

シリーズ 「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」
第 9 回 「がんの精密診療 (Precision Oncology) 実現への課題」
パネル討論資料 : 「次世代のヘルスケアと薬づくりと ICT の活用」

はじめに

現在のこの薬づくりのシリーズは、新しい状況に移行しつつある。それは、全体の出口が何であるかのイメージを明らかにすることを意識してきたことである。薬づくりに関わることも、ヘルスケアに関わることも、総論では迫力がない。どのような疾患に関わる議論であるのか、具体的な例をあげないと、本当の議論はできない。この意味で、今回はがんを取り上げる。ゲノム医療 Genome Medicine、個別化医療 Personalized Medicine、精密医療 Precision Medicine、Big Data など、口当たりのよい言葉 Buzzword が、政策や研究のリーダーたちから次々と発せられている。しかし、よく考えて見れば、それらは目標を同じくする野心的な計画であり、その究極の目標は Learning Healthcare の実現にある。そうした計画は、どの疾患領域についても考えることができるが、実現への道はさまざまである。以下では、そうした潮流を一般的な立場から考察し、次にがんをその事例として、さらに説明することを試みる。

トランスレーショナルリサーチへの関心の高まり

現在の医学はヒトゲノム解読計画の成功を端緒とするゲノム科学と随伴するオミックス技術の進歩に大きく依存している。それは次世代シーケンサー NGS と呼ばれる DNA (の塩基) 配列決定の高速化と低価格化、(分子レベルでの網羅的解析技術である) オミックスの高精度多様化 (Panomics)、細胞内の分子信号伝達経路網に関する知識の増大、そうした大量の実験データを扱う処理技術と解析技法の進歩に牽引されて、より個人に適応した診断や治療法、いわゆる個別化医療 Personalized/Individualized Medicine や分子レベルの知識に基づく精密医療 Precision Medicine への道を進んでいる。

当然、薬づくりもそうした時代精神に影響されている。これまでのような自社で開発した“ある一種類だけの薬で多くを賄う one-size fits all” という考えではなく、患者や状況に適した薬を開発し、それらを適切に使うという患者中心の考えが尊重されるようになってきている。そこでは ファーマコジェノミクス Pharmagenomics (PGx) のような薬の選択だけでなく、投与計画の最適化、複数の薬の組み合わせによる治療など、これまではあまり関心が高くなかった問題にも取り組むことが求められてきている。さらにそうした対策を、効果と費用から分析して、効果は高いが経費はできるだけ抑制される対策を、臨床データを基礎にした分析で発見していく研究への取り組みも始まっている。

ゲノム解読 Genome とそれに随伴した多様なオミックス Omics と、そこからの経路網 Pathway/Network の推定技術は、現代の生物医学研究の基軸 (GOP/N) となって、あらゆる疾患の機序解明を進め、それと同時に 治療薬の標的探索を加速している。そうした実験材料には、伝統的なマウスだけでなく、線虫やショウジョウバエやゼブラフィッシュなどいわゆる Model Organisms や、運命を人為的に改変された細胞 (胚性肝細胞 ESC、iPS 細胞、間葉系幹細胞 MSC など) が 使われ、研究

領域が拡大している。しかし科学技術に投入できる財源にも限りがあり、社会における医療需要 **Medical Needs** にも変化があるから、「とりあえず基礎研究に投資して、その成果を待って健康医療サービスに生かせばよい」、という財務的、時間的な余裕は、先進国でも次第になくなってきている。

高齢者の割合が急増している先進国では、いわゆる非感染症 **Non Communicable Diseases (NCD)** あるいはよく出会う疾患 **Common Diseases** としてのがん、メタボリックシンドローム、高血圧や脳血管障害、自己免疫疾患（アレルギー、関節リウマチ、多発硬化症など）、うつ病、認知症などの患者の急増が大きな社会問題になっている。そこで実験室の成果を臨床に如何に移転するか **form bench to bedside** や、ゲノム解読などの基礎研究の成果を活用して如何に画期的な新薬を開発するか、というようなトランスレーショナルリサーチ **Translational Research (TR)** への関心が高まっている。

トランスレーショナルリサーチの目標

TR の目標は、「健康医療に関わるサービスに違いをもたらす仕組みづくり」に寄与することである。言い換えれば、トランスレーショナルリサーチの研究は、「現実のサービスにどれだけ違いをもたらすか」で評価されるべきだ、ということになる。それは「臨床における患者への対応に違いをもたらす」ことであり、「新しい薬を開発すること」である。もちろん前者は、究極の目標であり、後者はそれに手段を提供する事業である。だから薬の他にも手術や放射線、その他のさまざまな介入法 **Intervention** の開発が **TR** の目標になりうる。だが薬は、介入法のうち最も身近で親しまれている手段である。

