

# シリーズ「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」

## 第7回

「新しい薬づくりと明日の精密医療 Precision Medicine」

背景資料

神沼二真

NPO 法人サイバー絆研究所

シリーズ 「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」  
第7回「新しい薬づくりと明日の精密医療 Precision Medicine」背景資料  
神沼二眞、NPO 法人サイバー絆研究所

## はじめに

シリーズの第7回にあたるこのシンポジウム形式の集会では、さまざまな話題が取り上げられる。それらの多くはすでにこれまでの集会で話題になったものが多い。それらの話題についても、これまでの会合の背景資料あるいは参考資料として、まとめておいてあるが、それらの相互の関連はわかりにくいと思われる。ここで、それらの相互関係を考慮しながら、今回の集会の主題にそって理解できるような解説を試みた。準備時間が限られていたため、引用文献や校正は不完全であるが、参加者の参考になれば幸いである。

## 転換期にある薬づくり

薬づくりは今、大きな転換期に突入している。疾患に関する基礎研究から新薬を市場に投入する全過程を自社完結型で展開するやり方は、世界市場のビッグプレイヤーであるビッグファーマといえども維持不可能になった。またヒトゲノム解読計画の成功や iPS 細胞などに象徴される生物医学の革命的進歩が画期的な新薬開発への期待を高めているが、それはまだ実現していない。生物医学の驚異的な進歩が、臨床や家庭で使えるサービスに転換 (Translate) されるまでには、まだ長い年月と努力が必要とされる。その年月をできるだけ短縮しようとする努力がトランスレーショナル研究 (Translational Research, 以下 TR) である。

過去数十年 2 桁の成長を続けてきたビッグファーマ (大手製薬会社) は、稼ぎ頭であった (年間の売り上げが 10 億ドル、約 1,000 億円以上の) ブロックバスターと呼ばれる薬が 2011 年頃に次々と特許切れになり、それに代わる大型新薬の開発が難しい状況に陥った。製薬の危機 Pharma Crisis と呼ばれるこの事態にビッグファーマは、買収や合併を繰り返して研究開発部門を整理し、それによって生み出した余裕資金で自社株を買うことで株価を上げるという経営戦略をとった。同時に開発リスクの高い治療領域からは撤退し、それらをより冒険的な中小のバイオテック企業に任せるようになった<sup>1</sup>。また前競争的な研究開発 (Pre-competitive Research) を、競合的な他社を含め他の製薬会社やバイオテックあるいはアカデミアや国の研究組織と共同で進めるパートナーリングやコンソシアムを盛んにする戦略をとり始めた<sup>2</sup>。

一方、納税者への説明責任に敏感な米国の NIH (前長官 E. Zerhouni、現長官 F. Collins) は、巨額の公的資金が投入された基礎研究の成果を実用結びつける研究戦略を次々と発表し、2011 年には国家財政が厳しい中 TR を推進するための NCATS (The National Center for Advancing Translational Sciences) という機関を傘下に設立した。一方、欧州では EU と製薬工業会とが TR をめざした IMI (The Innovative Medicines Initiative) を 2008 年に設立している。さらに米国では下院が “21st Century Cures (21 世紀の治療)” と呼ばれる、「長期かつ費用の掛かる疾病治療の新しい方法の開発を加速し、この分野での米国のリーダーシップを維持する」ことを目的とする委員会を超党派的に展開している<sup>3</sup>。ここでは薬の研究と開発だけでなく、それを臨床に届けることと、その結果を新薬研究にフィードバックするスパイラル状

のサイクルが強調されている。この委員会の公聴会には FDA や NIH を始めとする国の機関のリーダーや研究者たちが呼ばれて深い議論が行われ、現在具体的な法律の制定が議論されている。そこでは欧州の IMI を手本にした 21st Century Cures Consortium の設立や、生物医学の若手研究者の育成が盛り込まれた試案が提出されている<sup>4</sup>。米国の製薬市場は世界最大であるから、こうした動きは世界の製薬産業とその関連産業にも大きな影響を与えるだろうことは、容易に想像される。

- 1) 「薬づくりの未来～危機を打破する R&D」、日経 BP 社、2014 年 : Bartfai T and Lees GV (2013) *The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat?* Elsevier/Academic Press: Amsterdam
- 2) 神沼二眞、ひとつの提言 : 産学連係による医薬品の前競争的な共同研究、CBI 学会 201 年大会、第 3 日の末にシンポジウム参考資料、2011 年 9 月 17 日。
- 3) 米国議会の 21st Century Cures 委員会白書 :
- 4) 米国議会の 21st Century Cures 委員会討議要約 : 21ST CENTURY CURES DISCUSSION DOCUMENT

### 我が国の状況とこの連続セミナーの目標

ICA/キャドゥアライアンスが、「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」と題するこの研究集会のシリーズを企画した動機は、医薬品の研究開発に情報計算技法を応用することを目的とした産官学の研究者のネットワークづくりに、世話人らが 1980 年代より関わってきたことに関係している。今でこそ薬づくりに計算機を活用することや産学官の研究者が自主的に情報計算の Tool を開発したり、パートナーシップの下に協力して使い方の講習会を開催したりすることは当たり前になっているが、1970 年代の後半から 1980 年代の初めにおいては、産と学と官の研究者の出会いや気軽な対話の機会、相互の教えあい、学びあう機会は、そう当たり前なことではなかった。こうしたネットワークは、着実に成長し現在は学会として活動している。同じようなネットワークは、他にもいくつか活動している。

