が重要だ。また、それらの専門家の多くは自己完結的に仕事をするのではなく、立場と専門性を異にする組織の専門家たちと新しい信頼関係を構築しながら仕事をする必要がある。

以下では、「薬づくり」、すなわち「医薬品の研究開発」のモデルを革新していくために必要とされる人材について、とくに ICT の活用という視点から、新しい専門家のイメージを提示し、新しい人材の育成と既存の専門家の再教育を考えてみる。

## 製薬会社と ICT

薬は製薬会社でつくられる。医薬品産業は大きな産業だ。そこでは研究開発に限らず、高度な教育と訓練を受けた人材が多数雇用されている。産業としての裾野も広い。製薬産業の土台となるのは、医薬品の研究開発であり、その中核を担っているのがメディシナル・ケミスト Medicinal Chemists である(医化学の研究者であるが医療と紛らわしいので、以下では Medicinal Chemists を使う)。

しかしこの数十年は、分子生物学の研究者も増えてきている。それは、生命科学の革新が始まった 1970 年代以後のことである。本格的には組み換え DNA 技術による(インシュリンやソマスタチンのような)ホルモンの合成や、モノクローナル抗体などが注目され始めた 1980 年代の初めの頃からである。当時は、そうした基礎生物学で生まれた技術が、世の中を変えるほどの産業に発展していくだろうとの期待もあった。その期待は外的外れではなかったが、右肩上がりの直線的な成果は、挙げてこられなかった。それでも、いわゆるバイオテクノロジーが幾度もブームになり、株式市場でもてはやされたが、投資家たちの対応は今では冷静になってきている。

現在、欧米のビッグファーマにおける化学系と生物系の専門家の割合は、ほぼ 1 対 1 だと言われている。またアカデミアで薬づくりに関心をもっている研究者では、バイオ系が圧倒的に多いと言われている。ただし、我が国の製薬会社における生物系の専門家の割合は欧米のそれより低いと思われる。この他にバイオファーマあるいはバイオテックと呼ばれる会社がある。それらは 1980 年代のバイオブームの後裔のような、分子生物学の技術を核としたペプチドや抗体医薬など生物製剤と呼ばれる製品に特化した、大手製薬会社と較べると規模の小さな野心的な会社だ。これらの会社は、大学の研究室の成果を基に設立されたものが多い。そこでは当然、生物系の研究者が中核になっている。

現在話題を集めているのは、胚性幹細胞 ESC や iPS 細胞など再プログラム化された細胞 Reprogrammed Cells を使った再生医療だが、これらの細胞は、再生治療だけでなく、低分子の薬候補化合物の安全性試験などへの応用も期待されている。このようにバイオテックへの期待は相変わらず高い。しかしバイオテックは、独自の産業を形成するほどには成長していない。その証拠に、現在、バイオテック会社のほとんどは、製品を製薬大手にライセンスするか、会社ごと買収されて医薬品産業か医療機器産業の傘下に入ることをビジネスの目標としている。この意味では、産業としてのバイオ(テック)は、医薬品産

業や医療機器産業の裾野に位置している。

## 計測と診断技術と診断薬

薬づくりの基盤は医学および医療（診断と治療の実践）であるが、その医学ではデジタル化が加速され、同時に精密度が格段に向上している。この状況は **Precision Medicine** と称される。診断技術の中でも進歩が著しいのが X 線や NMR を用いた撮像技術と画像診断である。またゲノムやオミックスの進歩で、生理学や病態学的な指標となるバイオマーカー **Biomarkers** の探索も進歩している。さらにある種のがん治療薬のように、その薬の効果がある遺伝的な特徴のある患者に限られている場合、そのような変異の有無をしらべる **Diagnostic** と呼ばれる診断薬の開発が、その治療薬に随伴して行われることが義務づけられている例も増えてきている。こうした傾向は、「薬はつくるだけでなく、その使い方をこれまでより精密にしなければならない」という時代精神を反映している。このような努力は、個別化医療 **Personalized Medicine** への最初の重要な一歩だと認識されている。

診断技術と診断薬の開発は、薬そのものの開発ではないが、薬の開発に随伴した研究開発領域であり、ゲノム解読やオミックスが応用される領域になっている。我が国では X 線 CT や MRI の検査が、先進国の中でも桁違いに多い。診断用の計測装置や撮像装置は、我が国が得意とするものづくり産業であり、その高度化を含め ICT の視点からは、今後の成長も期待される。

## R&D モデルのイノベーションは、関係者をどう変化させているか

現在進行している新しい R&D モデルでは、製薬会社間の関係、製薬会社と大学（アカデミア）との関係、製薬会社と国の研究機関の関係が強調されている。さらに、それらの関係の中に患者や一般生活者や支援団体や NGO などが参加した、新しいパートナーシップが模索されるようになった。こうした動きは、薬づくりの風土 **Landscape** を大きく変化させようとしている。また、その変化は薬づくりの主役たちだけではなく、支援的な立場から関わってきた研究者たちにとっても、数多くの新しい挑戦課題をも生み出している。以下ではその主要なものを挙げてみる。

