

オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案（暫定版）

以下の文書は、下記の連続セミナーの第6回のパネル討論（Expert Panel）のための資料である。文責はこの会合の世話人の一人である神沼二眞（サイバー絆研究所）にあるが、内容について、関係者全員の合意を取り付けたものではないことをお断りしておきたい。

1. はじめに

キャドゥアライアンス/ICA の活動である連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」（<http://join-ica.org/ws/14rdseminar.html>）の世話人たちは、この事業の発展的な後継活動として、セミナーシリーズの継続と、我が国における「薬づくりの新しい R&D モデル」を実践するための先導的な試みとしての「薬づくりへの ICT 活用を加速するためのパートナーリング実験」を提案したいと考えている。前者の活動はこれまでのようなセミナーの継続であるが、後者の活動は主に薬づくりに関与している国の研究機関、製薬会社、ソリューション企業、大学、患者や生活者の団体 NGO など、立場と専門を異にする関係者たちが参加した作業グループ WG（Working Group）を複数立ち上げて、新たな「実験」のための可能性の検証や実行計画の策定を目的とした、予備的な調査と共同作業を行う Feasibility Study である。その詳細については、他の資料に譲るが、ここではその中核となる「オープンな研究協力ネットワーク Open Collaboration Network 構築」計画の概要を説明したい。

2. 「オープンな研究協力ネットワーク」のイメージ

このネットワークは、薬づくりに関心をもっている立場を異にする研究者や関係者たちが、オープンな雰囲気での交流の機会をもち、情報交換することで、より効率的かつ効果的に学んだり研究したりしてゆけるような人と人との繋がり、つまり「コミュニティ」と想定している。そのようなコミュニティの主な構成員は、基本的に、参加する個人が自ら意思決定のできる独立した研究者である必要がある。したがって意思決定が所属機関に強く依存している企業の研究者の場合には、このコミュニティへの参加ことに多少の抵抗感があると思われる。そこでこのコミュニティは、意思決定が比較的簡単な国の研究機関やアカデミアや NGO の研究者がネットワークの骨格を形成し、そこに製薬企業あるいは製薬関連の支援会社の研究者が協力あるいは参加するのがよいと考えている。

そのモデルの一つは神沼らが 5 年ほど前に当時の CBI 学会に提唱した CBI Work Plaza 構想である。その構想は、キャドゥプラットフォーム CADU Platform として現在のキャドゥアライアンス（そして ICA の）事業として継承されている。ただし、この事業は薬づくりでも、情報計算技法 ICT の活用に焦点を絞っている。その後米国では、同様な趣旨のより本格的な組織である Academic Drug Discovery Consortium (ADDC) が 2012 年に結成されている。ここでは ICT だけでなく薬づくり一般を視野に入れているが、現時点では、Early Stages が中心になっている。情報計算技法に関しては同様な精神のオープンな研究基盤協力組織が欧州でも複数設立されているようである。

このようなオープンなコミュニティは、薬づくりに関与する研究者のパートナーリングによる仕事の仕方に影響を与える基盤的な環境として重要である。残念ながら日本には、まだそのような組織が存在していない。そこで我々が提唱するパートナーリング実験では、そのようなコミュニティづくりを最重要な

目標としている。そのための最初の仕事は、呼び掛けるべき研究者や法人や団体の候補リストを作成することである。

注)

・CBI 学会への神沼の提案については、下記資料の中で紹介されている。

CBI 学会 2010 年大会 3 日目のミニ・シンポジウムの背景資料

http://cbi-society.org/cbi/taikai/taikai10/document/Sep_17_background.pdf

・Academic Drug Discovery Consortium のサイトは (<http://addconsortium.org/>)。参考文献としては、B. S. Slusher et al. Bringing together the academic drug discovery community, Nat Rev Drug Discov. 12(11): 811–812, 2013 を参照。

3. コミュニティの機能

このコミュニティの主な機能は、

- (1) 製薬会社以外の薬づくりに関心をもっている国やアカデミアや NGO など研究者や研究施設 Centers やそれらが提供しているサービス、学術集会、教育プログラム、求人、研究資金などの情報提供、共同研究の呼び掛けなどの情報交換、
 - (2) 薬づくりを加速する Translational/Regulatory Research に関する情報交換、
 - (3) 薬づくりへの ICT 活用を加速するための情報交換、
 - (4) 薬づくりへの ICT 活用を加速するための学習教育の機会提供、
 - (5) 上記の機能のための事務的な支援 Logistics、
- である。

ここでは、いわゆる「アカデミア創薬」で問題になる、技術移転の円滑化 (Strategic Alliances for Technology Transfer) や知的所有権 IP (Intellectual Property) 管理などは活動の対象外としている。そうした課題については、すでに多くの議論がなされ、企業や大学でも対応がなされている。

また、我々の提唱するコミュニティの特徴は、秘密保持契約をする必要がない自由な交流が可能な範囲での活動に焦点を合わせていることである。ただし、そこからより深い交流が生まれるのを妨げるものでなく、個別の Consortium や共同研究が多数生まれてくる触媒の役を果たすことをめざしている。