臨床における患者への究極の対処法は、「個々の患者の特性や状況を把握して、可能な対処法の中から最良と思われる策を、できるだけ低いコストで提供する」ことであろう。だがこれまでの患者に対する診療を記録して、それを吟味し、新しい患者に対して最良と思われる策を考えることは、観察を重視する臨床医学の世界では、医学の祖とされるヒポクラテスの時代から変わらない基本思想だと言える。しかし、現代においてそれを実現するには、実証された事実を集めることがまず必要になる。それらは、新薬開発のための臨床試験（治験）における **Randomized Clinical Trial** や、根拠に基づく医療 **Evidence-Based Medicine** の精神に反映されている。その根底にあるのは「統計学的な確からしさ」の考えである。そこでは「厳密にデザインされ、実施された実験から得られたデータを統計処理する」、というやり方を至上する考え方 **Gold Standard** である。

だが、そうした評価法を維持することが現実的でないこともわかってきた。なぜなら、その実施には大きな経費と長い年月と患者の献身的な参加が求められるからである。そもそも医学の進歩は猛烈で、対策の可能性もどんどん増えてきている。だから新しい方法の効果や安全性の確認はどうしても（10年から15年と）遅れ気味になってしまうのだ。しかも、その安全性や有効性を、あらゆるタイプのヒトで確かめようとするのは非現実的な要請である。実際、一般の新薬開発における試験（治験）でも、妊婦、幼児、高齢者などは試験対象から除外されている。しかも、例えある時期に最良の対策であっても、生物医学の進歩と治療対象者の広がり、対策は常に改善されていくことが求められている。新しい診療技法や薬を、いちいち厳密に管理された臨床研究 **rigid protocol-based research** として実施するのは、事

実上不可能である。それゆえ診療実務の記録を蓄積しておいて、それを対策の改善に役立てることが当然考えられる。それが、「学習機能が組み込まれたヘルスケアシステム Learning Healthcare」の概念である。

Learning Healthcare System (LHS) と Real World Data

ラーニングヘルスケアの特徴は、新薬開発における臨床試験（治験）のような厳密に管理された実験データだけではなく、診療実務の記録も活用しようとするところにある。診療実務の記録は日常的 Routine に発生する。それらをできるだけリアルタイムで電子的なデータとして記録、整理し、必要なら他のデータと統合して収集したデータの集合 (Datasets) をまず作成しておき、次に、それらを解析して、よりよい対処法を探索するという過程を繰り返すのが、ラーニングヘルスケアの考えである。それは「臨床実務がすなわち臨床研究の場」とする工夫である。

この考えは米国の医学研究のシンクタンク的な存在である Institute of Medicine (IOM) の 2007 年の報告書に、Learning Healthcare System (LHS) という概念として明確に提示された。以後 LHS の思想は、Personalized Medicine や Precision Medicine と同じような時代精神になってきている。LHS は、Personalized/ Precision Medicine を実現するための方法である。だから、それらの目標は一つに収斂していくと考えられる。なお Learning Healthcare System は、単に Learning Healthcare あるいは Learning Health System、さらには Rapid Learning Health System などとも呼ばれている。ついでに言えば、Personalized Medicine を実現するためには、個々の生活者や患者が積極的に臨床研究などに参加する参加型医療 Participatory Medicine が必要になる。また、Precision Medicine は、p-Medicine (Predictive, Preventive/Preemptive, Personalized, Participatory Medicine) の Predictive に通じる概念である。結局、ゲノム解読が先導する新しい医療は、さまざまなバズワード Buzzwords (魅力的な流行語) を生み出してきたが、その本質は一つであり、それらを実現する現実的な方策が、Learning Health だということになる。

LHS 推進の前提になるのは、対処法の優劣や良否を判定するためのデータである。それは、病院や診療所などの診療記録、カルテに記載された情報を研究にも使えるデータとして集めた、デジタルなデータセットとして作成される。そのような計算機で処理可能にされた情報が EMR/HER (Electric Medical Record, Healthcare Electric Record) である。そのようなデータは、治験やコホート研究のような厳密に管理された実験データ Controlled Data に対して Real Word Data と呼ばれる。