そうした活動の中で出会ったのが T. Bartfai and G. V. Lees らの著書であった<sup>5</sup>。この本は、薬が製薬会社でつくられること、あるいは製薬会社でなければつくれないこと、その難しさは **Early Stage** と呼ばれる標的探索から薬の有力候補となる化合物の発見だけにあるのではなく、それをヒトで試し安全性と効果を確認し、そのことを規制当局に承認してもらい、臨床に届けるために販促の力に入れなければならないことにもあると説明していた。また、投資家がある製薬会社がある薬を開発する本気度を図るのは、どれだけの研究者を投入しようとしているかではなく、どれだけのセールス要員を投入しようとしているかによる、というような指摘がされていた。これらを要約すれば、薬づくりに関心のある製薬会社以外の国（独法機関）やアカデミアの研究者は増えているが、**Early Stage** 以降の規制や市場に関わる（マスメディアが報道しないという意味で）地味で煩わしい研究過程や市場競争の実態を理解している研究者は少ないということである。それは日本だけでなく米国や欧州でも同じである。

ただ我が国の場合、**Early Stage** 以降の研究や開発の難しさと重要性への理解がとくに欠けているように思われた。アカデミアの薬づくりへの関心は、最初のヒトゲノム解読計画が終わりに近づいた 2000 年頃から、とくに高まった。それが **Translational Research** への関心の高まりの原因である。だが我が国では、それを国民への健康医療サービスの向上に結びつけるべきだという議論が高まらず、むしろ製薬産業

の国際競争力強化の視点から議論するようになった。現在のいわゆるアベノミックスでは、第3の矢という位置づけになっている。しかしこのような状況で製薬産業の国際競争力を強化するという国の政策には、「見え難い難しさ」が存在するのではないか、という危惧を我々は抱くようになった。薬づくりの難しさが、マスメディアが好んで報道する基礎科学や基礎医学の成果と関係した **Early Stage** だけではなく、マスメディアがスキャンダルとして叩く臨床試験や上市後の副作用や不適切な使用、さらには薬を適性を使用する科学的な研究の遅れにあること認識することは、そう簡単ではない。また、その対策となる「科学や技術の成果を活用するための科学と技術」の重要性については、科学や技術の研究者でさえ、ほとんど理解されていないか、認識さえされていないのが現状ではないかと考えている。

5) Bartfai T and Lees GV (2006) *Drug Discovery: from Bedside to Wall Street*. Elsevier/Academic Press: Amsterdam : 「薬づくりの真実~臨床から投資まで」(2008年にCBI学会から刊行され、2014年に日経BP社より新装版が刊行された)

そのような問題意識を抱いているため、この数年の国の動きを含め、薬づくりの現状にいろいろな疑問が湧いてきた。まず、我が国は医療機器や医薬品産業を国際的な競争力のある産業に育てようと、国が積極的に関与しているが、そうした国の政策には、どのような成果が期待できるのか。またビッグファーマと同じような経営姿勢の変化が、我が国にも波及してくるのか(あるいはすでに波及しているか)。コストダウンが続くシーケンス技術や、細胞のリプログラミング技術の創薬や細胞(組織)移植治療への応用、抗体医薬の進歩などのイノベーションは、薬づくりをどう変化させているのか? 一方で、ビッグファーマに見られる大手製薬会社の経営の合理化策は、薬づくりに関わる研究者の活躍の機会を縮小しているのではないかという危惧もある。そうした新しい状況における薬づくりの新しい研究開発モデルについて考察し、新しい研究のフロンティア、それを担う新しい専門家、それらの専門家を結ぶ新しいパートナーシップ、そこから生まれてくるであろう、新しいビジネスや新しい雇用の機会についても考えてみたいという思いが湧いてきた。

具体的には研究集会的な連続セミナーを開催し、そこに我々作業仮説としての我々の疑問や考えを提示して、深い議論を重ねていくこととした。具体的には以下の作業である:

- (1) まず、「薬づくりの未来」と題した訳本の内容を分析するとともに、海外の事情について徹底した文献調査を行い、これによってグローバルプレイヤーであるビッグファーマの経営戦略と欧米の国としての薬づくりへの関与を分析する。
- (2) 次に、我が国の製薬会社で起きている状況の変化や製薬産業への国の関与をしらべ、できればキーパーソンたちに直接話をお聞きする。
- (3) 最後に、「薬づくりへのICTの活用」という我々独自の視点からの分析を行う。その目的は、薬づくりのフロンティアが何処にあるのか、そうしたフロンティアの開拓に必要な新しい専門家のイメージを探り、そうした新しい専門家を含む新しい仕事の連係、パートナーシップを探る。

2014年度、我々がこのような方針で連続セミナーを開催している間に、日本の状況もさらに変化してきた。我が国においても新薬の承認までの期間が長いことや、生物医学の基礎研究の成果を、臨床を始め

とする健康医療サービス全体に反映させることの難しさは一部で認識されており、その打開策が立場を異にする関係者によって議論されていた。だからそうした関係者たちにとって、「日本版 NIH」の設立構想は気になる噂だったと思われる。紆余曲折はあったと想像されるが、この構想は結局、各省にまたがっていた健康医療関係の研究開発予算を一本化する制度として、2014 年度を準備期間として本年（2015 年）4 月から日本医療研究開発機構（AMED, Japan Agency for Medical Research and Development）として正式な活動を開始した。この組織は省庁横断的な組織であるが、内閣府には健康医療戦略の調査と推進に関わる専門家を含むより直属の「調査会や会議」が設置されている。そうした上部構造との関係を含め、AMED の使命に関する資料もすでに公開されているが、それを読む限り、新しく束ねられた既存の研究開発事業を継承すること以外の新しさがまだ伺えない。また官からなる上部構造との関係を含め理解できにくく、米国や欧州の動きとの比較は現時点では困難である。

状況は、おそらくまた大きく変わってくると思われるが、少なくとも今までのところ、米国や欧州の動きの間には、大きな違いがある。つまりトランスレーショナルリサーチ（TR）、オープンイノベーション、産学パートナーシップ、コンソシアムなど彼我で同じ言葉が使われていてもその内容には大きな違いがある場合が少なくない。傘下に 30 近くの医学系の研究機関を有する米国の NIH と予算を束ねることに重きを置いた（これまでの）日本版 NIH との違いは明らかである。また、アカデミアのシーズを製薬会社につなげるという動きは共通しているが、TR を強化するための国の研究基盤的を強化するという点に関しては、大きな違いがある。さらに大きな違いは、患者や生活者の重視、参加の重要性の認識の違いである。このような違いは、まだ一般には理解されていないか、認識されていても問題にされていない。しかし研究者の視点からすれば、こうした違いには敏感にならざるをえない。なぜなら、こうした違いは、一般には理解され難いと思うからだ。