## 核心的な領域

薬づくりの核心は、薬物の標的となる生体分子を探索し、（多くの場合タンパク質である）その構造をしらべ、それらに結合する適切な化合物を探し、それを吟味改変しながら薬候補に育てていくという仕事である。薬づくりの R&D におけるこの部分は、アカデミアでも概念的にはわかりやすい。したがってこの領域に関する協力に関しては、製薬会社と（大学と独法を含む）アカデミアと国の研究機関、さらにはツールを提供するソリューション企業との間で、すでに長い経験があり、協力し合うことに違和感はない。

この協力関係を強化することは、誰でも思いつくことだ。実際、ヒトゲノム解読計画の終了後、医薬品の開発を加速するために米国の NIH が設定した（Roadmap）計画の中でも、NIH の中と、多くの大学に化合物ライブラリとそれを使った個別の標的に対する超高速スクリーニングが可能なセンターを

設置することがまず行われた。我が国でもそうしたセンターが東大に設置されたが、米国の場合は桁違いに多くのセンターが設置された。

東大の場合、最初はプロジェクト予算で運営されていたが、その後経常的な予算によって安定的に運営されるようになった。米国のセンターは10年間のNIHの予算が終わった後は、その自立的な運営が大きな課題になった。そのためか、現在米国ではAcademic Drug Discovery Consortium ADDC (<http://www.addconsortium.org>) が形成され、そこにすでに115の(プロジェクトを含む)施設が登録している。

B. S. Slusher et al. Bringing together the academic drug discovery community  
Nature Reviews Drug Discovery, 12:811–812, 2013.

これは製薬会社の研究開発の流れ(パイプライン)からすれば、標的の選択、化合物ライブラリの構築、大量の化合物と標的候補との結合試験、薬物候補化合物探索の出発点となる(Lead)化合物の選択、その構造改変などの段階に相当する。この部分の情報計算 in Silico 技法としては、化合物データベース、Virtual Docking、Virtual Screening、HTS (High Throughput Screening) などがあるが、それらの研究者は、製薬会社、大学、国の研究機関などに幅広く存在している。彼らは、1980年代の初めから研究会や学会のようなコミュニティをいくつも結成しており、盛んに交流もしている。このようにすでに確立された専門領域ではあるが、新しい技法やデータおよび知識ベースは、継続的に開発されており、全体としてはまだ専門家の数は増えていくことが期待される。

この領域でのICT活用の問題は、無料あるいは低価格で利用可能な膨大な数の計算プログラムやデータベースなどの資源が存在することで、その全体を把握し、活用することが難しいことだ。

### 薬物標的 Targets の探索

このコア領域と関連して最近浮上してきたのが、薬物標的 Targets の探索の研究である。これは製薬会社のパイプラインの最初の部分に関係しているが、実はほとんどの研究が製薬会社の外で行われるようになってきている。かつて製薬会社は、ある疾患の治療薬を開発するための標的となる生体分子(たいていはタンパク質)の探索を自前で行っていた。しかし国、とくに米国が生物医学の基礎研究に巨額の投資を始めてからの製薬会社は、そのような研究資金投入の成果として提示された標的候補から、開発のための標的を選択するようになった。がんに関する薬の開発は、そうした事情を物語ってくれる一番よい例である。

ヒトゲノム解読計画の成功は、薬物標的の数を飛躍的に増大させると言われてきたが、期待はまだ現実になっていない。そこでゲノムやオミックス技法から得られた膨大なデータを駆使して疾患の機序を分子同士の相互作用の経路網として理解する”Genome-Omics to Pathway/Network to Disease Mechanism & Drug Target の探索”という流れが研究の基軸として定着してきた。また、問題は標的分子ではなく標的経路(網)だという考えも広く受け入れられるようになってきている。

というのは、これまで漠然とイメージしていた単一の標的(カギ穴)に結合する単一の薬物候補分子(カギ)というイメージが変わってきたからだ。実際、ひとつの薬物候補分子は、複数の標的に作用し、

それらが関係している経路網に複雑な変化をもたらす、というイメージが、実験でも検証されるようになってきた。そこではマウスやヒトだけでなく線虫やハエやゼブラフィッシュのような簡便なモデル生物の研究で蓄積された、精緻かつ膨大なデータや知識も解析に動因されている。したがって関係する研究者の幅は広くその中心になるのは、大学や病院の臨床医やバイオインフォマティクスを含む、主にアカデミアや国の研究機関の研究者たちである。

ここでは当然アカデミアの役割が期待されているが、アカデミアと製薬企業と、国が関与した **Translational Science** の研究機関とを連携した仕組みづくりは、まだ揺籃期にある。だから、ここでは既存の学会や研究領域を横断した研究者のコミュニティの構築が必要になる。とくに情報計算技法の立場からの課題は、それをどう実行するかだ。これについては、製薬企業のシーズ探索の研究者や、構造生物学を含む標的の探索や吟味に関わる研究者、標的のデータベース、オミックスからの経路網解析などの専門家を中核に、標的候補を発掘している医学系研究者をゲストとする出会いの機会となる集会の定期的な開催なども考えられよう。