LHS では、そうした Real Word Data を分析、解析して、ある患者に対して行われた（診断と）治療方法が、その患者にとってどのくらい役に立ったかを比較する。そのような研究は、効果比較研究 Comparative Effectiveness Research (CER) と呼ばれる。すなわちこの研究は、患者に適した最も効果的で医療経済の視点から最も合理的な対処法を臨床の現場で選択できる環境を整えることが目標である (IOM は、この CER に関する報告書も出している。Sox 09)。

Learning Healthcare の中核は、患者への対応、とくに臨床医の意思決定を CER の視点から実施することである。しかし、すでに複雑な知識、情報、データに囲まれた環境にいる医師に、そうした最良の理性的な意志決定をしてくれと求めることは、過酷過ぎる要求だろう。そこで臨床環境全体をデジタルなネットワークとして、そこに医師の意志決定を支援する仕組み Decision Support System (DSS) を組み込む試みも、先進的な医療機関（例えば Mayo Clinic など）では試みられている。

しかし幾度も繰り返すが、生物学とその基盤となる科学と技術の進歩は猛烈だから、そうした最適な対処法も、常に更新され続けていなければならない。また、そうした学習の仕組みを現実の臨床サービス現場に組み込んでおかなければならない。これは適応サービスシステム Adaptive Service System と呼ぶことができる。そうした更新は早いほど望ましい。がんのような進歩が著しい領域では、とくにそうである。そこで Learning に Rapid を冠して、Rapid Learning と呼ぶこともある。がんの場合なら、Rapid Learning Oncology と呼ぶことになる (Shrager¹⁴)。ここで中核になる考えは、判断の支援に、ビッグデータや知識ベースを基盤にした、高度な（機械）学習機能を組み込んだシステム DSS を使うことである。例えば IBM の Watson 型のコンピュータは、そうした目的に使えると期待されており、実際、米国臨床腫瘍学会 (the American Society of Clinical Oncology, ASCO) では CancerLinQ というプロジェクトでその可能性を検討している (Abernethy¹⁰, Schilsky¹⁴)。英国でも疾患の分子機序の解明から、背密な診断や、ルールベースと呼ばれる論理形式で治療を行う、効果がより高いことが期待できる医学研究の流れを Precision Medicine Catapult という国のプロジェクトを 7 月に立ち上げると発表した。これは国と大学と企業の共同事業であり、対象となる疾患としてはがん、炎症性疾患、感染症などを想定している。その中心はケンブリッジ大学の生物医学系のキャンパスで、そこにはアストラゼネカの医薬品開発の研究施設もある。

- ・ National Research Council; Olsen L, Aisner D, McGinnis JM, eds. The Learning Healthcare System: Workshop Summary (IOM Roundtable on Evidence-Based Medicine). Washington, DC: The National Academies Press, 2007.
- ・ H. Sox et al. eds. Institute of Medicine. Initial national priorities for comparative effectiveness research. Washington, DC: National Academies; 2009.
- ・ J. Shrager and J. M. Tenenbaum, Rapid learning for precision oncology, Nature Reviews Clinical Oncology 11, 109-118, 2014.
- ・ A. P. Abernethy, Rapid-learning system for cancer care, J Clin Oncol 28:4268-4274, 2010.
- ・ R.L. Schilsky, Implementing personalized cancer care. Nat Rev Clin Oncol 11:432-438, 2014.

ラーニングヘルス実現のための患者参加

ラーニングヘルスは、臨床医学あるいは医療における究極の理想への挑戦である。だが、全ゲノム解読やマルチ・オミックスデータの収集と解析が研究経費に依存してはいるが、個人ベースで行われるようになったこと (Chen¹²) や、個人の受胎前から死に至るまでの網羅的なデータの蓄積の可能性が言及される (Topol¹⁴) など、技術の進歩によって、個人ごとに詳しい生体情報を計測、蓄積して、人生の発

達状態 Life Stages に対応したもっとも適切な対応を考える予防の考え Preemptive Medicine も、現実性を帯びるようになってきた。そこで重要になってきたのが、患者あるいは生活者が Learning Health に参加する機会を積極的につくることである。こうした状況づくりは、Patient Engagement と呼ばれる。

医療あるいはヘルスケアに関わる研究は、顧客である患者へのサービスに違いをもたらす成果を上げること outcome を目的としなければならない。その目的のために NIH が 2011 年に傘下に設立したのが、NCATS (エヌキャッツ、the National Center for Advancing Translational Sciences の略) だった。NIH は、そうした研究を Patient-Centered Outcomes Research (PCOR) と呼び、その実施をめざして NCATS の下に PCORI (I は Institute) と、それが中心となった大学や病院などから構成される研究のネットワーク PCOR Network を構築した。これが米国のトランスレーショナルリサーチの大きな特徴になっている。そこには NIH からの資金で、何十という研究プロジェクトが同時並行的に実施されている (Califf 14、Fleurence 15)。