6) 神沼二眞、薬づくりの新しい R&D モデルを求めて～適応できる者だけが生き残る？ シリーズ背景資料、2014 年 7 月。

### 提案と実験への呼び掛け

多くの協力者がえられたことと、新しい関係者との出会いがあったことで、我々の調査検討作業は 2014 年で一応終えることができた。最初は、調査分析の結果を、「我が国における新しい R&D のモデルの提案」を含む報告書にまとめれば、我々の目標は達成されたことになると考えていた。しかし、それではあまりにリアリティに欠け、関係者にあまり訴えないお話で終わるのではないかという疑念があったことと、何か先導的な活動例を提示する方が有意義ではないか考え、それを探るために 2015 年の初めに、討議集会を開催した。

この集会の開催趣旨にあるように、このシリーズで追求してきた「薬づくりの新しい R&D モデル」の特徴は、突き詰めれば、進歩の著しい基礎生物医学の成果を実際の健康や医療サービスに迅速に反映させられる仕組みにある。そのための科学と技術の研究がトランスレーショナルサイエンス Translational Science である。その象徴が、NIH が設立した NCATS (the National Center for Advancing Translational Sciences) と、EU と欧州製薬団体連合会 EFPIA が設立した IMI (Innovative Medicine Initiative) の活

動である。現在それぞれの組織は、製薬会社、国の研究機関、アカデミア（大学）、NGO（患者とその支援団体など）との関係 Partnering によって、治療手段の実現を早める触媒役的な努力を、多くの課題について同時並列的に集中（Converge）させている。

一方、Translational Sciences については、我が国でも関心が高くなっているが、我が国の場合は、「個々の薬づくりのシーズを発掘して、それを開発につなげることを国が後押しする」ことが中核で、Translational Sciences を加速する国の研究機関の整備や研究支援の重要性の議論が不十分のようにみえる。Translational Research を推進するには、これまでのような自社完結型の製薬会社の薬づくりの文化を大幅に見直し、国の研究機関、アカデミア、製薬やその支援企業、患者や一般の生活者が連係して多くの課題に対処する Partnering と Convergence のやり方を取り入れる必要がある。そうした Translational Research と対になるのが Regulatory Research である。ところが我が国の場合は、基礎研究への後押しに比べて Regulatory Research への後押しがまだ不十分のように見える。また、薬づくりの Translational Research に関して、最も見識を有していると思われる現場の研究者やサービスの専門家たちが Translational Research に関して深い対話のできる機会は、残念ながらこれまであまりなかったように思われた。そこで我々は、これまでのように研究集会を開催しながら<sup>7</sup>、Translational/Regulatory Sciences/Researches に関する米国や欧州と日本との相似と相違をより具体的に明らかにするとともに、我が国で Partnering と Convergence をめざした活動を如何に実践していくかを、「薬づくりへの ICT の活用や ESC/iPSC の活用を加速する」ことを例として、具体的に明らかにすることを目的とした実験を提唱することとした<sup>8</sup>。

7) 神沼二眞、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案（暫定校正版）、本シリーズ第 6 回参考資料。

8) 神沼二眞、「薬づくりの新しいモデル」シリーズ（案 v.2）、本シリーズ第 6 回参考資料。

これらの活動の目的は、日本の薬づくりの立場を異にする関係者たちに、出会いの機会と話し合いの機会を提供し、できればゆるいネットワークが結成されるような、触媒の役を果たすことである。遅かれ早かれ日本でも現在米国や欧州で起きているのと同じような動きが、盛んになるだろう。我々は、そうした動きを加速したいと考えているが、その際重要なのは、何よりも人だと考えている。また、現在の共同作業はネットの利用と前提とすると思われるが、そうした環境を使いこなせる人たちがプロジェクトに参加するのは、必須の前提であろう。また、後のビッグデータのところでもふれるように、ICT 活用は薬づくりにますます重要な要素技術になってきている。この意味では、ICT の活用を目的とした Feasibility Study は、あらゆるパートナーリング事業を先導する実践例だと考える。すなわち、我々が提唱するのは、薬づくりへの ICT の活用を加速することであるが、この試みは薬づくりの新しい R&D モデルを体験する実験として意義があると考えている。

## 新しい大波

薬づくりには平均 15 年の期間と 1000 億から 2000 億円の資金が要る。したがって現在開発されている薬が使われるのは 10 年から 20 年後ということになる。その頃には薬が使われる医療の世界も、その医療含む社会も、現在とは大きく違っているであろう。そうした変化を牽引する象徴的な技術の進歩がゲノム

解読 (NGS: Next Generation Sequencers) であり、ICT である。ゲノム解読の進歩が開く未来の医療は、Genome Medicine、p-Medicine、Digital Medicine、Precision Medicine など、さまざまに呼ばれている。ここで p-Medicine とは、predictive, personalized, preemptive, participatory という 4 つの P で特徴づけられる医療である。その後、preemptive が preventive に置き換わり、今では P4 Medicine やもうひとつ p を加えた P5 Medicine あるいは単に p-Medicine と呼ばれるようになった。この最後の p は、political, proactive, psycho-cognitive などの意味に使われている。いずれにしても、先進的な研究者や医療政策者の間では、こうした新しい概念が次の医療のあるべき姿を示唆しているという考えが広がっている。

