

シリーズ 「薬づくりの新しい R&D モデルを探る-2014」

CBI 学会年次大会フォーカストセッション

「薬づくりの新しい R&D モデルを探る - その 2 ～行動に向けて」 2014 年 10 月 30 日

背景資料

このセッションでは会場で印刷資料の配布ができない。それを埋め合わせるため、以下の小文を作成した。大変急いで作成したので、誤りも多いと思われるが文献類は、ほとんどネットから無料で入手できるものを選択してある。

1. 白井宏樹講師の「薬づくりで必要とされる新しい Bioinformatician」について

白井宏樹講師の略歴

- ・ 1990 年 4 月～2002 年 4 月;田辺製薬株式会社・応用生化学研究所（後に創薬研究所に改名）・研究員：うち、1995 年 4 月～1997 年 7 月生物分子工学研究所・情報解析研究部門・中村春木研究室に出向・客員研究員；2000 年 4 月～2001 年 3 月英国ケンブリッジ大学生化学部門 Tom Blundell 教授研究室に留学
- ・ 2002 年 4 月～9 月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター研究員
- ・ 2002 年 10 月～2005 年 3 月 山之内製薬株式会社（後にアステラス製薬に改名）
- ・ 2012 年 4 月～アステラス製薬専任理事。

参考になるとと思われる公開情報

- ・ 白井宏樹、「創薬現場から見たバイオインフォマティクスのニーズ」、日本バイオインフォマティクス学会ニュースレター、第 18 号、2009.

http://www.jsbi.org/pdfs/NewsLetter/NL18_P04.pdf

- ・ 白井宏樹、小堀正人、バイオインフォマティクスとドッキング研究の接点、YAKUGAKU ZASSHI, 127(1):103-112, 2007.

・ M. Kiyoshi et al., Affinity Improvement of a Therapeutic Antibody by Structure-Based Computational Design: Generation of Electrostatic Interactions in the Transition State Stabilizes the Antibody-Antigen Complex, PLOS ONE, 9(1): 2014 on-line.

- ・ 白井宏樹、「企業内研究、国内産学連携および国際連携をどう組み合わせるか=抗体創薬インフォマティクスを例に=」、第 343 回 CBI 学会研究講演会「海外の事例に学ぶ、新しい形の産官学連携」、2013 年 9 月 16 日.

世話人より

いま、生物医学が大きく変貌しつつあることは、専門の研究者たちだけでなく、社会一般でも認識されるようになってきている。ICT とバイオの境界領域であるバイオインフォマティクスの重要性が増し、その専門家への期待が高まっているのは当然であろう。次世代シーケンサー（NGS）や DNA チップやメタボロミックスなどを使っている研究者たちなら、優秀なバイオインフォマティクスの専門家の協力が喉から手が出るほど欲しいだろう。このことは、生物医学関連の研究費をだしている側にも伝わっているらしい。昨年（2013 年）の CBI 学会の大会における基調講演、「バイオインフォで生命が分かるか？—生命情報科

学に期待すること」の冒頭で、小原雄治講師（国立遺伝研）が、「バイオインフォマティクスの養成が緊急の課題だ」と、その朝、講演会場に来る前に会われた研究費担当者に言われたという話をされていた。ウエットな実験や臨床家が主流の生物医学が、全体に Digital 化、精密化されているのだから、それも当然であろう。

その流れは当然薬づくりにも浸透している。とくに最近低分子化合物薬の承認が難しくなり、ペプチドやタンパク質などを材料とする抗体医薬や生物製剤の承認の割合が増えている。このことから、バイオインフォマティクスの専門家が薬づくりに直接関わる機会が増えてきているのではないかと考えるのは、当然であろう。これらの薬は、大学の研究室で芽が出て、スタートアップ（ベンチャー）企業で試作され、大手の製薬会社で臨床試験がなされる、というコースを取ることが多い。白井講師は、抗体医薬や生物製剤研究のパイオニアであり、**Computational Medicinal Chemistry** とバイオインフォマティクスのつながりを語っていただくには、我が国で最適な方であることは、よく知られている。

しかし、それではバイオインフォマティクスの専門家たちが、十分活躍しているのか、これからも「右肩上がり」の勢力になっていくのか、には疑問がある。実験家が欲しいバイオインフォマティクスの専門家は、決して多くなく、「取り合い」の状況にある。一方、バイオインフォマティクスの専門家たちから言えば、期限付きの便利屋づかいをされるばかりで、安定的な仕事の機会が少なく、自分の専門にも疑問を感じることもある、という声をよく聞く。とくにヒトゲノム解読の時のブームが終わって実需の時代に入ると、短期の求人には困らないが、その先の安定的な職が少ない、という悩みが聞こえてくる。大学も、新しい領域として、ポジションが増えている間はよかったで、大学全体の経常経費が削減されている近年では、雇用機会はなかなか増えてはいないように思える。専門家の集まりいである学会などは、この問題にどう対処しているのか？