この領域では、ゲノム配列解析、エピジェネティクス、RNA 研究の進歩、オミックス計測技術の進歩など実験的な進歩が依然として続いており、その成果を疾病機序の解明や標的探索に役立てる研究を加速することが期待されているので、研究情報と人的交流のためのコミュニティ形成が緊急の課題である。

伝統的な医学は、人体を部位にわけ、部位ごとに専門領域をつくってきた。また臨床医学の研究はそうした医学の科に対応して区分されている。それでもゲノム解読や遺伝子や経路網の同定が始まり、データや知識ベースとして登録されるようになると、これまでは異なる疾病や異なる病態だと考えられてきた疾患を特徴つける経路網が重なっていることがわかり、同一の薬剤が有効なことが見つかるというように、疾患横断的な理解も深まっている。そのような理解の仕方は、情報計算技法の専門家にはわかりやすく、実際の研究にも（情報計算の）経路網の専門家のチームへの参加が前提条件になる。だが、このような専門家は絶対的に不足していると思われる。

注) この領域の研究にはアカデミックな基礎が必要だが、その目標は薬づくりのつながるという実用的なものの発見にある。この意味では、産学連係の典型的な課題である。だが、薬と受容体の関係をカギとカギ穴ではなく、外からの分子群とその影響を受ける複雑な経路網と考えると、薬の毒性や副作用や薬の適応拡大の問題にも関係してくるから、**Regulatory Research** とも関係している。だから、この領域は、「薬を適切に使う研究」においても基礎になる。現在の製薬会社のパイプラインが科学の視点からは、最早適切ではないという理由のひとつは、こうした生命科学の進歩にある。ここでは研究組織のリノベーションが必要だ。

### 新しい代替モデルと前臨床試験の革新

マウスを代表例とする前臨床試験は、医薬品候補化合物の安全性や有効性を *in vivo* でしらべる最初のルーティン化された試験である。これを効率的効果的に実施することは、科学的視点、経費の視点、動物愛護の視点から常に議論されており **Translational Science** および **Regulatory Science** の重要な課題になっている。しかしこの段階は、アカデミアの研究者には、極めて参入しがたい研究領域であり、社会的にもあまり理解がなされていない。その理由は実際の実験にコストが掛かるため、恒常的に実際のデ

ータに接することができるのは国の研究機関の研究者でなければ難しいことによる。ところがそうした研究機関では研究者の数が少なく、膨大なデータを活用するだけの人的な余裕がない。

同じことは、薬が承認されて臨床で使われた時起きる副作用の研究についても言える。薬の副作用のデータは、強制的に収集される体制ができていますが、それを深く解析して生かすための研究者は、絶対的に不十分している。

薬の安全性（毒性）試験は、規制当局によって定められるが、それは長い間（半世紀以上も）見直されることがなかった。だが、欧米では今世紀に入ってようやく見直しの機運が高まってきた。それが Tox21 などと呼ばれる動きである。この動きで注目されるのは、進歩が著しい計算機を活用した (*in Silico*) 技法の導入が積極的に検討されていることだ。こうした研究は、Computational Toxicology（計算毒性学、以下 CompTox と略）とも呼ばれている。

そのような動きと呼応するように、高い関心をもたれているのが、胚性幹細胞（Embryo Stem Cell, ESC）あるいは iPS 細胞（iPSC）を活用したスクリーニング技法である。これらの動きに、さらに相乗しているのが、げっ歯類よりずっと簡便な基礎生物学というモデル生物 Model Organism（線虫、ハエ、ゼブラフィッシュなど）を活用する試験法である。

これらの技法には、それぞれ長短がある。生命系は複雑であるから、単一のモデルでの取り組みでは、いずれにしても不十分である。だから、これらの“代替モデル Alternative Models”の長所を組み合わせた、「統合的融合的な取り組みを開発すること」が望まれる。だが、こうした研究領域横断的な仕組みづくりを、個々の専門領域の研究者が提唱することは案外難しいようであり、なかなか進んでいない。このような状況下では、これら新しい代替モデルと従来型の試験法の専門家とが互いの方法論の理解を深め、融合的な研究領域のコミュニティ形成について話し合う機会をつくることから始める必要がある。

本来、そのような改革への努力は国が音頭をとって進めるべき活動だ。しかし、米国や欧州に較べて我が国のこの分野への対応は、極端に遅れている。その遅れを取り戻すには、国が Translational Research への認識を改めるのを待ってはられないだろう。だから研究者たちは、自主的に分野横断的な連絡組織をできるだけ早く立ち上げる必要がある。

なお情報計算技法の視点から見れば、これまでのような化合物の構造に基づく構造活性相関的な技法だけでなく、iPS 細胞やモデル生物を使った実験データの解析や“Genome-Pathway/Network to Toxicity”からの Toxicity (Outcome) Pathway の同定とそうした知識を使った推測のような研究に幅を広げる必要がある。さらに毒性研究を、がんやがん治療薬の開発の研究、薬の代謝系の研究、さらには健康食品成分の研究などと連結する大局的な視点からの取り組みも検討されるべきだろう。

・ P. Kohonen et al. Cancer Biology, Toxicology and Alternative Methods Development Go Hand-in-Hand, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 115: 50–58, 2014.