そのような医療は個別化が進んだ医療 Individualized Medicine であり、誕生以前の受胎から死に至る from womb to tomb、人の生涯を対象とした健康医療対策を究極の目標にしている<sup>9)</sup>。現在の薬は、患者を区別することなく、同じ薬が効果のあるなしが判定されずに使われている。それを本当に効き目があらわれる患者を選択して、より精密な治療計画の下に使うべきだとは、誰もが考えるが、これまでは科学と技術がそれを可能にするほど進歩していなかった。しかし、そうした個別化された診療は、医療サービス者たちのめざすべき究極の目標 (Holy Grail、聖杯) となるべきだという認識が研究者の間では共有されるようになってきた。もちろんこうした言葉は、口当たりがよく誰も反対しない理想であるが、その実現にはまだ長い年月が掛かるだろう。あるいは、その実現は現実的ではないかもしれない。しかし少なくともそのような目標に近づいていける見込みがでてきた。2015 年 1 月、米国のオバマが大統領として Precision Medicine への挑戦 (Precision Medicine Initiative) を宣言したのも、その一例である。

#### 9) Eric J. Topol, Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. Cell, 157:241-253, 2014

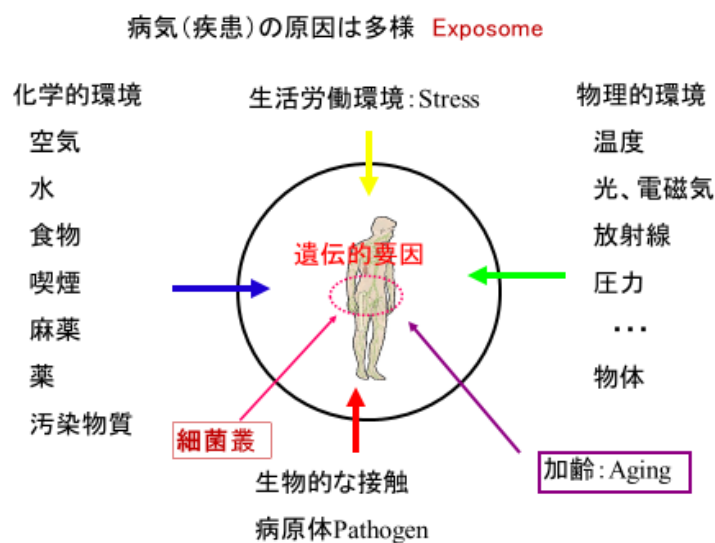
ゲノム解読が先導する p-Medicine への歩みが期待通りのペースではないとしても、10 年から 20 年の技術的な進歩は瞠目すべきものになるだろう。その間に医療を含む我々の社会全体が、大きく変化することも、容易に想像がつく。その変化を牽引しているのが ICT である。20 年前の 1993/4 年に行われたインターネットの一般への開放は、それまでなかった全く新しい企業やサービスを生み社会を変えた。その現象はネット第 1 革命と考えられる。ところが今、その変化をも凌駕するような、インターネットの第 2 革命とも呼ぶべき変化が起きている。それを牽引しているのが、スマートフォン、タブレット PC、クラウドに象徴される技術である。そうした現在進行中の変化が、20 年のうちには、まったく新しい企業やサービスを生み出すであろうことは想像に難くない。製薬会社の競争相手が現在の同業他社でなくなる可能性も大いにある。そのような会社の多くは、まだ存在していないかもしれないが、その片鱗はすでに社会変革のリーダーシップを握るようになってきたグーグルが健康や製薬に参入しているという「起きている未来」のような現象からもうかがえる。

こうした変化には、IOM (Internet of Things) と呼ばれる技術の一例になる、スマートフォンのような端末を介して簡便かつ高性能な分析、計測、制御機器が接続され、データがその場で処理される環境の出現も含まれている。これは患者や生活者がいる場所での健康医療対策、すなわち Point-of-Care や Point-of-Procedure と呼ばれる未来型の健康医療サービスである。そのような技術が普及すれば、薬の研究開発とヘルスケアの裾野は一気に広がるだろう。そうなれば分析、計測、制御などの機器から溢れるように産生される (ビッグ) データからの知識生成 Big Data to Knowledge (BD2K) が重要な研究課題になるだろう。そのような個人に密着した健康状態の分析や計測技術の進歩と個別化医療の実現とが表裏の

関係にあることは明らかである。なぜなら、普通人は医療施設で生活していないからだ。現在議論されているような病院や大規模な健診センターなどの記録の電子化だけでは、本当の意味での個別化医療を実現することは不可能である。

### 3 次予防の重要性と社会に開かれた薬づくりへの期待

究極の個別化医療の出発点は、個人の最初の受精卵と同じ生殖細胞系列の遺伝的特性（DNA の配列）をしらべることである。それに近いのが、現在 DTC（Direct-to-Consumers）と呼ばれる遺伝子検査サービスである。しかし、個人の健康状態は内因的な遺伝子やゲノムの配列だけでなく、分子、細胞、組織、器官、（生理学的体全体）の状態にも関係しているし、その原因も本人の環境と生活に依存している。



したがってある個人の健康状態を計測し、その原因を推察するには、遺伝的要因 G (Genetics/Genomics) だけでなく、その個人を取り巻くさまざまな環境をもしらべる必要がある。個人を対象としたそうした計測は、これまでは医療機関や健診センターで行われていたが、それを自分たちでしらべてみようという動きが盛んになってきた。そうした潮流の中でゲノム解読を重視する人たち (M. Swan) や<sup>10</sup>、多項目にわたる生化学的検査や生理学的検査を自分で行って、自分の病気をたしかめ、介入法まで実施して健康の回復した医学以外の研究者 (スーパーコンピュータの研究者 L. Smarr) もいる<sup>11</sup>。さらに各種のオミックス検査を経時的に実施、大量の時系列的なデータとして解析した例も報告されている<sup>12</sup>。ただし、この場合の被験者は、スタンフォード大学のオミックス医療研究のリーダー (M. Snyder) であったから、コストの点でもデータ解析の点でも特異な事例と言える。また Smarr 氏の場合は、自分の実際の健康問題の解決に役立っているが、Snyder 氏の場合は、膨大なデータを産生したという点では驚きであるが、健康医療対策に役立てたという視点では、有意性に乏しく、実験のための実験という趣が濃い。

いずれにしても、これらのパイオニアたちの実験的な取り組みが、一般の生活者が取り組めるまでに普及するためには、多くの検査の経費が劇的に低下されなければならない。だがそうした方向へのイノベーションも起きている。例えば Smarr 氏は、自分の体験から個人でも 70 項目ほどは測定可能だが、血液検査のコストが高いと言っている。その血液検査の劇的なコストダウンと簡便さを実現しているのが E.