4. 加速すべき Translational Sciences の課題

サイトを参照すればわかるが、米国のアカデミア創薬の連携組織である ADDC の機能は上記 3 の (1) だけである。我々が提唱するコミュニティには、(2) の機能を加えている。その理由は、米国では、Translational Research を加速するために NIH に NCATS が 2011 年に設立されており、Regulatory Research の機能を担う FDA や NIH の部署も我が国のそれよりもともと強固だからだ。したがって米国ではアカデミアが敢て Translational Research を掲げる必要はなく、そうした趣旨の NIH の研究費に応募すればよいだけである。だが日本では NCATS や IMI のような国の (後押ししている) 機関がまだ機能していない。

そこで我々のパートリング実験では、目標の一つを、「薬づくりを加速する Translational Science/Research や Regulatory Science/Research の具体的な内容を明確にすること」、にしている。そのような努力は調査研究になるが、その出発点は、米国の NCATS や欧州の IMI (Innovative Medicine Initiative) などが取り組んでいる課題をしらべてみることである。簡単のために以下では、NCATS の動きに注目してみる。

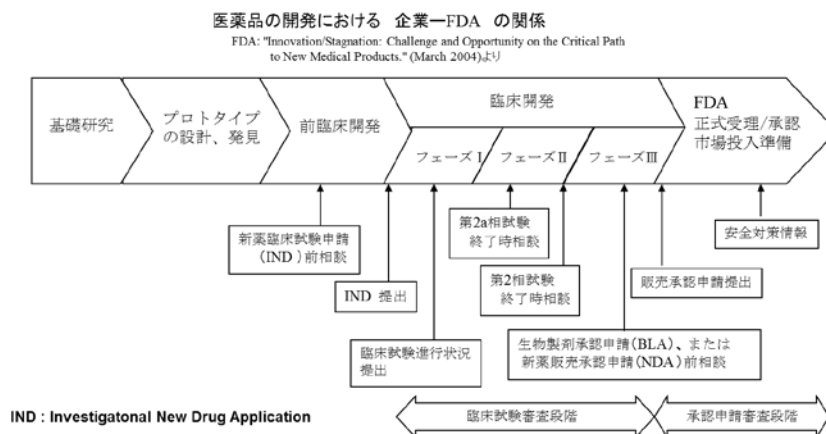


図 1. いわゆる製薬会社のパイプライン

NCATS の取り組みをサイト (<http://www.ncats.nih.gov/>) のコンテンツから概観すると、第 1 に挙げられているのが希少疾患 rare diseases への取り組みで、ここでは国際的な取り組み重要視されている。これについては、日本でも取り組みがなされている。より一般的な患者が多い疾患群への取り組みは “Re-engineering Translational Sciences” という事業にまとめられている。ここでは医薬品の研究開発過程として以下の項目が挙げられている。

- Initial identification of the intervention idea.
- Product prototype development.
- Testing for safety, accuracy and efficacy in model systems.
- Several types of clinical trials.
- Approval by the U.S. Food and Drug Administration.
- Integration of the new treatment into clinical care.
- Continued monitoring of efficacy and any side effects associated with long-term use.

これらはいわゆるパイプラインに沿った区分である (図 1) が、そのさらに上流に位置するのがアイデアの源泉になっている生物医学の基礎研究である。そこには例えば簡便なモデル動物を使った基礎研究から臨床医学で得られている知見までが含まれている。そうした研究には NIH を最大の研究費の提供者としてさまざまな資金の供給源が存在している。パイプラインの最終段階の臨床試験と FDA への適応申請は、製薬会社の長年の経験に負うところが大きい。

それら2つの領域の間、とくに前臨床開発 **Pre-clinical Study** と呼ばれる領域は、長年マウスとヒトという基本的に2つの系の間のギャップを埋める複雑かつ経験的な努力に頼ってきた。この部分に大きな改良の余地があるというのが、最初の **Translational Sciences** のアイデア、つまり **NCATS** が生まれる力になった（現在の **NIH** の長官）**F. コリンズ**の認識のようだ。

ただ現在の **NCATS** の取り組みをみると、前長官の時代、つまり **NIH** の **Roadmap** による事業も含まれている。**The Chemical Genomics Center (NCGC)** などはその例である。これは日本でもよく知られている **NIH** の **Molecular Library** であり、大学のスクリーニングセンターやアカデミア創薬研究は、こうした動きを嚆矢としている。ただし **NIH** からのこれらのセンターへの資金供給はすでに（2014年で）終わり、各センターは自力で生き残るための努力を開始している。**ADDC** の結成もその産物であるようにも見える。

この構想を刷新したのが2014年から始まった **Illuminating the Druggable Genome (IDG) Program** のようだ。この計画の狙いは、薬の標的となるタンパク質を正確に見極めることだが、そのためには複雑なタンパク質の性質を正しく理解することが前提となる。そこに進歩の著しい「ゲノム解読」技術を活用しようというのが狙いのである。これにはゲノムの基礎からノックアウトマウス、臨床医学までの幅広い知識が必要であり、多くの研究者が関与することになるが **IDG** プログラムはそれらの研究者の活動や協力を触媒する基盤づくりをめざしているように見える。さらに注目すべきは、標的候補としてとくに **GPCR**、核内受容体、イオンチャンネル、キナーゼという薬づくりに重要な4種類のタンパク質に関する基礎知識を集積する仕組みをつくらうとしていることだ。

