

ICA/CADU Alliance Visionary Seminar Series 2015

「薬づくりの新しいモデル」シリーズ（案 v.2）

キャドゥアライアンス/ICA は、関連する学会の協賛をえて、2014 年から「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」と題する連続セミナーを開催してきた。また、これまでの会合のための調査や各会の討議によって、米国や欧州では、ビッグファーマや製薬企業団体や国が、連携して「新しい R&D モデル」を求め、多くの新しい事業に取り組みだしていることを知った。そこでこのシリーズの次の課題を、「日本における薬づくりの新しい R&D モデル」についての一般的な考察を行うと共に、ICT 活用に関しては具体的な課題を提示して、何らかの実践に向けた活動を開始する呼び掛けを行いたいと考えるに至った。それがこの「薬づくりの新しいモデル」シリーズである。

目標 Goal

このシリーズは、「日本における（薬づくりの） Translational Research (TR) を如何に加速するかについて、現場の研究者から変革への提言を行えるような議論の場となる」ことをめざしている。そのためには、TR の意味とそれを加速するための具体的方策を明確にしなければならない。このシリーズでは、米国や欧州で行われている TR をめざした新しい試みを参考にして、「社会が必要とする薬を開発し、それを必要なところに迅速に届け、適切に使えるような環境をつくる」ことを加速するには、どのような現状の変革が必要かを、薬づくりに関心のある研究者や関係者たちの視点から討議する機会を提供することを目標にしている。

実施内容

上記の目標を達成するために、このシリーズでは、最初に TR を加速する革新的な基盤技術を列挙し、それらの現状と将来について調査、討議し、それらが薬づくりのパイプラインのどの過程をどのように変革するのか、その変革をどう加速できるかを、研究開発の現場にいる研究者の参加をえて分析してもらい、行動のための鳥瞰図を作成することを目標にしている。次にその鳥瞰図に基づいて、実際の変革のための行動や、それに必要な仕組みづくりや、資源や Logistics について討議し、実践のための行動計画を、試案としてまとめることを最終的な目標とする。

TR を加速する革新的な基盤技術の中でも、このシリーズで重要視しているのは ICT、NGS、細胞リプログラミング技術 (ESC/iPSC) などである。とくに ICT に関しては、このシリーズと並行して、「薬づくりの新しいモデルをめざした行動計画」を先取りした、研究者コミュニティやサイトの構築実験に取り組みたいと考えている。それが「薬づくりへの ICT 活用を加速するパートナーリング実験」の中の「オープンな研究協力ネットワーク構築」事業である。この事業が、新しいシリーズの開催活動と表裏の関係にあることは、双方の資料を読み較べていただければ理解していただけるであろう。

実施方法

世話人および協力者

このシリーズが成果を上げるためには、少なくとも次の4種類の専門家に協力していただく必要があると考えている。

(1) 製薬会社の研究開発と経営、国の方針など、薬づくり全体についての経験と知識を有する方。このシリーズでは、こうした専門家の意見を聞く機会を **Expert Panel** と呼んでいる。

(2) パイプラインに沿った研究開発の各段階あるいはその全体について、経験と知識を有する研究者。

(3) 薬を適切に使うことに関する経験と知識を有する臨床に関わっている研究者。

(4) 薬づくり、つまりは **TR** を革新するような基盤的な研究領域や技術に関する経験と知識を有する研究者。

上記のうち(3)を除いては、薬づくりに関わっている製薬会社やアカデミア、国の研究者に呼びかけることで、協力者を発見できると考えている。(3)に関しては、臨床と切り離せないことと、まだ研究者が少ないこともあって、最初は専門家の参加をうるのが難しい領域と考えている。

(4)についての新しい **Innovative** な研究や技術はいろいろあるが、最初は **ICT**、**NGS**、細胞リプログラミング技術 (**ESC/iPSC**) に焦点を合わせる。もちろんこれら以外の革新的技術の専門家や、そうした技術を支える分析、計測、画像などの支援技術の専門家にも参加していただきたいと考えている。

人と知識をどう結びつけるか？

このシリーズを実施するにあたり、最も重要なことは、異なる立場、異なる専門性をもった人をどう結びつける (**Partnering** する) かにある。そのカギは、そうした人や知識を区分 (**Segmentation**) する方法にある。