Holmes が設立した Thernos 社である。計測技術で注目されているのは、Brain Imaging (Brain Scan) であるが、この技術はオバマが 2014 年に打ち上げた Brain Initiative でも重要視されている。さらに ESC/iPSC など人為的に操作した細胞を使った Human/Body-on-a-chip/dish 技術などへの取り組みも行われている。いずれも検査の精度簡便性の向上とコストの低減が課題である。

もうひとつ、猛烈に増大しているのがスマートフォンやタブレット PC のアプリケーションソフト (アプリ) Apps であり、すでに 10 万を越える本数が流通していると報告されている。

コスト低減と利便性の向上に大きく依存しているが、このような個人に焦点を合わせた分析、計測、制御機器は、一体どのような領域から普及していくのだろうか。例えばアプリであれば、膨大な数が出回っている割には、実際には使われているものは少なく、使い続けられる例はさらに少ないという。コストの掛かる検査であれば、有用性とのバランスが問題になる。つまり、コストと本人や支援者の努力に見合う効果が期待できなければ、結局使われず、使われても長続きしないことになる。それは結局意欲と動機付けの問題になる。この視点から考えれば、もっとも効果的な活用は、3 次予防であろう<sup>13)</sup>。

3 次予防とは、ある疾患に掛かっている人を、より悪くしないように努力する行為である。医療経済の視点から言えば、もっとも力を入れるべきは、3 次予防だと言われている<sup>14)</sup>。米国の統計では、50% の人は、ほとんど何の医療費のやっかいにもなっていないが、わずか 10% の人が、医療費の 3 分の 2 を消費している、とも言われている。それらの人というのは、心臓病、糖尿病、がんなどのいわゆる慢性疾患のうちの一つ、あるいは複数の疾患をもつ患者である。こうした慢性疾患の場合の 3 次予防においては、患者の自覚と主体的な取り組みがなにより重要である。患者はすでに診断を受け、治療が行なわれているが、その状態をさらに改善するには、患者個々の特性をより正確に把握し、状態の推移に適応したさらなる診断と治療法を探索すると同時に、患者の側では、食事、運動、睡眠、仕事など生活様式の工夫を含む、さまざまな介入法 (Non Drug/Pharmacological Intervention) を試みるのが選択肢となる。状態の推移を把握するために有用なのがバイオマーカー Biomarkers である。理想的に言えば、計量できる複数の Biomarkers の推移によって、対策の有効性を検証するような精密な対応策が必要である。これは Predictive Medicine の一例である。このように、3 次予防は、p-Medicine の特徴を備えた象徴的な領域であり、研究的な投資をするのにも、最適な領域でもある。

言い換えれば、3 次予防は、まさに未来型の p-Medicine を実現するために最も適した実践と研究を兼ねた領域である。また、そこでは薬の最適な使い方や、より優れた薬のアイデアを検討する機会を提供する領域である。もちろん 3 次予防は、疾患ごとに取り組み方は大きく異なる。

1 0) M. Swan, Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks: International Journal of Environmental Research and Public Health, 6: 492-525, 2009.

1 1) Larry Smarr, Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective, Biotechnology, Journal, 7, 980-991, 2012.

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

1 3) 神沼二眞、「オミックスと三次予防」、研究講演会「健康医療の新しいフロンティア：p-Medicine と三次予防」資料、神戸、2013 年 10 月 11 日。

1 4) E. Emanuel, Prevention and Cost Control, Science, 337: 1433, 2012.

## BioMedPharma Data Scientists への期待

薬づくりへの計算機利用と言え、タンパク質である標的に低分子である医薬品候補化合物が結合する様子をシミュレーションすることが、最もよく知られている例だろう。こうした計算は、Docking Study あるいはそれを繰り返す Virtual Screening と呼ばれている、論理的な医薬品研究の象徴的な過程になっている。そこでは化合物をデザインする Medicinal Chemist が主役である。ただし、この技法は計算化学 Computational Chemistry の研究課題になる。ただこうした技法が活用できるためには、標的なる多くはタンパク質の立体構造が決定されている必要がある。しかし 1980 年代の前半までは立体構造が決定されているタンパク質は多くなかった。また、計算機やソフトウェアも高額だったから、計算機による Docking Study は、まだ薬づくりに関わっている誰もが簡単に試せる技法ではなかった。

しかし、その後、ゲノム配列決定やタンパク質の立体構造の決定には多額の公費が投じられ、計算機の演算能力の向上とコストの低減も著しく、画像表示装置の進歩もあって、Docking Study や Virtual Screening は、誰にも手が届く普遍的な技法に発展した。もちろん、計算アルゴリズム（分子計算の近似法）の改良や、計算機の演算能力の向上は、永遠の課題である。

この枠組みの中で、進歩が著しいのは、標的候補であるタンパク質とそれをコードしている遺伝子の探索である。そのひとつキナーゼを例にとれば、1980 年頃、キナーゼとして知られていたタンパク質は 10 に満たなかった。それは同定が酵素作用の確認から行われていたからだ。ところが、80 年代には、配列の類似性からキナーゼに分類されるタンパク質が増え、一時は 1000 を越えると予想された。この数は、結局 500 ほどに落ち着いている。同じように、ヒトゲノム解読計画が成功裡に完了に近づくと、ヒトの身体の中に薬物の標的となるようなタンパク質が一体何種類あるかに関心が集まった。このことは 2011 年 2 月に発表された国際チームの概要版の論文でもふれられている。その論文では、500 弱とされているが、これは不正確な数字である。その後は、その 3 倍だとか、それより少ないとか議論がなされていたが、そうした議論を先導していた研究者（Overington<sup>15</sup>）らが、ゲノム解読から薬づくりまでを包括する分子的なデータベース ChEMBL（ケンブル）の開発に参加している。このデータベースは、薬づくりの基本的なオープンソースになっている<sup>16</sup>。