これは神沼らがかつて **CBI** 学会に提案した、「がん (**Kinase**)、肥満や糖尿病などの代謝性疾患 (**Nuclear Receptors**)、うつ病や神経変性症 (**GPCR**、イオンチャンネルなど)、免疫性疾患のような、主要な疾患とその標的となるタンパク質ファミリーに関わる知見を、オープンに集積してサイトに置いてそれぞれの分野の研究者たちの研究を加速する」、というアイデアによく似ている（免疫性疾患の標的タンパク質ファミリーはまだ挙げられていないようだ）。実際に **NCATS** の **IDG** 事業では、そうした「知識を集積し提供するサイト **Knowledge Management Center (KMC)**」とそれを支える研究費の受け皿となるコンソシアムの形成に動き出している (<https://commonfund.nih.gov/idg/overview>)。

このような仕組みづくりは、日本の **Translational Sciences (TR)** 支援にはまだ見られない発想ではないか、というのが我々の作業仮説である。日本の **TR** は、「産学連携の流れを汲み、学のシーズを産に移管して産業化を加速する」活動に焦点が合わされているような印象を受ける。米国や欧州の動きを参考とする我々が提唱しているコミュニティは、個別のケースを繋ぐことより、連携することで新しいフロンティアを開拓する挑戦的課題や **Consortium** が継続的に生まれてくるような仕組みづくりをめざしている。そこでは薬づくりをより広い視野で捉え、必要な技術も現在ある技術だけではなく、未来思考で考えるという取り組みである。薬づくりには様々なこれまで以上に様々な領域の専門家が関わることになる。そのような結びつきはダイナミックに生成消滅する。それは絶えざる挑戦であり、そうした挑戦を容認する仕組みづくりが必要になる。我が国が遅れているのは、そうした仕組みづくりにあるよう

に見える。例えば、大学におけるスクリーニング施設は、日本にもあり、よく知られている。しかし、そこでの実態は大きく違っているように見える。その違いは、それらのスクリーニング施設が、大学あるいはさらに広い環境の中に、どのように埋め込まれているかにある。

注) これについては、例えば下記の文献を参照。

M. R. Arkin et al, UCSF Small Molecule Discovery Center: Innovation, Collaboration and Chemical Biology in the Bay Area, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 17: 333-342, 2014.

なぜこのような違いが生じているか。一つの答えは、「米国のこのような仕組みは、ゲノム解読をどうしたら国民の医療サービスの違いに反映させられるかを長く考えてきた研究者であるリーダーの問題意識から生まれてきたからだ」、というものだ。いずれにしても我々の仮説が正しければ、日本の薬づくりを加速する環境をつくるためには、研究者が問題提起をする必要があるのではないかと考える。我々の提案するコミュニティづくりは、そのような「問題提起がなされる話し合いの機会を準備すること」だともいえる。

5. 基盤的なイノベーション技術あるいは領域

我々の提案しているコミュニティづくりでは、トップダウンの呼び掛けではなく、最初に専門性や共通な課題で結ばれうるようなより小さな（サブ）コミュニティをいくつも立ち上げ、次にこれらの間を「Vision が共有できる仲間」として繋いでいくという、ボトムアップ方式を考えている。ここで重要なのは、どのような規範によって最初のサブコミュニティをまとめるかである。問題は、最小単位となるそうしたサブコミュニティをどう形成するかである。

そこで我々は、個人や団体を2つの属性によって区分することにした。ひとつは

もうひとつはパイプラインに沿った研究者の区分であり、ひとつは、薬づくりを革新するような研究や技術の進歩であり、つまりはイノベーションからの区分である。その属性の一つはもうひとつは、パイプラインのどの段階に関係しているかである。前者は手段であり、後者はその手段によって革新すべき薬づくりに関わる仕事の領域になる。

現在の NCATS の取り組みでは、この両者が混在した形で **Translational Sciences** を加速する課題として列挙されている。我々は、手段領域と目的領域を明確に区分した方が取り組みへの見通しがよくなると考えている。この節では前者について説明し、次の6節で後者について説明する。

薬づくりを革新するよう研究あるいは技術（イノベーション）としては以下を考える：

- NGS：関連する Genetics/Genomics/Meta-Genome など。
- ヒトに共生する微生物：腸内細菌などの解明。
- exRNA: Extracellular RNA communication
- 多能性細胞 ESC/iPSC すなわち Cell Reprogramming Technologies (CRT)
- Tissue chip and other novel models of safety and efficacy screening.

- ・分析・生体計測・技術：簡便な Wearable/Wireless Sensors を含む。
- ・ICT の活用：ネット第 2 革命の道具, Big Data to Knowledge。

ここには NGS のようにすでに大きな影響を与えている技術もあるし、tissue chip/dish のようなまだ開発途上であるが期待されている技術も含まれている。

これらの技術が、次に述べるパイプラインのどの段階に関係しているのかを分析してみる作業が、我々が提案する実験の一部であるが、上記のイノベーション領域は、お互いに複雑に絡み合っている。分析や計測は科学の基本であり、そうした技術開発は、他の領域に影響を与える。ICT は、それらの何処にでも入り込める万能機械であり、実験結果を統合して知識の産生に結びつける普遍情報（知識）システムでもある。

ただし、いずれのイノベーションも個別の薬の開発だけでなく、薬づくり全体に影響を及ぼす基盤的技術であるところに特徴がある。またこれら一つ一つのイノベーション技術の発展には、多数の研究者や専門家が関係している。しかも、それらの課題自身、猛烈に進歩している。さらにイノベーションはまだ新たに登場してくるだろう。したがってそのすべてを包括的に分析することは不可能である。だが我々のコミュニティでは、ICT の活用にとくに焦点を合わせているので、その視点から対象者を絞ることとする。