ここでは3つの属性を考える。第1は、薬づくりに関与する立場であり、これは製薬会社、アカデミア(大学)、(独法を含む)国の研究機関、患者や一般の生活者を含む **NGO**、それらを顧客とする企業、・・・というような区分である。第2は、パイプラインに沿った薬の研究開発段階に沿った区分である。化合物ライブラリ、標的探索、ヒットからリードとその最適化、前臨床、臨床試験(治験)、承認申請、上市後の追跡調査、・・・などである。ただ実際にはこれでは不十分で、パイプライン以前の基礎研究、臨床における薬の使い方、評価、副作用への対応、**Biomarker** 探索、**BioBank** の構築・・・など、関連する領域は多い。ただし最初は、簡単な区分からスタートするのが現実的である。第3は、薬づくり全体を革新するような研究領域や技術である。例えば **ICT** の活用と言っても、スーパーコンの利用、**IBM** の **Watson** のような人工知能型の計算機、多様なデータ解析技法、文献を解読する自然言語処理、インターネットとその第2革命のさまざまなツールや環境(とくにスマートフォン、タブレット **PC**、モバイル機器、クラウド)、計算化学や計算生物学的なソフトウェア、・・・などと、枚挙できないほど多い。分析や計測や画像機器についても同様である。もちろん、分子生物学的な進歩も同様である。要は膨大な研究の進展と新技術の中から何に注目するかである。

これら3つの属性のうち、薬づくりに関与する立場という属性と、(それ以前や以後を含めれば)パイプラインのどの段階に属するかという属性による分類は、比較的簡単である。だからこの2つの属性による区分を基盤的な分類枠として、そこにイノベーションに関わる新領域や新技術をマッピングして行

き、それぞれの枠内でそれらのインパクトや相乗効果を考えていけば、TR を加速する具体的な行動のための鳥瞰図が作成できると考えている。

コミュニティの構築

上記のような作業は、まさに学際的な仕事であって、これまでの自然科学や技術の区分では対応できない。したがってこのシリーズが成果を上げるためには、そのような学際的な分析作業をしてもらえる研究者や専門家のコミュニティが必要になる。こうしたコミュニティは、最初から存在はしているわけではないし、最初から用意できるものでもない。だから出会いの機会をつくりながら、徐々に形成していくしかないと考えている。

問題は、第3の属性であるイノベーションとして何を取り上げるかである。これについては、このシリーズの世話人たちの専門性を考慮して ICT をまず取り上げる。我々はこの領域に半世紀以上関わってきたが、ICT 利用はインターネットが開放された 1993/4 年頃に大転換した。例えば、現在の CBI 学会の前進となった CBI 研究会が活動を始めた 1980 年代では、計算機の活用とは、ある特殊な技能の専門家を必要とする、特別な研究開発領域だった。

ところが現在では、ICT 活用はあらゆる科学、技術、企業活動、医療のすべての局面に浸透している。同じことは NGS や ESC/iPSC の研究についても言える。したがって、この普遍的な機器と技術の新しい活用を考えることは、TR を加速するという視点と表裏の関係にある。つまり NGS や ESC/iPSC 技術を活用して薬づくり (TR) を加速しようという目標は、薬づくりへの ICT 活用を加速することと、重なる部分が大いにあるといえる。

また、「(日本における) 薬づくりの新しいモデルを実践する」という、未来への行動を考える場合、一般論は無意味であり、具体的な課題を提示して議論する必要がある。この点、ICT の活用であれば、抽象論や一般論に流れずに、仮説を提示して議論してもらうことができると考えている。

今、米国や欧州で盛んになった薬づくりの新しいモデルは、ある選択した目標をパートナーリングによって攻めるというやり方である。そうしたパートナーリングでは、Vision と知識と情報 (場合によってはデータ) を共有することが肝になる。それには ICT の活用が前提になる。この意味で ICT の活用はこうしたパートナーリング事業に乗り出すための最初の試みとしてうってつけだと言える。