いずれにしても、この領域は人材養成の点でも最重要課題の一つになっている。日本版 NIH 構想のアキレス腱は、まさにここにある。

大規模な臨床研究 Cohort Study と新薬の臨床試験 Population Study の方法論

この連続セミナーの第3回で取り上げたが、現在、医薬品開発における（第3相）臨床試験は、安全性の検証を重要視しているため、大規模かつ長期になっている。同じように大規模で経費を要する研究としては、既存の治療法の安全性や有効性を検証する（ホルモン補充療法のような）大規模な試験や、ある集団の経年的な健康状態の変化を追跡する（コホート）研究がある。いずれも大きな資金が必要な研究であり、第3相試験は、それを開発している製薬会社だけでなく国の（資金的な）関与が求められる。

このような研究のデザインとデータ解析には、経験の豊富な人材がもともと少ない上に、同じような研究をいくつも経験した上で取り組めるといった性質のものではないため、ぶっつけ本番で行われていることが少なくない。こうした集団を対象とした研究 **Population Study** では、被験者の遺伝的な素因や生活環境や生活様式による層別化が大きな課題になる。患者の層別化は、個別化医療の要点であり、患者個人のゲノムデータに基づく患者に合った薬の選択 **PGx (Pharmacogenomics)** は、その最初の実践例とされているが、こうした技術は、大規模な臨床試験でも基盤になる技法である。この他に、これまで金科玉条 **Gold Standard** とされてきた、プラセボ（偽薬）を使った、2重盲検 **Double Blind** 法を改め、試験が始まってから様子を見ながら方法を変えていくという適応的な試験方法も提案されている。

・ S-C. Chow, *Adaptive Clinical Trial Design*, *Annu. Rev. Med.* 65:405-15, 2014. 10

・ 臨床試験の用量選択に関わる諸問題と展望、日本製薬工業協会医薬品評価委員会 統計・DM 部会、平成 21 年 9 月

このような規模の大きな、しかも国が関与するような **Translational Research** は、必然的に **Open Collaboration** 的な共同研究モデルになる。同じようなスタイルの研究としては、臨床試験を進めながら承認申請を断念した治験薬の活用も含まれる。既存の薬を申請時の適応を異なる疾患に適応するための適応拡大 (**Drug Repositioning**) の究も、こうした **Population Study** の性格を有している。

こうした試験研究を適切に実施するための疫学的な研究者と深い対話ができる情報計算技法の専門家の育成が必要である。我が国では、医学統計の伝統が薄く、本来の疫学研究室が少なくなり、さらに大規模臨床試験の数が少ないという3つの事情が重なって、科学的に研究を進める体制が脆弱であり、それを遂行できる人材も不足している。個々の研究者レベルで見ると、我が国にも優れた研究者は少なくないが、国が大規模臨床試験を支援して実績を上げられるような効率的効果的な体制はできていない。この点も日本でリノベーションが急がれる領域である。

注) NIH の現在の長官であるコリンズ **F. Collins** は、米国のヒトゲノム計画のリーダーだった。彼はゲノム時代の大規模コホート研究の必要性を訴え、その考え方を披露しているが、その後（責任者になってから）NIH に **Translational Science** のための **NCATS** を設立し、さらに患者中心の研究の概念を実践するための **PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute)** を設立して、この組織を基盤とするネットワークによる研究体制をつくった。これが **PCORnet** だ。それができた時、彼は「夢が実現した」、と言っている。我が国のゲノム研究と米国のそれとの大きな違いは、まさにこの患者中心の思想にある。この思想は民主主義あるいは人道主義から来ているようにもみえるが、「被験者を研究のパートナーとしなければ、ゲノム研究が完結しない」という、科学的な理由の方が大きいと思われる。GWAS 研

究には多くの患者を必要とする。従来の大規模疫学研究や臨床研究では、個々の参加者のデータは統計的に処理されることで、個人は集団の中に埋没していた。しかし、ゲノム科学の進歩は、大規模集団に参加している個々の人にも、その特性を解析し、その人のための対処法を助言する可能性を高めている。それが医学研究の道具としてのゲノム解読技術の革新性だ。ICA が、生活者が先導する健康イノベーション（ハイ・クラウド計画）を掲げているのも同じ思想である。米国では NIH の活動を支援する NGO である Foundation for NIH（FNIH）が、研究における NGO 対策をしているようだ。