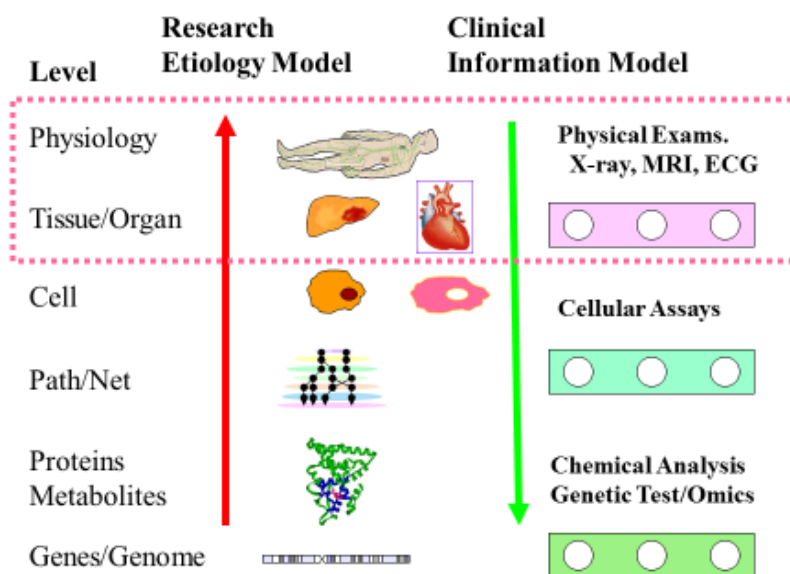
1 5) J. P. Overington et al. How many drug targets are there? *Nature Reviews Drug Discovery* 5: 993–996, 2006.

1 6) G. Papadatos & J. P. Overington, The ChEMBL database: a taster for medicinal chemists, 6(4): 361-364, 2014.

一昔前の薬づくりは、天然物などから見つけた生理活性のありそうな興味深い化合物を自社に集めておき、後は Medicinal Chemist の勘を頼りに、化合物を修飾しながら、スクリーニングによって薬の候補を探していくという方法がとられていたが、現在では、最初に標的を決めてそこから HTS (High Throughput Screening) で候補化合物を探索する方法がとられている。しかもその標的は自社で探すのではなく（大学など）アカデミアの研究から候補として浮かんできた（多くの場合）タンパク質を選択する。そのような標的候補は、患者と健常者のゲノムの比較から探索可能だと言うのが、いわゆるゲノム創薬の考え方である。ただし、そこには落とし穴もある。アカデミアの研究の質が悪かったり、再現性がないほど難しいものであったりすると、空振りの結果に終わる可能性があるからだ。いずれにしてもこの過程には、モデル生物の活用も含めて、分子生物学や基礎医学あるいは臨床知見のすべてが関わってくるから、バイオ

インフォマティシヤンの活躍の機会も広がっている。このような変化から、製薬企業における **Medicinal Chemist** と **Biologist**、**Computational Chemist** と **Bioinformatician** との比率も変化し、後者の割合がふえている。

薬の候補化合物が選択されると、次に安全性や効果を実験動物でしらべる前臨床試験があり、それを通過できれば、ヒトを使った3段階の臨床試験があり、結果がよければ承認申請をして、市場にだされる道が開かれる。しかし臨床では、さらに効果の有無や副作用など追跡的にしらべられる。これらのデータと解析は、生物医学における一般的なデータ解析に分類される。そこでの解析は、標的の探索と重なりがある。つまり現代の生物医学研究の基軸は、**Gene/Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N)** であり、こうした研究や解析は、薬づくりの最初と前臨床以後に繰り返し、出てくる。そうした解析は、部分的に統計学を含むが、それだけではない。また、すべての段階で、ウェット実験の研究者や臨床家との対話が必要になる。そうした研究においてゲノムデータの収集と解析も基盤的な作業になるが、それも機械的に実行するだけでは、十分な結果はえられない。



臨床医学の視点からこの問題を考えると、図のような対比がわかりやすいと思われる。この図の右側は、従来の臨床医学であり、疾患の理解や患者の診断に必要な情報と処理は、レベルは違うが同じように処理されていた。しかし、細胞内の分子の相互作用から始まる **GOP/N** を基軸とするゲノム医学の時代では、データの解析も階層的な構造になっている。その各階層のそれぞれにおけるデータとその解析には、それぞれの階層独特の深い知識が前提になる。昔活躍したのは、いわゆる医学統計家であったが、現在の生物医学データ解析では、統計学はむしろ単なる手段であり、現実の問題を実験家や臨床家と深く検討できる理論生物医学研究者が必要とされている。ただ、こうした専門家が活躍するためにはそうした専門家の必要性が認められ職業あるいはポスト **Position** として用意されていなければならない。

そこで薬づくりの R&D の視点から考えると、現在とこれからの薬づくりには、**Early Stage** を中心にし、**Medicinal Chemist** の仕事を支援する情報計算技法と、そのための **ChEMBL** のような基盤システム **Platform** と、標的の探索と検証や、前臨床から臨床試験、さらには薬が使われる臨床におけるデータを解析する解析技法や基盤システムの構築が課題になると思われる。ここで問題になるのは、解析対象となるデータをどう集めるかである。膨大なデータが産生されても、それらを解析に使えるとは必ずしも限らない。ビッグデータと言われる時代、目標になるのはビッグデータからの知識生成であるが、ビッグデータが産生されている、あるいは存在しているというだけでは、知識生成の役には立たない<sup>17</sup>。またデータの扱いについては、**Your data is my data, my data is my data!** という風潮も研究者に強い。例えば、患者から生体試料を提供させておきながら、研究データとしては、研究チーム（あるいはそのボス（責任者））が独占し、結果も患者には知らせないというような例もあるようだ。また、被験者を大規模に集めなければならないゲノム解析などの研究では、患者あるいは一般の人の参加が必要だと言いながら、データの共有ポリシーに関しては、十分な話し合いがなされていない例もあるようだ。そもそも医学研究のデータには、最初から研究のために集める場合と、たまたま存在しているデータを使う場合とがある。前者は管理されたデータ **Controlled Data** であり、後者は **Real World Data** と呼ばれている。個人が自分の健康状態を計測する時代では、**Real World Data** も解析の対象にされるだろう。