このシリーズが成果を上げるためには、上記のようなコミュニティが必要だが、現実にはそうしたコミュニティが最初から存在しているわけではない。そこでこのシリーズの最初の段階では、そのようなコミュニティづくり自体を目的とした活動を行いつつ、その仕事を徐々にこのシリーズとは姉妹的な事業である「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」の方に移管していきたいと考えている。

先行する事例となる集会 Paradigmatic Workshops

以上述べたように、2015 年の研究集会は、これまでのような知識を伝えることを目的とした形式の会合ではなく「我が国の TR を加速する」という目標に一步でも近づくためのコミュニティづくりに繋がるような Workshop 的な性格の会合を多くしたいと考えている。ただ限られた時間と人手と現在の活動費を考慮すると、最重要と考えるサブコミュニティの立ち上げに繋がる会合を優先的に企画するのがよいと判断した。それは以下の 4 つである。

Evo-Devo-Synthetic (EDS) Biology and Medicine : 現代の生物学と医学は細胞の生物学を基盤にしている。細胞には進化と発生という2重の戸籍がある。細胞プログラミング技術、ESC/iPSC 技術、合成生物学は、細胞の運命（分化）を人為的に操作することを可能にした。これによって研究や治療に使われる細胞には3つの戸籍が必要な時代になった。これからは、**Comparative Genomics** のような進化的視点や、発生と成長段階からの疾病の研究に加えて、人為的な操作による細胞の改変という3つの視点から理解することが重要になる。細胞の運命が（線虫のように）決定論に支配されているのか、（ヒトの胚の16細胞期から32細胞期への遷移のように）確率的 **Stochastic** か、というような根源的な問題と、治療や医薬品開発のための ESC/iPSC の評価という規制 **Regulatory Science** の問題とは、実は表裏の関係にある。物理学や化学と異なり、もともと生物学には工学的な要素が含まれているが、**EDS Biology and Medicine** は、これからの生物医学の基盤的な研究領域になると思われる。ただし、まだひとつの研究領域とは認識されていない。それゆえ、これを一つの領域と考えた研究コミュニティを立ち上げる意義があると考えている。

薬の標的探索の **Landscape** の変化：昔の医薬品開発は、天然物の中から興味深い性質と構造をもった化合物の活用を探ることから出発していた。現在の薬づくりの主流は、対象とする疾患の分子的な機序を解明して、その機序を変化させられる標的（とくにタンパク質）を探索することから出発する。また、そうした標的を提示することが薬づくりへのアカデミアの大きな寄与だと目されている。ゲノム解読とそれに随伴するオミックスやその他の技術（例えばプローブや構造解析）の進歩は、そうした標的を網羅的かつ効率的に探索する可能性を開いた。現在 NCATS ではそのような技術進歩を集約して標的探索を加速するプロジェクトを進めている。それらが **IDG program** や **Therapeutic target validation** である。我が国にも個々の標的探索につながる優れた研究は、数多く行われているが異なる専門家の連携による集約的な努力 (**Partnerships** と **Convergences**) があまりなされていない。我々の提唱する実験では、患者の多い主要疾患の治療薬開発に関係した主要な標的タンパク質についての知識を、オープンな研究コミュニティで蓄積していくことができないかを検討する。ここではキナーゼ（がん）、核内受容体（肥満、2型糖尿病、その他の代謝性疾患）、GPCR やイオンチャンネル（脳神経疾患）、免疫系の受容体（関節リウマチ、**SLE**、その他自己免疫疾患）などに、研究者の関心を集約するオープンな（サブ）コミュニティを形成することを作業仮説にしている。

限りなくヒトに近い評価系の開発：この課題は、薬づくりのパイプラインから言えば、前臨床試験の改善 (**Preclinical toxicology**) である。この領域は、薬づくりの過程でもとりわけ進歩が遅く、また規制に深く関わっている。その意味では、**Translational Research** としても核心の部分である。そこをどう改善したらよいか、米国でも欧州でも（例えば環境化学物質の）毒性研究と一緒に **NIH** や **FDA** が対策を打ち出している。それが例えば **Tox21** 計画である。我が国でも、個別の研究に関して優れた成果を上げている事例は少なくないが、それらをまとめて **TR** を促進したり、環境と健康問題に対処したり、健康食品や化粧品の評価に役立てようというような努力はなされていないように見える。その理由の一つは、このような課題で研究費を獲得できる省庁やその傘下の研究機関と、国民の生命と健康を守ることを所管 (**Mission** と) している省庁の研究機関に配布される研究費（および施設や人員への配慮）とがミスマ