## 薬の適正使用のための科学

これまでの薬づくりに関わる費用で大きな部分を占めてきたのが、臨床試験である。とくにその第 2 相（Phase II）は、開発を断念することに追い込まれる可能性が高い関門と指摘されている。しかしながら、申請が受理され市場に登場した薬でも、副作用などで市場から退場していくものは、少なくない。ここには、新薬の注意深い追跡、薬を使うべき患者とその使い方の理論（right drug, for right patient, by right dose at the right time）、小児や高齢者への適正使用量の推定、副作用の監視、複数の薬剤使用の注意（Poly Pharmacology）など、多くの問題がある。このような問題には、基本的にシステム技法を踏まえた制御工学 Control Theory の発想が必要だが、そのような発想に基づく研究は、まだほとんど行われていない。ここでもまず、科学的な研究の枠組みを整える（リフォーメーションの）必要がある。

一方ネットの進歩で、薬の処方を選択時にネットの利用（スマートフォンやタブレット PC などのアプリ、例えば Epocrates の Apps、も広がっている。また、製薬企業のセールス要員（日本の MR, Sales Representatives）に代わる非営利の適正処方の研修プログラム（Academic Detailing）への関心も高まっている。また、副作用の事例を積極的に活用し、既存の薬や治験でうまくいかなかった候補化合物の新しい適応を探索する研究も注目されている。このような研究は、臨床データ収集が基礎になるが、ゲノム解読の進歩から期待される個別化医療（Individualized/Personalized Medicine）の時代には、個人の膨大なゲノムデータと組み合わせた解析技法が期待されている。医療のビッグデータとも呼ばれる、このような医療サービスと直結したデータ処理課題は Translational Science および Regulatory Science の中核であるが、科学としての複合性の故に、これまではアカデミアの関心を惹きにくく、研究者が乏しいのが現状である。

こうした状況を少しでも改善することに向けた最初の試みとして、関係する研究者や専門家たちを、分野横断的に探索して、情報交換と人的交流を目的とする会合を開催する必要がある。

注) PPT が効力を発揮してくると、Epocrates のような米国産の apps が日本臨床医に一気に広がる可能性があるのではないかと、考えてみる必要がある。その他のサービスについても同様だ。

## ビッグデータ：医療情報学のルネサンス

現在ビジネスの視点で熱い視線が注がれているのがゲノム解読の商業的なサービスである。その原動力になっているのが NGS（Next Generation Sequencer）と呼ばれる DNA の配列決定装置のコストダウンである。これによって、生物系の基礎および応用のあらゆる分野で NGS が購入され、この分野の解

析担当者が忙しくなってきた。こうした装置を扱い配列データを処理するためには、当然、ICT（情報通信技術）にも通じている専門家が必要とされる。そこから産生される膨大なデータを、健康医療サービスに活用するためには、配列データを個人の診療データや健康状態のデータ、つまり EMR（Electric Medical Records）や PHR（Personal Health Record）と組み合わせる必要がある。ここに、Genome data x EMR/PHR = Big Data、という新しい研究領域が生まれている。そうした専門家の必要性は急拡大しているが、（正規の）職として増大しているかどうかは疑問である。

では、そうしたビッグデータから何が生まれるかと言えば、より適切な健康医療対策ということになる。そうした対策には、さまざまなレベルがある。患者の薬物への応答特性をしらべてより効果が高く、副作用の怖れが少ない薬剤を選択するというのは、ある種のがん治療薬を選択する前提としてすでに義務付けられている Companion Drug（Companion Diagnostic）として実際に行われている。このような対処は、他の疾患や治療薬にも拡大されていくだろう。実際、アメリカの病院として評判の高い Mayo Clinic では、患者への適正な薬物治療をめざして学習型の意味決定システム Learning Decision Support System を組み込んだ環境づくりを実験している。費用が掛り、失敗や補償のリスクが高い薬の臨床試験に参加してもらった被験者の選択を行う層別化 Stratification の重要性は製薬会社にはすでによく認識されている。高額なのに効果が少ない抗がん剤をどのように使ったらよいか、アメリカの臨床腫瘍学会は、「経費を抑えながら患者への効果を高めるためには、どのような選択をしたらよいか」という問題に、ビッグデータとスーパーコンピュータを駆使して挑もうとしている。

さらに ICT 活用という視点での野心的な試みとしては、IBM と New York Genome Center などと共同で脳腫瘍 Glioblastoma の研究に挑むとか、ベンチャー G. Venter らの個人のゲノムや代謝物、腸内細菌などを網羅的にしらべて健康長寿の仕組みを解き明かす会社とか、同じような健康に関わるビッグデータを収集し解析するグーグルの Baseline と呼ばれる（Google X）プロジェクトなどが目に付く。いずれも新しい時代を切り開こうという意気込みが感じられるプロジェクトだ。

こうした動きを象徴するのが、NIH が（ビッグ）データ解析の専門家のポストを設けたことである。それは“Big Data to Knowledge”という時代精神であり、Genome x ICT = Innovation という構図を具体化する対策と言えよう。

注）日本の医療のビッグデータとしては、当然、レセプト記録がある。これは来年から電子化されて使われるようになると聞いている。医学データとして、どれだけの信頼性があるかは疑問であるが、医療費の合理化には、役立つと思われる。

### カギとなる個人の健康医療記録の扱い

我が国では、米国で赤信号が付いた DTC（Direct to Consumers）ビジネスへ、時代の寵児的な ICT 企業が参入する動きがマスメディアで報じられている。だが、伝統的な医療情報の領域を革新することをめざした野心的な事業は、まだ表面に出ていない。その原因の一つは、診療記録（カルテ）電子化への対応に苦慮していることではないかと推察される。そうこうしている間に進化しているのが、私たちが MUC Technology と呼んでいる、スマートフォンやタブレット PC やクラウドと、簡易生体計測装置を組み合わせた健康状態を個人で記録する Personal Health Record（PHR）技術である（Topol12）。

・ E.Topol, ” The Creative Destruction of Medicine: How the Digital Revolution Will 4 Create Better Health Care”, Basic Books, 2012.