この研究ネットワークと相補的な実験として、臨床試験改革イニシアティブ Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) と呼ばれる FDA と (製薬) 企業、大学、国の研究所など 60 以上の組織が参加したネットワークが活動している。こうした努力のめざすところは、ある治療方法が患者にとってどのくらい役に立ったかを比較する研究 Comparative Effectiveness Research (CER) である。そのための研究費は、そうした研究をどのように進めるべきかの方法論の研究にも支出されている。要はサービスの対象である現実の患者にどれだけの利益をもたらすかを把握できるようにし、それによって継続的に改善していく仕組みをヘルスケアシステムの中に組み込んでしまおう、という考えである。これは、まさに Learning Healthcare System (LHS) の思想である。同様に欧州 (EC) がトランスレーショナルリサーチのために 2008 年に設立した IMI (Innovative Medicine Initiative) でも、TRANSFoR と呼ぶ Learning Healthcare System をめざした実験プロジェクトが実施されている (Keung 15)。同じような研究指向しているスウェーデンでの患者記録に関する報告もある (Adami 15)。Learning Healthcare のゴールは遠いが、それへの取り組みは、実際には始まっている。その一步一步が、TR の研究の成果だということができる。

- R. Chen et al: Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. Cell, 148:1293-1307. 2012.
- Eric J. Topol, Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. Cell, 157:241-253, 2014.
- R.M. Califf, The Patient-Centered Outcomes Research Network: A National Infrastructure for Comparative Effectiveness Research, N C Med J. 75(3):204-210, 2014.
- R. Fleurence et al. The Patient-centered Outcomes Research Institute's Role in Advancing Methods for Patient-centered Outcomes Research, Medical Care, 53(1):2-8, January 2015.
- L. C. Keung et al. TRANSFoRm: Implementing a Learning Healthcare System in Europe through Embedding Clinical Research into Clinical Practice, 48th Hawaii International Conference on System Sciences pp. 3176-3185, 2015
- H-O. Adami and M. A. Hernán, Learning how to improve healthcare delivery: the Swedish Quality

ビッグデータの視点

Learning Healthcare System は、理想の概念であり究極の到達目標である。だから医療の全領域で一気の実現できる目標ではない。したがってその取り組みには、優先順位を付ける必要がある。疾患領域で言えばがん Oncology や、個人の薬への応答性の違い (Pharmacogenomics, PGx)、ある水準を維持しながらの医療費の合理化など、いろいろな価値基準に基づく優先順位の高い領域からの取り組みが模索されている。そこにはこれから開発される薬が使われるようになる 10 年ないし 20 年先のヘルスケアのイメージもうかがえる。