6. パイプラインと非パイプライン的な視点

上記 5 で取り上げた進歩が著しいイノベーション技術が、パイプラインの特定のブロックにおける、これまでの仕事の仕方をどのように変化させるかを検討するには、製薬会社のそうした部門の現役あるいは OB 研究者の参加が必要である。そこでは単一の技術の影響だけでなく、複数のイノベーション技術の相乗的な影響をしらべる必要がある。したがって、それぞれにおいて薬づくりと基盤技術の双方の研究者を網羅した学際的な調査研究班 Working Group (WG) が必要である。以下にそうした WG の事例を NCATS の事業項目に対応させて列挙してみる。課題名の括弧内は NCATS の事業名である。

薬の標的探索の Landscape の変化 (IDG program や Therapeutic target validation)

疾患関連遺伝子や薬の開発に関係した遺伝子 Druggable genes、タンパク質、疾患の機序の解明などは、製薬会社のパイプラインより前に位置する基礎的な研究である。これまでの（1980 年代までの）製薬会社は、標的探索までを自分たちの仕事に位置づけていたが、先進国における生物医学への公的研究費の注入の結果、現在そうした研究の主な担い手はアカデミアに移っている。またヒトゲノム解読計画が完了した 2000 年以後の基礎方法論は、GOP/N-DT (Genome-Omics-to-Path/Net to Disease Mechanisms & Targets) という流れになっている。

この領域では、モデル生物研究を含む膨大な基礎研究、NGS (GWAS) による疾患遺伝子の探索、腸内細菌の影響、オミックスの進歩、経路網の推定、疾患の機序解析、疾患経路網推定と薬物標的候補の探索、その検証など、疾病ごとに大きく違う知識や技法が必要とされる。この領域では疾患モデルとし

ての患者由来の iPS 細胞や、信号伝達の担い手としての Extracellular RNA (exRNA) など多くのノベーションが進行している。

つまり薬づくりの最初の段階である探索研究は、生物医学の猛烈な進歩の影響を常に受けている。したがって新しい研究の潮流を掴む絶えざる努力が必要であり、アカデミアの成果を追っていなければならない。ところが最近では膨大な研究予算が投入されているこの分野での研究の再現性の低さが問題になっている。例えばマウスを使ったがん研究に役立つような基礎研究などは、もし再現性がなければ、その研究を信じて開発研究を開始した会社に大きな損害をもたらす。問題は論文の捏造より、再現性の低さにある。そのような問題には、競争相手になるかもしれない企業同士が連携して対処するのも賢明な策であろう。Phenotypic Screening、Biomarker 探索、NIH の AMP プロジェクトなどは、そうした新しい呉越同舟モデルの事例のように思われる。

ICT の視点から言えば、GOP/N-DT (ゲノム解読とオミックス解析から疾患の機序と経路網を解析して薬の標的を探索する) の流れに対応できる情報計算技法の専門家の養成が急務である。これは日本ではとくに対応が難しい問題を含んでいる。それは、これらの専門家のパートナーになるのが薬づくりの主役である Medicinal Chemists ではなく、多くの場合基礎および臨床医だからである。

化合物ライブラリの充実 (Chemical Genomics Center)

この課題は、製薬会社の中核の財産として重要視されてきた化合物収集である。国やアカデミアの役割は、天然物の探索や多様性のある化合物の合成技法の研究、アカデミアで合成された興味深い化合物の収集である。これらのライブラリの充実は、自動化と高速化によって効率が向上しているスクリーニング系の能力を活用するためにも重要である。

これまで薬となった化合物の多く (半分近く) が天然物由来であることは、創薬研究者にはよく知られている。我が国では伝統的に農芸化学系の学会がおの分野に関心を示し、実績を挙げてきた。残念ながら製薬会社の天然物研究は、かつてに較べると腰がひけてきている。

ヒット化合物から薬の候補化合物の創出 (Chemical Genomics Center、Virtual Screening)

すでに述べたようにこの段階では、ゲノムの成果を薬づくりの反映させるために NIH が最初に取り組んだ Molecular Library と高速スクリーニング技術の導入が普及している。また、この領域に関しては、Docking Study や Virtual Screening など、ICT の活用も盛んであり、フリーで入手できるリソースが沢山存在する。それを One-stop-shopping 的にアクセス可能にしようという試みもいくつか知られている。我々のキャドアッププラットフォーム CADU Platform 構築もそのような構想の一つである。

この領域は、米国、欧州、日本でも大学の研究者の関心が高い領域である。また、Medicinal Chemistry と構造生物学を基礎にする論理的な薬のデザイン Rational Drug Design 研究も 1970 年代末から盛んである。それだけに、アカデミアの研究者は、Drug Discovery と呼ばれるこの領域の研究を「薬づくりの研究」と同一視している趣がある。いずれにしても研究者の数から言えば、この領域のアカデミアの専門家の数は多いと思われる。

前臨床試験へのインパクト (Preclinical toxicology)

米国では Tox21 計画(The Toxicology in the 21st Century (Tox21) initiative)や FDA の Critical-Path プロジェクト、線虫のような簡便なモデル動物の活用、さらに hESC/hiPSC など、前臨床試験の予測精度の向上に多角的に取り組んでいる。欧州も IMI で同様な試みを行っている。この領域では、Human/Body-on-a-dish/chip と呼ばれる生体外に生体の一部(例えば肝臓)の微小部品を作成する Micro-physiology の開発研究も NCATS で支援されている。こうした試みは Translational Sciences の一つの焦点分野になっている。