これまで生物医学系と情報計算技法の境界領域においては、臨床医学への応用を想定した **Medical Informatics** が独立した専門境界領域として立ち上がり、その後で分子生物学の研究、とくにタンパク質の構造解析やゲノム解読技術の進歩と連動して **Bioinformatics** がたちあがってきた。**Medical Informatics** の中でさらに独立性を強めていたのが、医師の判断を支援する「意思決定支援システム」の研究であり、米国では **Artificial Intelligence in Medicine (AMIA)** である。現在、この2つの専門境界領域は連結されようとしている。

その動きを加速しているのが **Translational Research** である。NIH がデータ対応の責任者のポストを設けたのは、明らかにデータから知識を生み出す仕組みづくりの重要性を認識したからであると思われるが、その初代の責任者に任命された **Philip Bourne** は、AMIA メンバーであり、カリフォルニア大学の薬学部の教授だった。

## 新しい道

繰り返しになるが、これまでの薬づくりは製薬会社の内部で行われてきた。今そこに外部と連携するというオープンイノベーションの波が起きている。そこでの課題としては、製薬会社のパイプラインモデルにおいては、標的の探索と臨床試験（とくに第3相試験）に対応する領域に、焦点が合わされている。これに対して上で紹介した、上市後の臨床における薬の適切な使い方に関する科学的な研究は、薬づくりのイノベーションというより、医療に起きている個別化を目的としたイノベーションに含まれる。

例えば抗菌剤（抗生物質）の適切な使い方は、患者の腸内細菌叢の計測と解析結果も考慮に入れなければならないだろう。しかし、患者の応答は、薬づくりの視点でも重要である。この意味で、薬づくりにおける情報計算技法は、もはやこれまでのような計算化学やゲノムやタンパク質（あるいは代謝物）を扱うバイオインフォマティクスだけでなく、なってきたことは明白である。問題は、この変化にどのように適応するかだ。

結局薬づくりへの ICT の活用は、製薬会社の候補化合物の開発だけでなく、その前の段階である標的の探索、薬候補を出した後の前臨床と臨床試験、さらに申請業務、臨床医に適切に薬を選択してもらうための合理的な説明、副作用への対応、コストを入れた最適な使い方への対応に広がっている。それを効果的に進めるとしたら、それらの個々の分野を横断した臨床研究との関わりにおいて考えるべきだろう。

この視点から言えば、現在の「薬づくりへの計算機応用」の視点は、あまりに狭く、仕事の可能性も過小に評価していると言える。言い換えれば、そこにはまだ職を開拓する可能性が大きいということだ。

## 健康寿命への関心の高まり

もうひとつ誕生しつつある課題は、健康に関わる科学と情報計算技法の境界領域である。先進国は、

いずれも高齢人口の割合の増大と科学技術の進歩の結果としての医療費の高騰に脅かされている。皮肉なことに、この傾向は、先進国で好まれる基礎生命科学技術への投資が盛んになるほど加速されている。人間を健康で不死にできない以上、このジレンマから脱却する唯一の道は、予防にもっと積極的に取り組むことである。食事や運動や睡眠など生活様式による介入法 **Intervention** は、もっとも現実的かつ確実な解決策である。しかしこうした解決策は、地味で、ドラマ性が乏しい上に、科学技術の面でも医薬品の研究開発以上に難しい要素（例えば、複数成分の複合効果）を含んでいるため、研究者も少なく、研究予算も乏しかった。しかし、ゲノム解読とそれに随伴するオミックス **omics** の発展は、こうした領域の研究に新しい可能性を提示している。

ここでは、健康医療サービスの受け手（**Consumers**）の積極的な関与が重要だと指摘する意見もある（**Topol12**）。ただ産業としては、製薬産業のように、高度の科学（とくに生命科学）や技術を重要視するほど成熟しておらず、**Evidence-Based** あるいは **Mechanism-Based** というより、宣伝至上 **Advertisement-Based** な状況にある。しかし食品中（あるいはより広く天然物の中の）成分の生体への影響解析は、薬の研究開発と科学的には変わるところがなく、ここに「医薬品研究と食品中の有効（あるいは毒性）成分に関わる研究とを積極的に橋渡しする」機が熟してきた。こうした動きを後押しする出会いの機会、研究者コミュニティづくりをめざした活動を行う。