実は、小原講演がなされた、今年の日本バイオインフォマティクス学会の年次大会では、阿久津達也（京都大学）と松田秀雄（大阪大学）の両教授が世話人となった「キャリアセッション」が開催され、次のような発表がなされた。

- ・大野健太（プリファードインフラストラクチャー）、「次世代バイオインフォマティクスを支える技術」
- ・山口 昌雄（アメリエフ）、「日進月歩の生命科学研究で成果を出し続けるためには」
- ・奥村 利幸（三井情報）、「MKI のチャレンジ-バイオインフォマティクスが拓く未来に向けて」
- ・宮本 真理（CLC バイオジャパン）、「外資系企業が博士号取得者へ期待すること、外資系企業で活躍する博士号取得者達」

小森 隆（インテック）、「バイオインフォマティクス人材の総合 IT 企業におけるキャリアパス」

- ・六嶋正知（塩野義製薬）、「塩野義製薬の研究所がバイオインフォマティクスに期待すること」
- ・青島 健（エーザイ）、「創薬に必要なバイオインフォマティクス技術」
- ・水野英明（中外製薬）、「製薬企業研究員のキャリアパス」

この会では、とくに製薬会社における人材育成に関する大変興味深い話題を聞くことができた。ただ、こうした機会は例外で、本当に問題を抱えているのではないかと思われる中堅若手研究者の声は意外に仲間内にとどまっているようで外に漏れてこない。それでも、日本バイオインフォマティクス学会ニュースレターや NGS 現場の会などにふれた資料で、わずかに伺える程度である。

我田引水になるが、今回のセッションの世話人らも、危機意識をもち、キャドゥアライアンス CADU

Alliance/サイバー絆研究所の主催として、昨年6月から始めた「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」シリーズでも、この課題を幾度か取り上げている。具体的には、第2回、「オープンコースによる人材育成」、2013年9月25日における下記の2つの講演資料

- ・神沼二眞、自然科学と情報計算技法に関するネット上のオープンコースの現状、

http://join-ica.org/ws/material/130925_tk1.pdf

- ・神沼二眞、専門職としてのバイオインフォマティクスの未来

http://join-ica.org/ws/material/130925_tk2.pdf

および、第4回「ICT活用のフロンティアと求められる人材」の背景資料、

- ・神沼二眞、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

http://join-ica.org/ws/material/140925_bg.pdf

である。

日本の科学や技術の未来は、若手研究者に依存している。これまでになかったほど巨額の研究費が、生物医学の特定の課題や機関に集中投入され、短期の結果が求められ、とくに若手研究者が過酷な環境で仕事をしている（させられている）状況に、米国では、批判がなされ、価値観の転換の必要性が議論されるようになった。研究の結果の再現性が低いことも、単なるモラルの問題としてではなく、より深い視点から議論されるようになった。日本でも、似たような議論がなされるようになってきた。

世話人としては、若手研究者の明日の問題として、参加者に議論をしていただくことを期待している。白井講師は、社内だけでなく、我が国の著名な計算化学や計算創薬やバイオインフォマティクスやタンパク質工学の専門家と共同研究をして成果を上げられてきただけでなく、欧米の専門家とのオープンコラボレーションをも経験されている。薬づくりの新しいモデルの特徴である「社外との関係の実践者」でもある。

2. Nadeem Sarwar 講師の“Delivering novel and targeted medicines from human genetics to patients”について

略歴と講演要旨、および関連する文献をいただいているので、ここでは参考になるとと思われる文献を下記に紹介しておく（多くがネットからも無料で入手できる）。

- ・ The Emerging Risk Factors Collaboration, Glycated Hemoglobin Measurement and Prediction of Cardiovascular Disease, JAMA. 311(12):1225-1233, 2014.

- ・ R. M. Reynolds et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years, BMJ 2013;347:f4539.

- ・ IL6R Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies, www.thelancet.com Vol 379 March 31, 2012.