ビッグデータの時代を意識し、「ビッグデータから知識の生成 **Big Data to Knowledge (BF2K)**」を重要戦略に掲げた NIH は、2014 年に長官直属のデータ活用のための副長官格のポストを新設し、初代の責任者として **P. Bourne** を任命した。**Bourne** は薬学であるが、米国の医学人工知能学会のメンバーとして活躍してきたようだ。その役割は、既存の仕組みの中で発生してきたデータを利用可能にすることと、解析技法を研究することのようだ。現在、その最初の取り組みとして、NIH 傘下の 30 近い国立医学研究所が管理しているデータを活用可能にする努力が始まっている。ここでは協力対象となる研究機関が「傘下にある」という NIH の強みが発揮されている。医学データ解析の難しさがこの仕事にあることを考えると、例えば我が国で、同じような研究のための体制をつくるのは、極めて難しいのではないかと想像される。

動的計画法の創始者である **R. Bellman** は、1972 年に来日した時の講演で、“**All medicine is control theory**” と喝破したが、これは名言である。医学における **BD2K** の真髄は、よりよいサービスの提供を可能にする知識を生み出すことに要約される。患者の遺伝的素因を考慮した薬の使い方を追求する **PGx**、抗がん剤の使用の条件としての診断 **Diagnostics**、悪性腫瘍への対処法などすぐ思い浮かぶが、実際例えば、**Mayo Clinic** では、**PGx** の知識に基づいて、データ収集からの薬の使い方に関する意志決定を **Decision Support** を支援する学習機能を備えたシステムを開発している。また米国臨床腫瘍学会 **ASCO** は、がん診療の改善を目的とする学習型のシステム **CancerLinQ** を開発している。この計画は、数年前に発表されているが、予備的な研究を経て本年から世界的なソフト会社 **SAP** してがん診療や研究に関わるいくつかの団体からデータを集めた実験を開始すると **ASCO** は、発表している。また、**IBM** と **New York Genome Center** と脳が悪性腫瘍である **Glioblastoma** に関する研究で協力していると発表しているが、この研究には、**IBM** の **Watson** 型の計算機が使われると言われている。ただし、これらはいずれも未来志向の長期的な先端研究プロジェクトであって、まだ実用の域に到達してはいないようである。

17) 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、本シリーズ第3回「社会に開かれた薬づくり」追加発表資料、2014年9月9日。

健康や医療分野でのBD2K戦略の難しさの一つは、分析、計測、制御などの装置から機械的に産生されるデータの扱いは量が多くとも難しくはないが、診察に伴って患者や医師などの関係者が入力する情報を解析可能な形式にするには、非常な手間が掛かることだ。その上、データの扱いには個人情報の秘密保護の問題があり、また例えば匿名処理したとしても復元（個人同定）を全く不可能にすることを保障することが極めて難しいという事情もある。さらにより根本的には、よい診療を提供しても、悪い診療を提供しても、診療報酬請求には無関係という結果になりうることだ。

医療における意志決定システムには、1970年代初めからの長い歴史がある。またICTを活用して健康医療サービスに違いをもたらす、という願いは、日本でも1960年代から計量的な医学研究の目標とされてきた。しかし問題は技術や理論ではなく、健康医療サービスの仕組みにあった。そのことを理解しない限り、現在のビッグデータへの関心も大きな成果を収めるのが難しいと思われる。

もうひとつBD2K戦略で重要なのは、知識の扱いである。1970年代の医療（診療）への計算機利用の研究から派生したのが、知識工学であった。それは人工知能の一部とも見なされ、いわゆる第5世代コンピュータ計画などで研究されていたが、現在では自然言語処理やWatsonのような質問—応答系の研究に発展している。ただこの問題にも、数学的、工学的な側面と、研究発表などを読み手が知識を整理しやすい形式でどう発表したらよいか、というような工夫に還元できる部分が含まれている。数学的、機械的な処理や解析の研究はもちろん重要であるが、人間を中心にした仕組みづくりの研究にも、眼が向けられてよいであろう。

1980年代から現実的になってきた計算機を薬の開発に活用する研究は、現在ではChEMBLのようなデータベースと計算化学的なパッケージを含むさまざまなソフトウェアが用意された基盤Platformを活用するやり方に進化している。また、薬づくりでも生物医学や臨床医学を支援するさまざまな情報計算技法のプラットフォームを活用する時代になっている。いまやTranslational Researchを加速するためには、そうしたプラットフォームを共同で開発し、共同で使うやり方を採用すべき時代になった<sup>18</sup>。こうした変化は、言ってみれば、江戸時代の剣術道場と明治時代からの軍隊との違いに相当する。個人の技や力量を評価し、個人業績を至上とする慣習は、すでに時代遅れになり、最も必要とされるのは、近代的な兵器にあたる情報計算技法や知識処理のプラットフォームの構築と軍隊の指揮官や参謀にあたる研究マネジャーの養成と、彼らの働く機会の確保である。医療が疾病との戦いであって、薬もその武器の一つであることを考えると、このことは当たり前のことであろう。現在、人を悩ませている疾患は7000、そのうち治療法が開発されているものが500という数字が出されていることを考えれば、我々は古い価値観、古い考え方。古い科学の枠組みに、いつまでも囚われていてはならないのではないかと。