なお、こうした統合的な研究は、住まいやヒトの住む環境における様々な要因との相互作用にも自然につながっている。例えば、食は農水産業を介して自然環境要因と深く関係している。この領域は、健康医療だけでなく、労働や環境行政や農水産行政に関わる領域でもあるが健康医療研究の視点からすると、**Translational /Regulatory Science** の視点からすれば、専門の研究者が少なく、育ちにくい分野である。そのような状況の改善も、できれば視野に入れるべきである。

注) **ChEBM** のリーダーであるバイオインフォマティクスで著名な **J. Thornton** は、**Aging** 研究のための情報計算プラットフォーム構想を出して（**Wieser11**）。またゲノム解読で著名なベンチャー **G. Venter** は、健康長寿研究のための会社を設立した。

・ **D. Wieser et al., Computational biology for ageing, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 January 12; 366(1561): 51–63. Figure 2**

### 新しい価値観の導入と評価の見直し

このように見てくると薬づくりを含む、健康医療と情報計算技法の境界領域には、今、多くの未開拓領域が浮上してきている。これは医学のデジタル化が進んでいる当然の帰結だと言うこともできる。それはイノベーションであり、その牽引役は「ゲノム x **ICT**」だと簡潔に表現できる。このイノベーションを後押ししているのは、急速に高齢化が進んでいる我が国の人口事情である。アルツハイマーや **Aging** への対処などは、緊急を要する課題である。しかし、薬づくりも、より一般の健康医療対策も、実行への動きはひどく緩慢だ。この様な状況に対処するためには、新しい価値観を受け入れ、科学研究や技術開発を強力に進めるための「仕組みづくり **Renovation**」が何よりも重要である。この資料では、その一端を紹介した。

問題への対処でもっとも重要なのは、問題とその解決策を明確にし、行動を呼びかけることである。米国では、それが 21st Century Cure と呼ばれる議員提案になっている。我が国には、政治家のそうした動きはなく Translational Research や Regulatory Sciences を推進する国の研究機関は、基礎研究のそれに較べるとひどく恵まれていない。考えられる一つの方策は、研究者がコミュニティをつくり、この脆弱性を補強する研究や人材育成の仕組みを考えることではないか。

## プロジェクトと競争制万能の弊害

今日では、化学系の研究者にしる、生物系の研究者にしる、Drug Discovery と呼ばれる薬の開発の最初の段階 Early Stage に関与する研究者たちは、すでに開発されている多種多様な情報計算技法の資源を駆使するようになってきている。そのような知識ベースやデータベースや計算ツール Tools は、数が多いだけでなく進歩や変化が著しいから、利用環境を整え利用ノウハウを提供してくれる専門家が必要になっている。

そのような専門家が登場したのは、1980 年代の初めであるが、その数はゆるやかに増大を続けていたが、2000 年代に入った頃からは頭打ちになってきたように思われる。その頃から欧米のビッグファーマも日本の大手の製薬会社も、買収や合併が盛んになった。その動きは、研究部門の削減、縮小と軌を一にしている。医薬品開発の基盤となる化学系および生物系の研究者が増大しなければ、彼らのパートナーとなる情報計算技法の専門家の数も増えない。かくして計算化学や計算創薬、化学情報（情報化学）、バイオインフォマティクスなどの専門家の雇用の機会も伸びていない。

伸びたのは雇用期間が限られているか、非正規雇用（いわゆるアルバイト）的な仕事である。そうした雇用の場合の雇用者は、製薬企業やバイオファーマなどのような民間企業ではなく、むしろ（独立行政法人である）国や大学の研究機関である。さらに国で言えば、研究費の伸びが大きな基礎研究機関が多く、いわゆる Translational/Regulatory Research では少ない。また、後者のような機関の正規のポストは、むしろ削減されているようだ。この問題は、生物医学研究の世界のリーダーだった米国でも議論されるようになってきた。Translational Science や Regulatory Science を強化するには、科学技術の価値観と評価法を変える必要があることは明らかだ。

注) バイオテックの専門家の雇用は、アカデミアや農業関連を除くと、（バイオファーマを含む）製薬会社か、その支援企業か、健康医療関連のサービス機関（病院や検査センターなど）や会社などとなる。ただし後者の雇用機会はまだ十分開拓されていないようだ。そのバイオと情報計算技法の境界領域がバイオインフォマティクスである。

職への展望がない、自分がどのような仕事につきたいのか、つけるのかが想像できない状況は、学生にとっても仕事を探さねばならない若手研究者にとっても、辛い状況である。そこには専門家としての Identity の問題もある。自分が何によって認められたいかが判然としない状況も研究者にとって不安の材料となる。とくに情報計算技法を専攻しながら、自然科学と情報計算の学際領域の仕事についている研究者たちは、自分の専門領域と自分の専門性を、どのようにアピールするかが、深刻な問題になる。例えば、米国医療人工知能学会 Artificial Intelligence in Medicine では、情報計算系の研究者ががんとか循環器とか内分泌系というような、医学の個別の専門領域において、臨床研究者やウエット実験系の