この領域は、日本がとくに遅れており、その差を埋める積極的な努力が必要だと思われる部分である。この領域に関しては、日本の多くの製薬企業が国の指針にしたがったルーティン業務として対処しているように見える。つまりこの過程を、発見的な研究とは別だと認識しているような節がある。したがって前臨床でなにか負の結果がえられたら、その理由を科学として深く追求することよりも、どう回避するかを考える方向に走りやすいのではないかと推察される。一方で指針を出す国の判断の根拠になる基礎研究を支える国の研究体制は、非常に遅れている。少なくとも Early Stage に関わる国の(独法)研究機関への派手な支援に較べると、人、設備、研究費、研究マネジメントのいずれも、時代に後れている。製薬産業を国際的に強くしようとするなら、この領域(を担っている研究機関)をもっと国が支援する必要がある。

臨床試験(治験)の方法論的な課題

大規模な臨床試験には、被験者の選択が重要である。これには Genetics/Genomics の検査はもちろん、食事や腸内細菌のような Environments の影響を考慮する必要がある。さらに大規模試験のデザインや結果の統計的な解析技法、二重盲検法に代わる Adaptive Clinical Trial の手法、大規模な Meta-Analysis など、明日の薬づくりのための新しい研究がなされている。

日本にはこの領域の研究者も非常に少ない。とくに第2相から第3相に至る治験を支援するアカデミアの研究者を育てることが焦眉の急である。例えば NIH には、数学や統計学の専門家の部著があり、1970年代にはよく知られた医学統計解析のソフトウェアパッケージ(BMDP)が開発されていた。日本の研究機関とは大きく違っている。

注) 我が国では、倉科周介博士と神沼との研究グループが1975年頃から、新設の東京都臨床医学総合研究所で、「医学で遭遇するあらゆるデータを解析する」ことをめざしたシステム開発と専門家の育成を試み、医学統計パッケージ、総合的画像解析、疫学システムなどを開発し、実際の臨床応用によって若手の育成を試みたが、1980年代後半に、グループは解散している。CBI学会は、この研究グループが立ち上げた活動の一つ。参考文献 神沼二真、医療革新とコンピュータ、岩波書店、1985年。

臨床試験に関する米国の NCATS の取り組みのもうひとつの大きな特徴は、患者中心 Patient-Centered という思想とその実践を指向していることである。ゲノム解析の進展は、より多くの患者やより多くの健康者のゲノムを解析することに依存している。ゲノムは個人の健康や疾病の特性情報を含んでいる。

だから解読対象を増やすことが望ましいが、そのためには被験者の利益を考慮しなければならない。そのためには、患者をモルモットではなく掛け替えのない研究上のパートナーと考えるべきだ、と思想がゲノム研究者に受け入れられている。我が国では、そのような思想がまだ普及していない。同じことは大規模なバイオバンク構築についても言える。

薬の適正使用の科学と方法論

米国では、医師の処方箋発行を支援する Apps (スマートフォンのアプリ、例えば Epocrates) の活用や、MR (米国の SR) の宣伝に代わる Academic Detailing のような中立的な教育の機会などが議論されている。我が国では、この領域の重要さがあまり認識されていないように見える。また米国の **American Society of Clinical Oncology** (ASCO) は、がん治療薬のより効果的かつ経済的な使い方を診療記録から導く研究を、IBM の (Watson 型) のスーパーコンピュータを駆使してしらべる試みをしているようだ。薬の投与に関係が深い生体リズムは、解明が進んでおり、より精密な投与方法が開発されると予想される。高齢者への多剤の投与や子供や高齢者への薬の使用の科学も、これからの課題である。薬の適正使用の問題は、副作用の問題と共に承認され上市されている既存薬についてももっと広く研究されるべきである。

このような研究は、薬づくりと臨床医学研究の境界に位置している。そのような研究は、患者個人の遺伝的素因と環境と介入法との相関 (Genome x Environment = Trait, GET) をしらべる複雑な問題に関係しているが、そのためにはデータ整備が一番の障害になっている。また、そのような研究には、医師や医薬品の研究者の双方と深い対話のできる情報計算技法の専門家が必要になる。ビッグデータと囃される領域ではあるが、実際の取り組みには科学や技術以外の環境の整備を含む地道な努力が必要とされる。

注) Epocrates は、1990 年代の初めにスタンフォード大学の二人の学生がつくった薬の処方を提示するソフトの会社。現在は、iPhone/iPad の Apps として米国の医師の半数以上に使われている (E. Topol, *The Creative Destruction of Medicine*, Basic Books, 2012)。

Academic Detailing は、MR (米国の SR) に代わって中立的かつ学術的に立場で医師に適切な処方の教育をする米国の仕組み (<http://www.narcad.org/about/aboutad/>)。

承認に至らなかった治験薬の再活用と既存薬の適応拡大 (Drug rescue and repurposing)

これまで治験でよい結果が得られずに開発が中止になった候補化合物や既存薬の新しい適応を見つけることは、製薬会社の新たな戦略として注目されている。ここでは hESC/hiPSC の活用が期待されている。また ICT の応用も議論されている。