以上のような考察を踏まえて、我々は薬づくりのパイプラインの枠を考慮した薬づくりと薬の適正使用へのICT活用をCADU Platformと呼び、それを共同で開発していく組織をCADU Allianceと呼んで、その上に、研究者が教育や一部の研究をオープンに協力できるネットワークを構築することと、欧州のTR

のための協同組織である IMI のプロジェクトとして構築されている tranSMART と呼ばれるプラットフォームに参加することをめざした tranSMART3.0 と呼ぶ基盤システムの構築を検討してみようことを提案している。こうしたプラットフォームは複雑であり、概念自身を事例で説明したり、その機能を確認したり、その一部の構築を考えるためにも、相当の協力者と資金と時間が必要である。しかし、前に踏み出さなければ、コトは見えてこない。我々は、まずそうした方向への認識を共有するため話し合い機会を提供することを 2015 年度の活動の目標としている。

1 8) B. D. Athey et al. tranSMART: An Open Source and Community-Driven Informatics and Data Sharing Platform for Clinical and Translational Research, AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2013; 2013: 6-8.

区分	Pharma	BioMed	関連
基盤コミュニティ	CADU Alliance	BioMedPharma Data Science Associates	分析・計測機器からのデータ解析
計算プラットフォーム	CADU Platform	BMP-DS Platform tranSMART3.0	データ解析技法一般
学習教育 公開教程・教材 Open Learning & Teaching Courses	<ul style="list-style-type: none"> <li>・計算化学入門</li> <li>・計算創薬入門</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Genetics/Genomics 101</li> <li>・Gender Difference</li> <li>・Cell Reprogramming Technology</li> <li>・Microbiome</li> <li>・Brain Anatomy &amp; · Psycho-Cognitive Models</li> </ul>	自然科学と情報計算技法
Open Research Collaboration Network (ORCnet)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Target 探索の進歩</li> <li>・AhR/NR5a2/Nrf2</li> <li>・免疫と炎症の標的</li> <li>・社会が必要とする薬の研究開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・計算+ESC/iPSC+ モデル生物</li> <li>・Clinical Trial</li> <li>・薬の適正使用の理論</li> <li>・がんの精密診療</li> <li>・・・・</li> <li>・Psycho-Cognitive Disorders</li> </ul>	分析・計測データからの知識の生成
広告提供団体			

## おわりに

この小文で述べたことは、我々の薬づくりシリーズの全体に関係しているまとめである。言わば我々の歩みの到達点だと言いたいのであるが、多くの領域を、極めた限られた関係者で調査しているため、不十分な点や、誤りも多いと考えている。もちろん、この小文自体、世話人を始めとする多くの関係者のご意見をいただかなければならない。この意味で、全くの叩き台であり、「薬づくりの明日」に関心をもたれている研究マネジャー、研究者、投資家、その他この産業に関わる幅広い関係者のご意見をいただけたらと考えている。薬づくりとは言っても、この小文の情報計算技法の応用に焦点を合わせており、視野は極めて狭い。その意味ではとくに ICT の活用に関心をお持ちの関係者のコメントを歓迎する。

## 謝辞

参考資料 (\*印は、この小冊子に含まれている資料 Appendix 参照)

- 1) 「薬づくりの未来～危機を打破する R&D」、日経 BP 社、2014 年 : Bartfai T and Lees GV (2013) *The Future of Drug Discovery: who decides which diseases to treat?* Elsevier/Academic Press: Amsterdam
- \* 2) 神沼二眞、ひとつの提言 : 産学連係による医薬品の前競争的な共同研究、CBI 学会 201 年大会、第 3 日の末にシンポジウム参考資料、2011 年 9 月 17 日.
- \* 3) 米国議会の 21st Century Cures 委員会白書 :
- \* 4) 米国議会の 21st Century Cures 委員会討議要約 : 21ST CENTURY CURES DISCUSSION DOCUMENT
- 5) Bartfai T and Lees GV (2006) *Drug Discovery: from Bedside to Wall Street*. Elsevier/Academic Press: Amsterdam : 「薬づくりの真実～臨床から投資まで」(2008 年に CBI 学会から刊行され、2014 年に日経 BP 社より新装版が刊行された)
- \* 6) 神沼二眞、薬づくりの新しい R&D モデルを求めて～適応できる者だけが生き残る? シリーズ背景資料、2014 年 7 月。
- \* 7) 神沼二眞、オープンな研究協力ネットワーク ORCnet 構築試案 (暫定校正版)、本シリーズ第 6 回参考資料。
- \* 8) 神沼二眞、「薬づくりの新しいモデル」シリーズ (案 v.2)、本シリーズ第 6 回参考資料。
- 9) Eric J. Topol, *Individualized Medicine from Prewomb to Tomb*. *Cell*, 157:241-253, 2014
- 1 0) M. Swan, *Emerging Patient-Driven Health Care Models: An Examination of Health Social Networks*: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6: 492-525, 2009.
- 1 1) Larry Smarr, *Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective*, *Biotechnology, Journal*, 7, 980-991, 2012.
- 1 2) R. Chen et al: *Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes*. *Cell*, 148:1293-1307. 2012.
- \* 1 3) 神沼二眞、「オミックスと三次予防」、研究講演会「健康医療の新しいフロンティア : p-Medicine と三次予防」資料、神戸、2013 年 10 月 11 日。
- 1 4) E. Emanuel, *Prevention and Cost Control*, *Science*, 337: 1433, 2012.
- 1 5) J. P. Overington et al. *How many drug targets are there?* *Nature Reviews Drug Discovery* 5: 993-996, 2006.
- 1 6) G. Papadatos & J. P. Overington, *The ChEMBL database: a taster for medicinal chemists*, 6(4): 361-364, 2014.
- \* 1 7) 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、本シリーズ第 3 回「社会に開かれた薬づくり」追加発表資、2014 年 9 月 9 日.
- 1 8) B. D. Athey et al. *transSMART: An Open Source and Community-Driven Informatics and Data Sharing Platform for Clinical and Translational Research*, *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2013; 2013: 6-8.