研究者と共同研究をしている場合、「役に立っているが、自分の専門性はなんだろうか」と悩むことになるが、この問題に学会としては、どう対処したらよいかを考えるべきではないか、というような提言がなされている。

- ・ N. S. Buchan et al., The role of bioinformatics in drug discovery, *Drug Discovery Today*, 16(9/10): 426-434, 2011.
- ・ P. R. O. Payne, P. J. Embi, J. Niland, Foundational biomedical informatics research in the clinical and translational science era: a call to action, *JAMIA*, 17: 615-616, 2010.
- ・ I. N. Sakar et al., Translational bioinformatics: linking knowledge across: biological and clinical realms, *JAMIA*, 18: 354-357, 2011
- ・ C. A Kulikowski, E. H Shortliffe 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* published online June 8, 2012

### 行動を呼びかける

この資料は、連続セミナーの第4回の開催趣旨と補足するために作成した。社会が必要とする医薬品を世に出すためには、医薬品研究開発のこれまでのモデルを変えなければならないというのが、米国や欧州の動きである。その認識の下に、我が国でも新しいモデルに基づく薬づくりへの挑戦が始まって欲しいという願いをこめて、彼我の違いがどこにあるかをまず考察した。我々の結論は、Publicである国と、Privateな製薬会社と、Academiaである大学を結ぶ、Public-Private, Private-Academia というような関係プロジェクトは、たしかに日本でも額の多少は別にして予算がつけられるようになっている。

しかし、そこには以下のような違いがあるように思われる：

- (1) 基礎科学系の独法などの研究機関に較べると、Translational Science や Regulatory Science を使命とする国の研究機関が強化されておらず、機能も脆弱である、
- (2) 複数の製薬会社と国の研究機関が参加した、例えば疾病の機序やバイオマーカーの探索のような、前競争的な研究プロジェクトがない、
- (3) 患者、支援団体、一般の生活者などを新しい研究のパートナーとして受け入れた、「社会が必要とするような」、大規模な集団的な研究を進める国のプロジェクトがない、
- (4) 医療のデジタル化、精密化に対応する ICT 活用の Vision がなく、必要な人材の養成や職の用意もされていない。

このセミナーでは、とくに最後の違い(4)に注目し、開催に協力していただいている学会の有志の方々に、それぞれの立場から、ご発言していただくことを想定している。この会は、行動への結論を出すことを目的としているのではなく、それを考えるための材料 Food for Thought を提示することを目的としている。以下は、そのための私見である。

### 補足として：必要な行動への提言

(1) 議論の機会を設けること：薬づくりの新しいモデルに関する議論を深めること、とくに ICT 活用の視点から必要な人材とその養成について考えること。なぜなら、薬づくりも医学や医療もデジタル化、精密化が急速に進んでいるからだ。

(2) 薬づくりへの情報計算技法の応用を、**Docking Study** やこれまでのバイオインフォマティクスに限定している発想を改めること。とくに後者の役割が急拡大している現状を認識し、学会などで対策を話し合うことが必要だ。

(3) 我が国ではすでに開拓されている領域でよい仕事している研究者は少なくないが、**Translational/Regulatory Sciences** への ICT 活用のフロンティアを開拓している研究者が少ない。そのような研究者を増やすには、そうした領域の研究費を増やし、成果の評価の物差しを改める必要がある。

(4) 生物医学も薬づくりも急速に発展、変貌していくから、拓かれつつある新しい領域に研究者が移動していくことを、意識的に支援しなければならない。そのために学会などでは若手研究者と話し合う機会を増やすと共に、相互に学びあえる機会を積極的に設けるよう工夫する必要がある。

(5) 現在、急激に拓かれつつある領域に必要な、新しい専門家を養成するためには、研究者コミュニティを結成し、ネットを活用したオープンな学習教育環境を構築する必要がある。

(6) 上記の学習教育では、新しい生物医学や薬づくりとして次世代の話題をできるだけ取り上げる必要がある。ビッグデータの扱いも、現在拓かれている臨床や薬づくりの話題を深く追求するスタイルがよい。とくに **Clinical Informatics** は、臨床研究者と深い対話ができる専門知識が習得できるような課題が必要である（このような課題については、セミナーの開催までに例を用意する予定である）。

(7) このような行動の出口 **Exits** としては、新しいビジネスの創出を含む雇用創出が想定されている。しかし、最初からそれを狙うのは難しく、まずは既存の職域の拡大に努力する必要があるだろう。また、人材教育と求職、転職を支援するための、情報交換や求人求職の情報サイトを学会などが合同で設立、運営する必要がある。

このような活動項目は、まだ必要な行動の一部に過ぎない。それでも新しい行動を起こせば、視界は開けてくるだろうと期待している。キャドゥアライアンスの活動を支援している ICA（サイバー絆研究所）は、退職あるいは準退職の世代が、若手世代と連係して新しい仕事の機会を創出することを、活動目標の一つにしている。だから、上記のような行動の実践には参加したいと考えている。関心をもたれた方は、[mail@join-ica.org](mailto:mail@join-ica.org) に、ご連絡いただきたい。

文責 神沼二眞、サイバー絆研究所