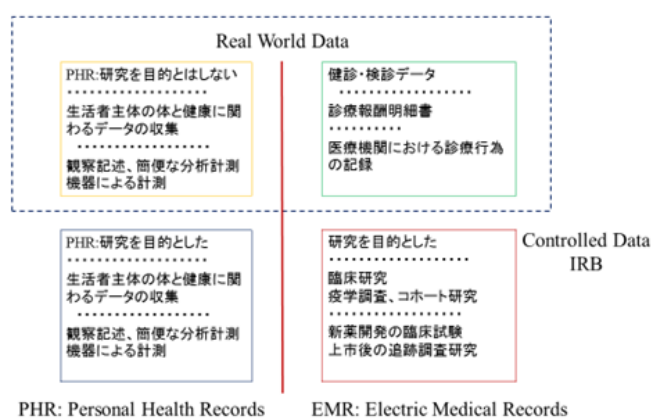


図 Learning Healthcare の基盤となるデータの区分

上の図は、現在のヘルスケアから近未来のヘルスケアへの流れを簡単に捉えるためのデータの区分を示している。手術、放射線、薬などさまざまな介入法 Intervention の患者にとっての効果を判定するのは、これまでは図の右下（第 4 象限）の厳密に管理された実験的な研究からのデータだった。そのような研究を右上（第 1 象限）の日常臨床の記録を参照して代替しようというのが Learning Healthcare の考えである。一方で、現在、急増しているのは、左上（第 2 象限）のスマートフォンを介するような Wearable/Wireless 計測器や簡便な血液検査のデータである。それらがさらに正確になるように工夫したのが左下（第 3 象限）の個人が主体的に収集したデータであるが、よくデザインされ、管理されている個人の計測記録データである。つまり左側（第 2、第 3 象限）は個人が主体的に集めたデータだが、生活者や患者が学習することによって、精度を増し、研究にもつかえるデータになる可能性がある。それを実証したのが Smarr である (Smarr 12)。結局ヘルスケアのデータは、個人が収集するか医療 (研究) 機関が収集するかという区分と、日常の行為として収集された Real World Data か研究目的で厳密にデザインされ管理されて集められたデータか、という区分によって 4 種類に分類されるが、その中でも近未来に急成長すると予想されるのが、左側（第 2、3 象限）のデータである。したがって Learning Healthcare の素材となるのも、そうしたデータになる可能性が高いということになる。

健康データという意味で、個人を中心にデータを集めるもうひとつの意義は、その個人が摂取する食

事や接触する微生物や物理化学的な因子の全体 **exposome** の影響を捉えられる可能性があることである。つまりヒトは、そもそも移動する動物 (**Homo movens**) だから医療機関や研究機関の内部で生成したデータだけでは、状態を捉えられないのは明らかだから、ヒトの体に装着したセンサーが必要になることは、自明だということになる。

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

IoT と患者中心の思想

今や、ビッグデータ **Big Data** と呼ばれる、大量のデータを扱う網羅的な解析技法への期待を込めた総論が学術雑誌でも華々しく掲載されるようになった。また **BD2K (Big Data to Knowledge)**、**Precision Medicine**、**Brain Initiative** のような魅力的な生物医学の研究用語 **Buzzword** を冠したプロジェクトが米国では発表されている。また、そうしたプロジェクトを含む生物医学の基礎研究を臨床の実務に反映させる **form Bench to Bedside** をめざすトランスレーショナルリサーチ **Translational Research** を如何に推進するかが生物医学の最も今日的な課題になっている。

TR のうちでも最も先端的な研究概念になりつつあるのが **Learning Healthcare (System)** である。そしてそのめざすところは、インターネットで話題になっている **IoT (Internet of Things)** の一例になっている。なぜなら、こうした研究のめざすところは、ある患者個人にもっとも効果的な診療をできるだけ低い価格で提供することであるが、それを実現するためには、患者のいる環境 **Point of Care** において、必要な分析計測を行い、その結果 (データ) を、遠隔環境に送り、整理、編集、解析、管理しながら患者の状態を把握して、それを参考にしながら、介入のために必要な知識情報を検索して、患者環境にいる医師や他の専門家に伝達して、その判断と行動を支援する体制を整える必要がある。それは当然、個別化 (**Personalized** あるいは **Individualized**) され、精密化された (**Precision**) 医療になる。だが生物医学や機器の進歩も著しいから、対策は現実の診療記録に基づいて改良されていく割合が増大していくと予想される。それは永続的な学習のサイクルの仕組みである。そのような仕組みを臨床に組み込んだサービス体制が **Learning Healthcare System** であるが、その概念は日本が得意とするものづくり現場における「カイゼン」に通ずる仕組みのように思われる。

言い換えれば、オープンな仕組みづくり (**System**) は進歩が猛烈な生物医学の研究成果を臨床実務に迅速に反映させるためための **ICT** を基礎にした仕組みづくりである。これはものづくりでは現在話題になっているドイツの **Industry4.0** や米国の **Industrial Internet Consortium** に似た仕組みである。それらは **IoT** と共通している時代精神である。そうした仕組みへの取り組みは、我が国でも議論されている。だが、実は我が国ではそうした環境は、すでに実現された経験があり、システムの基盤になる技術的要素では見劣りしない。しかし自社内のシステムにとどまっておき、多くの企業が参加できるオープンな仕組みづくりが苦手だと指摘されている。

医療の場合、ここでのオープンという言葉には、患者の参加も含まれている。患者が臨床研究に参加することの重要性は、すでに PCOR (Patient-Centered Outcomes Research) などとして紹介したが、その重要性は薬づくりにおいてもすでに認識されている。世界的な大手製薬会社ビッグファーマが、そうした横断的な取り組みを模索している (Hoos 15)。また、欧州の IMI では、患者の参加を有意義にするための教育プログラムが動き出している (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation)。がんに関する患者が参加する重要性も議論されている (Basch 13/14)。例えば抗がん剤を患者がどのように受け入れるか、その感覚が重要だと指摘されている。実際、抗がん剤の副作用は自宅で経験されるとも報告されている (牧野 15)。