ッチしているからである。この事実は、ほとんど一般には認識されていない。このことは日本の健康医療およびその基盤となる科学と技術政策のアキレス腱になっている。これを政治的あるいは行政的に解決することは、研究者の立場では難しい。しかし我々が提唱するアカデミアを中核とする「オープンな研究協力ネット ORCnet」を基盤とするなら、この弱点をある程度克服することができるのではないかと考えている。

具体的には、げっ歯類を主とする従来型の実験動物だけに頼らず、計算機 in Silico、ESC/iPSC、簡便なモデル動物の系を使った研究者の間の交流を促進すると共に、次世代の human/body-on-a-chip/dish 技術の開発研究者や Synthetic Biology の研究者たちとの情報交換を促進することである。この課題の基礎となるのが最初に挙げた EDS Biology and Medicine である。この研究コミュニティは、薬の標的探索の研究コミュニティとも密に連携する必要がある。

Digital/Precision Medicine に基づく薬の適切な使い方：商品としてみた薬は、効果が個人に依存する、高齢者のように複合的に使われた時の安全性や効果の保証がない、支払いが恩恵を受ける本人ではない、長期に使わないと危険性がわかりことがある、など非常に特異な商品である。ゲノム解読と随伴するオミックスなどが開く近未来の医療では、より正確に個人の特性を考慮した薬の選択と使い方が可能になるだろうと期待されている。新薬開発のための大規模な臨床研究における参加者の選択（層別化）、患者の薬剤への応答の遺伝的な特性の検査 PGx (Pharmacogenomics) や、治療薬と対になっている随伴診断薬 Companion Diagnostics など、治療における個別化医療への関心は高まっている。こうした臨床における実務の改善の基盤になっているのが、大規模な疫学研究やコホート研究である。また、実際の臨床データを統合したメタアナリシスによる疾患と症状の対応や疾患間の相関解析なども、結局は薬の開発とより適切な使い方に寄与する基礎研究である。この領域も我が国の研究基盤が脆弱なところである。この欠点は、すでにいくつかの社会的な問題にもなっている。その原因は、臨床医学や大規模な疫学研究のデザインや結果の解釈で、臨床や疫学研究のよいパートナーになれる情報計算技法の専門家が少ないことだ。その根本的な解決はそうした専門家を育てることだ。いわゆる Big Data への社会的(商業的)関心が高くなっているが、このような専門家とそのチームの存在なくしては、“Big Data, Big Mouth, No Science” という結果に終わる可能性がある。

薬づくりのパイプラインを詳しく区分すれば、1,000 のオーダーの過程が含まれていると言われている。我々が提案している専門家の区分枠も、細かくすれば、いくらでも増えてしまうだろう。だから次の研究集会シリーズや提唱する実験が、すべてを網羅することは不可能である。しかしパートナーシップと集約的な努力による研究開発のスタイルをできるだけ具体的に提示し、それを実感できる機会を設けることは可能だと考えている。上で紹介した研究コミュニティは、そうした新しい薬づくりのモデルとなるような事例事業 Paradigm Projects である。ただそれらを実践するにも、それなりの人、資金、施設、時間が必要になる。現時点では、これらのいずれもが担保されているわけではない。しかし関心のある研究者や関係者にイメージ Vision を提示し、多少とも議論してもらえる機会を設けることができたなら、構想の具体化に参加してくれる人たちが出てくる可能性があるだろう。我々は、この可能性に賭けたいと考えている。