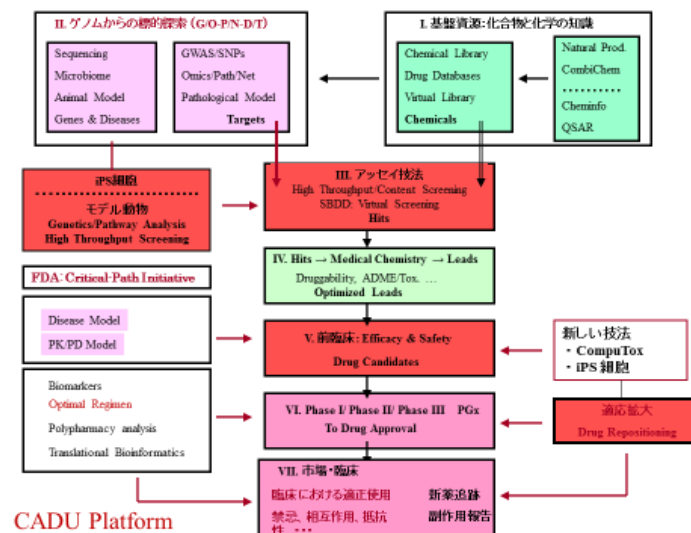


図2. 非パイプライン的なモデル

上で述べた領域のうち「薬の適正使用の科学と方法論」に関しては、独立した NCATS の課題にはなっていない。それはおそらく Epocrates や Academic Detailing のようなサービスがすでに存在し、コンピュータを駆使したがん治療の適切な方法の探索などの研究がすでに行われていることによるからかもしれない。もうひとつの理由は、本体の NIH が「Big Data からの知識の抽出と活用、NIH Big Data to Knowledge (BD2K)」を新しい戦略として掲げ、新しい責任部署を設けて取り組み始めたことに関係しているとも思われる。この領域も我が国が非常に遅れているところで、研究者も少ない事例になっている（日本でも米国でも、大手電機企業はヘルスケア部門の数千名研究者を規模で増やしているらしいが）。

この領域の研究は、実は薬の効果と有害作用の見直しに通ずる可能性があり、Drug Repositioning や Drug Rescue、さらには新しい薬の開発につながる研究領域である。製薬会社における研究者の役割は、パイプラインの各ブロックに入ってきたものを次のブロックにどれだけ渡すかにあるが、アカデミアの場合は、一つの薬候補化合物が開発され、臨床に使われて評価された後、さらにより深い知識を基盤として改良され、新しい用途に適応される、というような螺旋階段を上っていくような研究ができる可能性もある。

また、例えば iPS 細胞やモデル動物を使った研究は、パイプラインの標的探索にも、安全性試験という前臨床にも関わり、さらに有用な天然物のスクリーニングにも活用できるという意味で、パイプラインの様々な段階に関係している。したがってアカデミアの薬づくりにはパイプラインのような一方向きの段階的な研究開発の一部に対応するのではなく、パイプライン上では跳び跳びに位置している課題にまとめて取り組める可能性がある。

現在のパイプラインは、製薬会社が新薬をある一定量開発し続けられるように工夫された研究開発の

流れ工程である。一方、アカデミア創薬は多くの研究者にとっては一発勝負である。それを成功させるのと、薬を出し続ける仕組みづくりとは全く別なスキルが必要になる。しかしアカデミアが **Translational Science/Research** に関わり続けることはできるし、そのような努力は現在のパイプラインモデルを変革する可能性を秘めている。薬づくりにおけるアカデミアのイノベーションは、そのような可能性を狙うところに意義があるようにも思われる。

パイプラインモデルにうまく組み込めない課題として **Biomarkers** の探索がある。この課題も複数の製薬会社やアカデミアの研究グループが共同で取り組むべき、前競争的な課題だと考えられている。しかし我が国の製薬会社には、この種の（国が先導する）コンソーシアムへの心理的な抵抗感（一種のトラウマ）があるようだ。

現在の製薬会社のパイプラインには、「薬を臨床で適切に使うための研究」は含まれていない。薬の開発には長く掛かるが、市場に登場した後、特許が切れてもジェネリックとなったり時には適応が拡大されたりして、市場に長く留まっている薬も少なくない。薬の評価や正しい使い方は、副作用報告を含む市場に出て実際の臨床に使われている記録を広く分析して明らかにしていく必要があり、その結果は、薬の改良や新薬開発に繋げていくべきだろう。しかし、そうした薬の一生に関わっていただける研究者は少ないのではなからうか。少なくとも現在の製薬会社の研究開発の仕組みでは、開発者が市場からのフィードバックデータを参照して、さらなる研究をしていくことには無理があるのではないだろうか。しかし、そうした評価作業は結局、新薬の開発や既存の薬の改良に結びつくであろう。だから社会の中での薬の研究開発は、一方向をめざすパイプライン的な活動では不十分だということになる。

米国下院での検討委員会である **21st Cures** と呼ばれる活動は、**Drug Discovery, Development, Delivery** の流れをサイクルとして考えることを提案している。我が国でも薬の評価と新薬への知識のフィードバックは、より広い立場から考察する必要があると思われる。

7. オープンな学びと研究の機会

我々が提案しているコミュニティの大きな役割は、個別の医薬品の特許などには直接関わらないような、薬づくりの一般性のある科学や技術的な課題を製薬会社の研究者から提示してもらい、アカデミアや国の研究機関の研究者に興味をもってもらい橋渡しをすることだ。とくに米国や欧州と較べて遅れている（あるいは欠けている）**Translational Sciences** や **Regulatory Sciences** を加速するための研究課題を明示して、それらへの取り組みを話し合う機会を設けることである。