結論として医療の供給側だけでなく、患者やその支援者を含めた Learning Healthcare や Point of Procedure や Point of Care に関するオープンな仕組みをどうつくるかが、日本の課題である。同じように、薬づくりにおいてもオープンな仕組みをどうつくるかが、日本の課題だと言えよう。

- ・ A. Hoos et al. Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines: A Call for Action, Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 1-11, 2015.
- ・ European Patients' Academy on Therapeutic Innovation. www.patientsacademy.eu.
- ・ E. Basch, Towards Patient-Centered Drug Development in Oncology, New Eng. J. M. 369(5): 2013.
- ・ E. Basch, New Frontiers in Patient-Reported Outcomes: Adverse Event Reporting, Comparative Effectiveness, and Quality Assessment, Annu. Rev. Med. 65:307-17, 2014.
- ・ 牧野好倫、外来がん治療認定薬剤師、ファルマシア、51(4):346-348, 2015.

次世代ヘルスケアと薬づくりの新しいモデルとの接点

現在、薬の研究開発に直接関係している研究者からすれば、こうしたヘルスケアの新しい潮流が自分たちに何らかの関係があるとは認識し難いであろう。実際に、製薬会社のパイプラインに沿って見た場合、新しいヘルスケアの潮流との接点は、上市後の追跡調査や副作用の原因究明などごく限られた接点でしか関連が認識されないだろう。もちろん疾患の分子的な機序の解明に関係した疾患関連遺伝子の同定や、食事や腸内細菌を含む環境の影響では、関連する多くの患者が参加した集団のデータが利用できれば有用だとわかっている、次世代型のヘルスケアについて考えなければならないほど関係は深くないと考えるのが自然かもしれない。

この意味で、次世代ヘルスケアと薬づくりの接点は、今のところあまり明瞭ではない。しかしいわゆる3次予防を考えると、関係することが具体的に見えてくると思われる。ここで対象とするのは、がん、高血圧、高脂血症、脳血管障害、肥満、糖尿病、COPD、関節リウマチ、多発硬化症、うつ病、アルツハイマー疾患などである。がんを例外とすれば、これらの疾患に関しては、治す薬よりもバランスを回復させるタイプの薬が多く、患者は薬を飲み続けなければならない。ここで注目されるのが3次予防である。3次予防の概念は明確でないが、ここでは慢性的な症状と対策をより精密に見直し、より適切な薬の使い方や新しい薬の開発につなげる努力と定義する。3次予防は、疾患ごとに対策が異なる。上記のがん以外の疾患では、薬が適切に使われているかを精査すべきケースが非常に多いと思われる。とく

に疾患が複合的で多種類の薬剤が投与されることの多い高齢者の場合、その妥当性や対策に関する研究が必要だと思われる。これは Learning Healthcare への最初の一步であろう。さらに投与量を次第に減らしていくやり方や、薬をやめることで起きる副作用（離脱症状）対策、バランスをとるのではなく治せる薬を開発することなど、患者が多い疾患の3次予防への取り組みは、重要な課題が沢山ある。そうした課題の研究にはもっと研究費が投ぜられるべきであろう。

がんの精密診療 Precision Oncology

がんの場合は特別である。繰り返しになるがゲノム解読やオミックスに先導された、Personalized あるいは Precision Medicine や Learning Healthcare の取り組みが、最も関心をもたれているのはがん Oncology だからだ。がん対策が不十分なことは、患者にはよく認識されている。米国では、ここでも IOM が状況を打開するための話し合いを行って報告書をまとめている。その最新版は2013年に刊行されている (IOM 13, Nekhlyudov 14)。もちろん Learning Healthcare の視点からの考察も2010年頃から出されていることはすでに述べたところであるが (Schilsky 14)、Precision Oncology に関しては、本年のオバマの Precision Oncology の発表を受けた NIH の長官であるコリンズらの見解でもがんへの取り組みが最重要課題とされている (Collins 15, Abrams 14)。