- ・ The Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death, N Engl J Med 2011;364:829-41

これらの文献は、肥満、糖尿病、冠動脈疾患など、現代の主要疾患に関わる危険因子の発見や関与の度合いを、数十万人におよぶ疫学的な研究を束ねたメタアナリシスの手法でしらべる研究の成果である。これらの仕事で、まず驚くのは、大学や病院や製薬会社を網羅した多くの研究者を集めた国際的なチームでなされていることだ。論文の著者名も、Collaboration とか、Consortium などになっている。つまりは研究課題ごとに、国内国外の立場を異にする研究者が多数協力していることだ。その中核になっているのが、Cambridge 大学の下記の施設

Cardiovascular Epidemiology Unit, Department of Public Health and Primary Care

<http://www.phpc.cam.ac.uk/ceu/>

であり、研究費も国や財団などさまざまな団体から支出されている。

Sarwar 講師は、これらの研究でもリーダー的な存在であることが伺われる。そこでは数十万人の遺伝的素因と検査値と臨床的な知見を分析し、Hazard Ratio (HR) を算出する。このような研究から、遺伝的な特性と臨床的な知見との関係や、治療の指標が探索されることになる。世話人らの「薬づくりのセミナー」では、本年の第3回の「社会に開かれた薬づくり」<http://join-ica.org/ws/140909.html> が、このテーマに関係している。そこでも議論になったことであるが、このような研究は、薬づくりでは第3相の大規模な治験に関係している。また、既存の薬の効果やリスクを再吟味する大規模臨床試験とも、関係が深い研究である。上記に例とした挙げた文献の研究でも、日本の研究者が参加している課題もあるが、一般にこの種の研究は、日本ではなかなか実施できていない。ここではまた、すでに行われた複数の研究を束ねて見直す、Meta-Analysis の技法が使われている。この意味では、先端的な科学という派手さはないが、疫学的研究の王道を行く桁違いに体力のいる研究である。

また、講演要旨にもあるように、これらの研究のめざすところは、“genotype-phenotype”の関係を推定すること、医薬品の標的と機序を Evidence-Based に検証していくことである。

この講演を可能にくださったエーザイの鈴木蘭美博士と渡部貴文氏に感謝したい。

3. 藤原正子講師の「糖尿病性腎症の三次予防と個別医療のための NMR メタボロミクス」について

日本電子株式会社から東北大学に移られた藤原講師は、産総研の根本正博士と共に、我が国における NMR によるメタボロミクス研究のパイオニアとして知られている。メタボロミクスは質量分析による方法が主流だが、NMR によるメタボロミクスはより簡便な方法であり、臨床応用などに向いている。この技法は沢山の代謝物を同定し、それらを多次元空間の点として、その分布傾向をパターン認識（主成分分析）のような技法で、解析する研究であり、英国のバイオバンクのサンプルの解析などに関係している J. K. Nicholson らがよく知られている。

・ O. Beckonert et al. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts, NATURE PROTOCOLS, 2(11):2692-2703, 2007.

現在、藤原講師はこの方法を、透析を受けている患者に適応して、成果を上げている。腎機能不全は糖

尿病の合併症の一つであり、透析が必要になるほど症状が進むことを阻止する対策が、患者のためにも、医療費の合理化のために必要になっている。世話人らは、NMRによるメタボリックプロファイリングを、まだ透析が不要な糖尿病患者に適応することによって、症状のより精密に判定し、重症化への移行の可能性が高い患者には、進行を遅らせる積極的な介入法を実施してもらうことが、この問題の解決策の一つだと考えている。この視点から見ると、藤原講師の現在の研究は、糖尿病の3次予防への前提となる知見を提供してくれる可能性があると考え、今回、お話いただくこととした。ここで介入法とは、薬を適切に使うことだけでなく、食事、運動、睡眠など、いわゆる薬を使わない生活様式の工夫、すなわち **Non Pharmacological Intervention** を重要視している。そのためには、患者自身の理解と積極的な関与が必要であり、三次予防は、現在患者が増えている慢性疾患的な疾患対策一般に極めて重要であり、糖尿病はその突破口になりうる領域だと考えている。

先進国の平均寿命は、20世紀の中頃から急上昇しているが、その主な担い手は、19世紀から努力が始まった公衆衛生対策だった (**R. Dubos**, 生命科学への道 (訳本)、岩波、1979)。その後は、さらに現在の薬を含む医療の進歩が寄与しているだろう。米国の医療政策のシンクタンク的な機関である **Institute of Medicine (IOM)** の責任者である **H. V. Finberg** が、予防の重要性と、どうしたらそれを実行できるかという論文を、**JAMA** (米国医師会誌) に発表している。その論文で彼は、「予防が重要だという原則論には、誰もが賛成する。だが、実践となると抵抗する」、と言っている (**Finberg13**)。そのような状況は、生命科学や生物医学系の研究費の配分でも常識になっている。