ICT 活用を例にすれば、NIH が標榜している（ビッグデータから知識へという）**BD2K** のような研究課題は沢山ある。それらの中には、アカデミアにおけるオープンな研究の方が解決しやすい課題も多く含まれている。我々は薬づくりの **Early Stage** における情報計算技法に関しては 30 年以上関わってきた経験があるが、そのような技法の進歩にはなかなか時間が掛かる。一方、生物医学の進歩は早い。だが生物医学と情報計算技法の学際領域の研究者が育つには時間がかかる。

さらに薬づくりに関わる基礎科学領域は広く、アカデミアでそれらを体系的に教えるような教程を作

成して講義まで開設するのは、非常に難しいと感じている。実際、例えばいわゆる計算化学と Medicinal Chemists のための計算技法との間には、深いクレパスのような溝が存在する。それを乗り越えるには、よいグル（導師）による体験的な学習を受ける必要がある。また Bioinformatics に関しては、実際のデータが産生されないところ（実験グループがないところ）で最新の技法を研究したり学習したりすることは不可能に近い。大規模なゲノムやオミックスデータの扱いなどはその例である。

Bioinformatics のもう一つの問題は、新しい領域がどんどん開けていることだ。少し前なら GOP/N-DT の人手が不足していたが、現在では ESC/iPSC などの細胞の評価や腸内細菌の分析なども重要になってきている。Big Data であれば薬の使い方の適正さをどう評価するかという、価値観を含む社会的な問題も含まれている。

そこで我々は、提案するコミュニティをベースとして、以下のような Open Course の教程を作成し、ネットも活用した講座も開設できないかと考えている。

- 計算化学入門
- 計算創薬 Computational Medical Chemistry/CR Pharmacology
- Essential Genetics/Genomics
- Biologics（抗体医薬、生物製剤）開発基盤技術
- Evo-Devo-Synthetic Biology & Medicine
- CR: Cell Reprogramming における細胞の同定、状態把握、評価
- Cell Therapy の基礎
- Big Data (= Genome x EMR/PHR) と、その解析技法

もちろんこれらのすべてをすぐに開設できるわけではない。また可能性のある教程はまだ沢山ある。ここではまず、いくつかの先行事例となる課題について、コミュニティを基盤として実現の可能性を検討できたらと考えている。

なおアカデミアは、教育と共に研究も使命になっている。現在の我が国の Translational Research は、「アカデミアのシーズを製薬会社の開発につなげることを国が応援する」ことをめざしているように見える。しかしそれだけでは、社会が必要とする薬や日本として取り組むべき薬の開発は、心もとなくなる。また、薬づくりで磨かれた方法論が威力を発揮すると思われる「薬に依存しない介入法 Non Pharmacological Intervention の分子的な基礎」のような研究にも対応できない。しかし、我々が提唱するようなコミュニティのオープンな環境を活用すれば、国の大きな支援が必要な研究開発とは相補的な、ある研究者が自らの興味と社会の必要性を考慮して取り上げた課題に、他の研究者やNGOなどが協力して挑戦するようなことも、可能ではないかと考えている。この実験では、そのような研究課題を具体的に提示する。

8. Consortium の結成へ

専門の多様性とモジュール（コンパートメントあるいはブロック）と見なせるパイプラインに対応し

た研究開発の個別過程の複雑さを考えると、我々が提唱するコミュニティに関わる専門家の数は、リーダー的な研究者だけでも、少なくとも数十名か百名近く必要になると思われる。しかも日本にはそうした研究者がほとんどいない領域も少なくない。しかし、もし枠組みに関する理解がえられ、それぞれの枠組みのリーダーたちが参加し始めてくれれば、それぞれのサブコミュニティが自然に形成されるようになるだろう。そこからさらに深い関係が必要な Consortium のような個別のプロジェクトが立ち上がってくるであろう。実際に IMI や NCATS を基盤とした共同研究プロジェクトは、多数並列的に進められている。そのようなことが可能なのは、それに先立って Partnerships によって目標を達成する経験が共有されているからではないかと想像される。

これまで日本の薬づくりにおける Consortium のイメージはあまり芳しくなかった。だから日本で Consortium 的な事業を同時並行的に進めるためには、過去の弊害を取り除き、新しい Partnerships によるコンソシアムへの理解を求める努力が必要だろう。また、そうしたコンソシアムの立ち上げには、日本の強みを生かすという発想が必要だろう。日本の強みは、新幹線と飛行機を使えば、主要都市が1時間から2時間程度で、移動できることにある。このような logistics 面の配慮も必要であろう。なぜなら、対面による信頼のおける協力関係の構築は、コンソシアム的な活動を成功させる重要な前提条件だからだ。

我々の提案するコミュニティは、非営利を原則にしているが、結果としてビジネス的な出会いの機会も多く提供できると考えている。研究者間の協力関係が生まれるのは同じ研究班の構成員として、公的予算が配分される場合が最も自然であろう。しかし研究期間が過ぎるとそうした関係は終わりになることが多い。