このように Oncology は Precision Oncology に進化しているが、その Precision Oncology も 3.0 の時代に突入していると言われている (Shrager 14)。つまり Precision Oncology 1.0 の時代は、がんへの対処は、発症組織に依存した、分子レベルに至らない顕微鏡下の微細な組織診断を頼りにしていた。それが Precision Oncology 2.0 になると、数十から数百箇所におよぶ変異のホットスポットを同時にしらべたり、がん化に関係した数百の遺伝子を含むエキソームの配列を決定したりする、分子レベルの検査を重視するようになった。Precision Oncology 1.0 時代のがん専門医の専門性は、ある臓器と組織に限定されていたが、2.0 時代には、NGS を備えた検査室やそこから産生されるデータを解釈できるより広範ながんの分子的な特徴に対応した治療計画が立てられる専門能力が求められるようになってきた。けれどもその高度な専門性のゆえに、そうした診療が受けられる患者の数は、限られていた。しかし NGS を含めた分子レベルの高度な検査が、より広く実施可能になってきたことで、2.0 的治療は広がりを見せている。

一方で、がんの診療も、分子経路網の複雑な乱れとして捉えられ、それに対処するためには、そうした経路網のひとつの分子だけを標的とするのでは不十分で、複数の分子標的に結合して影響を与える、多剤の組み合わせ治療が試されるようになってきた。また、がんという疾患の分類も、より細かくタイプあるいはサブタイプに分類されるようになり、適切な治療薬も、そうした分類に対応した診断薬 Diagnostics による判定を前提として使用されることが義務付けられるようになってきている。

疾患としてのがんのもう一つの特徴は、疾患の原因となる変異が、診断や治療を重ねていくうちに、他の細胞や組織や臓器に、ますます多様に広がっていくことである。したがって、生殖系列細胞のゲノム検査のように、基本的に一回の検査で必要な情報が収集できるわけではなく、病態のダイナミックな進捗に伴ってますます精密な分子レベルの検査を実施していかなければならない状況になる。だが、いわ

ゆるがんの専門病院と言っても、現状では、そのような対応ができる医療機関は限られている

(Fenstermacher¹¹)。それでも検査技術の進歩と装置の大幅なコストダウンは期待されるから、今は限定的なサービスにとどまっている Precision Oncology^{2.0}をより普遍的なサービスとして普及できる可能性が大きくなってきている。それが Precision Oncology^{3.0}の時代のイメージである。そこでは、すでに述べたように Rapid Learning Healthcare の仕組みが組み込まれることが前提になっている (Schilsky¹⁴、Shrager¹⁴)。

- Institute of Medicine. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis. Washington, DC: National Academies Press; 2013.
- L. Nekhlyudov et al. Patient-Centered, Evidence-Based, and Cost-Conscious Cancer Care Across the Continuum: Translating the Institute of Medicine Report into Clinical Practice, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 64(6):408-421, 2014.
- R.L. Schilsky, Implementing personalized cancer care. Nat Rev Clin Oncol 11:432-438, 2014.
- F. S. Collins and H. Varmus, A New Initiative on Precision Medicine, N Engl J Med, 372(9):793-795, 2015.
- J. Abrams, National Cancer Institute's Precision Medicine Initiatives for the new National Clinical Trials Network, Am Soc Clin Oncol Educ Book, 71-76, 2014.
- J. Shrager and J. M. Tenenbaum, Rapid learning for precision oncology, Nature Reviews Clinical Oncology 11:109-118, 2014.
- D. A. Fenstermacher et al, Implementing Personalized Medicine in a Cancer Center, Cancer J. 17(6): 528-536, 2011.

ICT の重要な役割と人材

Learning Healthcare は、ICT を基盤とした仕組みである。かつて動的計画法の創始者であるベルマン R. Bellman は、All Medicine is Control Theory と喝破した (1972 年の来日講演)。同じ筆法をもってすれば、すべての医療 (サービス) は、軍隊でいう Command and Control の仕組みになっていなければならない。医療が疾病との戦いであれば、これは至極当然のことだといえる。そこでは ICT がシステムの基盤となる。Precision Medicine のための Rapid Learning の仕組みも、同じように ICT の基盤が整備されていなければならない。実際のがん対策には、臨床から研究まで、幅広い関係者を結ぶ情報と知識とデータの交換と、多様なデータを解析する多様な解析ツールが組み込まれていなければならない。米国ではがんに特化した情報計算技法の集積をめざす、caBIG プロジェクトがあったが、それはもっと大きな Learning System に移行しているようである (Clauser¹¹)。がんにおける ICT の重要さは、2013 年の IOM のがん診療の改善を求める報告書にも、明記されている (IOM¹³)。Precision Medicine における ICT の役割は、ほとんどそのまま Precision Oncology にも通ずる (Sboner¹⁵)。

ここで大きく浮上してくるのは Oncology 分野で働く ICT の専門家の専門性と数である。今日のがん研究とがん対策は、遺伝子やゲノム検査と不可分の関係にある。しかも、その解析は複雑である。また、