上記の4つの課題には、すべてICTの活用が含まれている。つまり薬づくりへのICT活用の視点からすれば、これらの研究領域はICT活用の開拓されるべきフロンティアだということができる。なおパイプラインから見れば、これまでのICT活用は、構造生物学や計算化学、Rational Drug Designが中心であり、それらの領域では、膨大な数のデータベースや知識ベース、計算プログラム、グラフィックスなどがすでに存在している。だからそれらの既存の資源を有効に使うノウハウを共有することが課題になっている。もちろん、この領域でもタンパク質のダイナミクスや、薬物分子と標的となる生体高分子との結合状態の精密な解析のように、聖杯的 Holy Grail な課題も少なくなく、それらに挑戦しているアカデミアの研究者も少なくない。しかし、いずれにしてもこの種の技法や応用ソフトを使うには、「独特のコツやレシピに慣れる」必要がある。また、それらの多くのデータベースやソフトは、公開され無料で入手できものも多い。したがって、それらのリソースを One-Stop Shopping 的に利用できる環境を構築することと、その使い方のノウハウを共有することが、ICT活用への参入障壁を下げることになる。そのような環境とコミュニティの構築をめざしているのが、ICAが支援しているキャドゥアライアンスのキャドゥプラットフォーム CADU Platform 事業である。

最も単純に言えば、このキャドゥプラットフォームの構築と、ICT活用のフロンティアにも関係している上記の4つの研究コミュニティの構築が、「薬づくりへのICT活用を加速するパートナーリング実験」の核である。また、それを実行していくための基盤となるコミュニティづくりが、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 事業である。

各研究集会の進め方

毎回、以下の事項に特に留意する：

- ・背景となる資料を収集分析し、論点を提示する。
- ・適切なゲスト講師を選び、予め論点を伝えておく。
- ・パートナーリングが可能なように参加者を集める。
- ・結果をまとめ：情報と知識を共有する。そこには未来への行動試案を提示する。
- ・できれば会議施設外からの参加が可能な工夫をする。

工程

- ・このシリーズの実施期間を2015年度とする。
- ・このシリーズの成果の一部は、同年9月初旬のJASIS2015や10月末のCBI学会の大会、その他で発表する。
- ・研究集会（セミナー、シンポジウムなどを含め）は10回程度とする。

準備期間と準備事項

- ・2015年1月・2月を準備期間とする。

- ・これまでの会合をまとめた報告書的な小冊子（できれば本）を用意する。
- ・経費は、参加費を基礎にするが、広告やスポンサーの依頼も検討する。
- ・呼び掛け：2014年の連続セミナーの世話人の協力をえて、2015年の世話人を拡大して、企画案を検討してもらい、参加を呼びかける。
- ・参加者は、第1次を3月末とし、以後の参加も9月までは認める。
- ・参加者の便宜を図るため、情報の共有体制をつくる。ただし、秘密保持契約は、原則として行わない。

備考

- ・この2014年の連続セミナー事業が実際にどの程度の活動になるかは、使える経費の多寡によって決まる。セミナーにしる、パートナリング実験にせよ、かなりのバックグラウンド作業が伴うので、その人件費とゲスト講師招聘に伴う経費（交通費や謝金）を、参加費で賄うことは難しく、事実上赤字となる。そのためにスポンサーなどを探す必要がある。
- ・この連続セミナーとパートナリング実験の最初の目標は、情報や人的交流が生まれるコミュニティの基礎となる研究者のネットワークを構築することである。この目標は、1年の間に達成したいと考えている。
- ・現在の製薬の危機 **Pharma Crisis** は、経営者や投資家にとっての危機ではなく、薬を必要とする社会や仕事の空間が縮約されていく研究者にとっての危機だというのが、我々の基本認識である。この問題に対処するには、やはり立場と専門を異にする研究者や関係者が情報や意見を交換できるコミュニティが必要だと考えている。
- ・我々が提言しようとしている行動には、かなりの規模の資金が必要だと予想されるが、現状では、そうした試算をする余裕がない。そうした試算作業をするにも、かなりの活動費が必要である。ただ、そうした調査活動費であれば、集めることが不可能ではないと考えている。
- ・我々の提言を実行するのに一番必要なのは、ブレイクスルーを担える研究のリーダーと若手の研究者である。そのような人々と出会える機会を設けることが、この活動の最重要課題である。活動費は、そのことを考慮して集め、使うべきだと考えている。

以上の文書は、15年1月8日の連続セミナーの第6回の閉会挨拶に関係した資料である。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く。