我が国の研究費の配分は、過去の実績があり、権威もある機関や個人に集中しやすい。補助金であれば大企業に傾きやすい。新しい領域の開拓に挑戦しようという研究者や実績のないスタートアップ企業の資金獲得は極めて難しい状況にあるようだ。研究費と同じように重要なのは情報であるが、研究班に入れないと最新の重要情報の入手も難しくなり、人間的なつながりをつくるのも困難になる。我々の提案するコミュニティは、研究資金を媒介とするものではないが、人と人とのつながりや情報入手を、NGO を含めた誰にも可能にすることをめざしている。

9. なぜ我々が提案するのか

薬づくりを取り巻く環境は激変している。これは先進諸国に共通の現象のようだ。薬づくりの基盤になる生物医学の急速な進歩に、国（政治と行政の専門家）、大学、企業、学会など、既存の組織は迅速に対応できにくくなっている。例えば大学はまだネット講義を生かしていない。現在、健康医療市場の有力プレーヤーである大手企業の地位を、明日脅かすのが同業他社だとは限らない。例えば、日本の大手電機会社、IBM、Google や Amazon、Microsoft、サムソン、その他の ICT 企業が健康寿命市場に本格的に参入してくる可能性もある。薬は提供者と最終顧客間の情報(知識)に関する非対称性が極端に強い製品である。その情報知識のギャップに切り込んでくる新しい企業が市場の売り上げに大きな影響力を

発揮する可能性は大いにある。

いずれにしても薬づくりが自社完結型から連携 Partnering に依存した事業に移行していることは間違いない。薬づくりは科学技術としても社会との関わりにおいてもますます複雑になり、立場や強みを異にする組織同士の連携が必要になってきている。その連携の要諦も、活動目標と理念（いわゆる Vision）と背景知識と情報やデータの共有にある。したがって ICT は生物医学研究全体においても薬づくりにおいても、深く浸透し重要かつ普遍的なツールになってきている。だが、その ICT の世界も猛烈に状況が変化している。ゆえに ICT を活用して Translational Research を加速する方向に薬づくりの関係者たちが結集することは、製薬会社にとって連携 Partnering 型の研究開発の文化を育て、また受け入れていく、最も効果的な試みだといえるのではないか。

このようなめまぐるしい環境の変化に適応するには、伝統や権威のある組織に見られる合議的な意思決定では間に合わないであろう。その点、我々の提案するコミュニティづくりは、通常の研究会や学会参加と同じようなレベルの、参加への抵抗感の少ない活動だと考えている。

一方、Translational Research を加速するために ICT の活用を考えるなら、新しい専門性をもった人材の養成も焦眉の急というべき課題である。とくにバイオインフォマテックスがその例になっているが、これも従来と同じように国やアカデミアまかせでは解決できない。意思決定が遅すぎるからだ。だから我々のコミュニティでも学習と教育、教材の作成や講義の実施に関する話し合いの機会をつくることを重要視している。ここには、国の研究機関や製薬会社の研究者たちの参加が期待される。

現在は、ある分野の知識が爆発的に増大しているだけでなく、新しい専門分野や領域が次々と生まれ、急激に拡大し、それらの間に複雑な絡み合いが生じている状況にある。そうした分野で仕事するには、個別の専門知識と体験とを総合的に編纂整理し、目的に合致した体系に組み立て直して、行動に結びつける想像力と決断力が要求されるようになってきている。個別の専門領域の仕事を展開できる優秀な人材は少なくないが、異なる領域の知識を編纂して行動計画を立て、実行を指揮できる頭脳をもったリーダーが不足しているように見える。

あるいは仮にそのようなリーダーがいても、安定期にあっては、なかなか評価され難いだろう。なぜならそのような人物は、伝統的な日本の科学と技術の世界の評価制度と合わないからだ。しかしリーダーは時代の求めによって出現してくるものだ。現在は、そうした変動の時代である。新しいタイプのリーダーは時代が呼んでくるであろう。このコミュニティの重要な役割は、そうしたリーダーが若い世代から出現してくる機会をつくることだ。

これまで我々は、あらゆる関に囚われずに、研究者の視点から薬づくりへの ICT 活用に関わってきた。だから国の研究費を獲得することはできなくても、薬づくりへの ICT 活用を加速する具体的な策を検討するために必要な研究者コミュニティをどのようにつくったらよいかについて提言することはできると考えている。また、仮に理解がえられるならばその最初の実践に踏み出すこともできると確信している。それをどう発展させていくかは、その実験の中で答えがでてくると考えている。また、そうした活動の

中で、次の時代を牽引するリーダーたちが自然に台頭してくれるだろうと期待している。

いわゆる製薬産業の危機 Pharma Crisis は、実は経営者の危機ではなく、薬を必要とする社会にとっての危機であり、活躍の機会が減少してきている研究者にとっての危機である。私たちは、薬づくりに関心のある日本の研究者たちや関係者たちが連携すれば、この危機を好機に転換できる可能性が大いにあると考えている。

10. おわりに

この活動の実行には、さまざまな相談事項があるが、以下にそれらを略記する：

- ・連続セミナーの世話人と相談し、実験への「呼び掛け人」を決める。
- ・最初の実験期間は、2015年の約1年。
- ・活動資金：参加者、参加組織より、参加費などとして分割負担を想定。
- ・活動内容は、活動資金に依存するが、討論の機会を6回程度設けることが最低目標。
- ・期待される成果とその扱いについては、参加者と協議する。
- ・参加申し込みの受付は、2015年3月末を予定。

この計画に関心のある方々からの連絡をお待ちする。