データや知識ベースの構築や利用もあり、統計学やデータマイニングのような技法の素養も求められるし、抗がん剤開発の標的タンパク質と低分子あるいは抗体医薬分子の構造と相互作用の解析や、人工知能や知識工学的な課題もある。また、放射線照射治療のような画像に関わる情報計算技法や、照射法に関する制御理論的な問題もある。その領域は広く、問題は複雑で、ゲノムデータなどと深く絡み合っている。がんの種類が多いように、それぞれのがんに精通している ICT の専門家も必要になると思われる。ゲノムデータバンクや患者から採取した資料のバンクにおける個人情報保護の問題もある。こうした専門領域依存的 Domain Dependent な専門知識と、より一般的な ICT の専門知識をもった専門家も求められる。結局、臨床における Precision Oncology の ICT の活用には、非常に多くの専門家が必要になる必要がある。それが研究領域の ICT 活用であれば、さらに多くの多彩な専門家の参加が必要になるだろう。

- ・ S. B. Clauser et al. Improving Modern Cancer Care Through Information Technology, Am J Prev Med 40(5S2):S198–S207, 2011.
- ・ Institute of Medicine. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis. Washington, DC: National Academies Press; 2013.
- ・ A. Sboner and O. Elemento, A primer on precision medicine informatics, Briefings in Bioinformatics, 1–9, 2015.
- ・ F. Marungo et al. Creating a Data Science Platform for Developing Complication Risk Models for Personalized Treatment Planning in Radiation Oncology, 48th Hawaii International Conference on System Sciences, 2015.
- ・ 鈴木実、BNCT の適応拡大、RADIOISOTOPES, 64:59-66, 2015.

深くて迅速な学習 In-Depth Rapid Learning のための環境づくり

結局、Precision Oncology やがん対策のための Learning Healthcare の仕組みの構築には、現在とは桁違いの数の ICT の専門家たちに研究や臨床の現場で活躍してもらわなければならないことになる。だが、現在の日本では、そのような人材は極端に不足しているだけでなく、その必要性もあまり認識されていない。この状況を打破するためには、こうした新しい専門家の必要性を関係者によく認識してもらうことが第 1 の課題になる。第 2 の課題は、そのような専門家をどう養成するかである。そのためには、専門性を獲得するための深くて迅速な学習 In-Depth Rapid Learning 環境を構築しなければならない。

そうした学習プログラムの一部は、そのまま従来の医療提供側の専門家の継続教育にも応用できる可能性がある。例えば現在のがん治療に関わっている専門医にしても、患者の遺伝子やゲノムの検査結果の意味を正確に認識することは難しいのではないか。また再発や転移した患者から採取された試料の遺伝子やゲノムの検査の臨床的な意義を理解することは、さらに難しいであろう。

生物医学の進歩を牽引しているゲノム科学とインターネットとスマートフォンに接続される機器による IoT の進歩についていくことは、その分野の専門家でも容易ではないだろう。いわんや非専門家には障壁の高い問題である。こうした分野の専門家以外の研究者や実務サービスに関わっている専門家、あるいは臨床研究に参加する意欲を持っている患者やその支援者、その他支援 Solution の立場から分析計測機器の開発や製造に関わっている関係者など、非常に幅の広い関係者たちに、専門家と対話ができ

るようになる学びの機会を提供することが、今や、焦眉の急というべき課題になっている。

おわりに

この小文では、ゲノム医療 Genome Medicine、個別化医療 Personalized Medicine、精密医療 Precision Medicine、Learning Healthcare、Big Data などのいわゆる Buzzword の意味をトランスレーショナルリサーチの視点を入れて考察してみた。その結論は、それらの概念が相互に関連していることであり、Learning Healthcare が、トランスレーショナルリサーチの究極の目標であるということである。それは患者を中心にした、IoT の概念に通ずる次世代のヘルスケアだということもできる。薬づくりとその適正使用は、そうした新しい環境において考えるべき課題である。この小文では疾患としては、がんを取り上げたが、他の疾患についても、同じような議論が展開できると考えている。

お断り

この資料は、この研究集会の参加者に予備的な知識を提供することを目的としているため、他の会との内容の重複がある。また、その内容は文責者の個人的な見解であり、世話人全体の意見を反映したものではない。非常に急いで作成したため、校正が不十分であることも、お許しいただきたい。

文責 神沼二眞 (NPO サイバー絆研究所)