我々が三次予防に注目したのは、この領域は、予防医学の中でも、公衆衛生の中でも、基礎臨床医学の中でも、これまであまり、考えられていなかったことによる。さらに、この領域は、生物医学や公衆衛生学などの「専門家」だけで、取り組める問題でないことである。三次予防は医療費の削減効果が最も高い対策と考えられている。例えば米国の **Science** 誌は一昨年(2012年9月21日号)で疾病予防を特集しているが、その巻頭で **E. Emanuel** が、医療経済の視点から言えば、もっとも力を入れるべきは、三次予防だと述べている (**Emanuel12**)。

・ **H. V. Finberg**, The Paradox of Disease Prevention, Celebrated in Principle, Resisted in Practice, **JAMA**, 310(1): 85-90, 2013.

・ **E. Emanuel**, Prevention and Cost Control, **Science**, 337: 1433, 2012.

三次予防への取り組みは、医療サービスの提供側だけでなく、それを受ける患者やそれを支える家族の積極的な関与が必要である。また、とくにその対象となる慢性疾患では患者の状態の推移をより正確に把握する必要がある。理想を言えば、Stanford 大の **M. Snyder** らが試みたような総合的なオミックス計測を定期的実施していくことである (**Chen12**)。だが、それは高価であり、現在では非現実的だ。それに代わるのが、DIY (Do It Yourself) つまり **Self-Medication** の先駆者 **Smarr** 教授のような簡便な複数の計測を組み合わせることである。彼は、スーパーコンピュータの研究者だが、自分で自分の状態を計測して自分がクローン病であることを見つけた人として有名だ。最近、スマートフォンのアプリと **Wearable** 機器の進歩で、このようなやり方が馬鹿にできなくなってきた。そうした新しい ICT の活用による医療革新を提唱しているのが、**E. Topol** である (**Creative Destruction of Medicine** の著者)。

・ **R. Chen et al.** Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes, **Cell**

148, 1293-1307, 2012.

・ Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnol. J. 7, 980-991, 2012.

三次予防を含めたゲノムの進歩が開く近未来の医療 p-Medicine については、このシリーズ昨年の会の参考資料に詳しい解説がある。

- ・「p-Medicine 時代の薬づくり」 http://join-ica.org/ws/130620_1.html
- ・「健康医療の新しいフロンティア : p-Medicine と三次予防」 <http://join-ica.org/ws/131011.html>

4. 討議への参考資料 : Control Data と Real World Data

我々が開催している「薬づくりの新しいモデル」シリーズに参加されている方なら、今回お話いただいた3つの話題が、「新しいモデル」に関係していることを容易に理解していただけたらと思う。例えば、新しいモデルでは、製薬会社はこれまでのような自社完結型の研究開発から、外部のパートナーとの、しばしばオープンな前競争的な研究を行うようになってきている。白井講師も Sarwar 講師も、そうした研究の経験者である。また Sarwar 講師の大規模な臨床試験は、患者参加型の3次予防の評価研究にも参考になる。これからの薬づくりの大きな課題は、大規模な臨床試験と大きな患者や健常者の健康医療情報の管理である。そこには、治験やコホート研究のようにしっかりとデザインされた管理された状況下で収集されたデータと、一般の臨床や生活者が自分の意志で集めたデータとがある。このうちの後者を Turner は、Real World Data と呼び、その活用がこれからの課題だと言っている (Turner)。こうした中には我が国でも近く利用電子化され利用が可能になるレセプトに基づく支払い記録 (Claim Data) も含まれている。Claim Data の活用は米国でも注目されているおり、より合理的な診療方法を探索し、質を上げながらも経費を抑える対策を探す効果が期待されている。

このようなことを含め、医療機関のカルテ情報にもとづく Electric Medical Record (EMR) 人が集めている Personal Health Record (PHR) を、どう活用するかが、議論されるようになってきている。こうした流れは、医療における Big Data とも呼ばれている。薬づくりが社会に開かれてくる時、こうしたデータの収集、保管、活用は、大きな課題になってくるだろう。これについては、第3回のセミナーの資料に多少の解説がある (神沼、下記の資料)。

・ Grace-Marie Turner, Real World Data and its promise for medicine and research, Galen Institute, August 2014. <http://www.galen.org/assets/RealWorldDataFinal1.pdf>

・ 神沼二眞、「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」

http://join-ica.org/ws/material/140909_tk.pdf