

用語解説（ベータ版）

ここでは、ゲノムと ICT が開く健康医療の新しいフロンティアに関係する生物医学、医療、ICT に関わる新しい概念や用語を簡単に解説します。時間的余裕がなく、十分しらべたり、調査、確認することができていません。あくまでも参考です。

ゲノム Genome

ヒトゲノム解読計画 Human Genome Project

ゲノムと遺伝子

病気（疾患）と遺伝子

生殖細胞と体細胞の変異と、遺伝子診断

オミックス Omics

GET: Genome x Environment = Trait

エピジェネティクス Epigenetics

ピーメディシン p-Medicine

フッド Hood と EU の p-Medicine

三次予防 Tertiary Prevention

バイオバンク

力をつけた消費者 Empowered Consumers

ネット第 2 革命と MUC Technology

アベノミックスと日本版 NIH 構想

.....

ゲノム Genome

ゲノムとは、生物の遺伝の基盤なる分子である DNA の全体を意味する。生物は細胞からなり、ヒトは約 60 兆個の細胞から構成されている。細胞には、分裂の際に、娘細胞の受け継がれる DNA がある。それは、細胞の核と呼ばれている内部の領域に局在している。その全体がゲノムである。ただし、細胞内のミトコンドリアは、それ自身、小細胞のような存在で、独自の DNA をもっているが、ヒトゲノムと言った場合、それは除外している。また、60 兆の細胞の約半分は、赤血球であり、赤血球は核がなくなった血球であり、DNA もないから、それ自身では、最早分裂しない。

DNA は、模型的には、梯子のような構造をしている。この梯子を長方向に沿って、二つに切断した 2 本の鎖は、それぞれ、一段に相当する構造がつながったものである。この一段に相当する基本部分は、4 つの基本的な構造（塩基と呼ばれる分子）がある。これら 4

つの分子、アデニン **Adenine**、シトシン **Cytosine**、グアニン **Guanine**、チミン **Thymine** は、名前の頭文字をとって、**A, C, G, T**で略記される。また、**A**と**T**,**G**と**C**は、(水素結合によって)容易に結合できる。したがって、DNAを2つの鎖に切断した場合、その一方の塩基の種類を知れば、他方は推測できる。例えば、**ACTG**という4つの塩基からなる断片の鎖の相補的な鎖は、**TGAC**である。

ヒトのゲノム(DNA)は23個の染色体と呼ばれる部分に分かれて存在している。その全体の長さを、塩基の数(梯子に例えると階段の数)で表すと、30億(3×10^9)になる(相補的な鎖も考えると当然、60億)。通常、梯子は、捩れたスパイラル状になっているが、それを伸ばした状態では、その間隔は、0.34nm(ナノメートル、 0.34×10^{-9} メートルである。したがって、ひとつの細胞の中のDNAを梯子のように伸ばした長さは、約1メートルになる。

ヒトゲノム解読計画 **Human Genome Project**

ヒトのDNAの塩基(対)の並びを全部しらべてみようという事業。この事業は、DNAが、縄の梯子をひねったような、2重螺旋構造をしていることを発見した二人のうちの一入であるワトソン(**J. Watson**)を担ぎ出して、1990年頃から開始され、2001年には、その暫定的な結果が、学術誌に発表され、その後2003年に、「完了」した、と発表された。ただし、その並びの一部は、解読不可能であるから、文書のように、文字列に例えた場合、その全部が完全に決定されたということではない。

DNAの(塩基)配列を決定する(シーケンス)技術の進歩は、ムーアの法則と呼ばれる、半導体の指数関数的な進歩を上回るほど、驚異的である。最初それは、3億ドル(つまり1塩基あたり0.1ドル)であったが、現在は、ゲノムあたり、1、000ドルに近づいている。DNAの配列決定の費用は、ゲノム科学の進歩を示す重要な指標として、米国のヒトゲノム研究所 the National Human Genome Research Institute (NHGRI)が、追跡して発表している (<http://www.genome.gov/sequencingcosts/>)。

ゲノムと遺伝子

生物学の最も生物学らしい研究手法は遺伝学である。その基本戦略は、トップダウン対ボトムアップあるいは、アウトサイド・イン対インサイド・アウトと表現される。ある環境下の多数の個体、あるいは、変異を生ずるような人為的な操作をした多数の個体の中から変異が見られる個体を選別し、その変異を生じさせていると思われる変異を遺伝子のレベルで(遺伝型 Genotype を)明らかにするのが、トップダウン/アウトサイド・イン(Forward genetics)の手法である。これに対して、特定の遺伝子の働きを妨げて(ノックアウトして)おいて、その影響を個体レベルで(表現型 Phenotype として)しらべるのが、ボトムアップ/インサイド・アウト(Reverse genetics)の手法である。結局、

遺伝型 Genotype . . . 表現型 Phenotype

という関係を明らかにすることが目的である。いずれの手法も広く行われ、多くの成果を挙げてきた。しかし遺伝型 Genotype と表現型 Phenotype との間の因果の連鎖はブラックボックスとして解明されないまま残されている場合が圧倒的に多い。

病気（疾患）と遺伝子

分子生物学は疾患も分子レベルで説明することを可能にした。その最初の例は、タンパク質の構成アミノ酸の一部が通常のものであった場合である。アミノ酸の違いをもたらすのは遺伝子に生じた塩基配列の違いである。そこで、

遺伝子の変異⇒タンパク質の異常⇒. . .⇒疾患の症状（病態 Pathology）⇒疾患（Disease）

という因果の連鎖によって病気を一応理解することができる。よく知られているのは、ヘモグロビンを構成するアミノ酸の鎖の一つに起きた置換による貧血である。これはポーリングによって分子病 Molecular Disease と呼ばれた(L. Pauling and P. Pauling, Chemistry, Reeman, 1975, pp. 536-539)。この単純な例でも、分子の異常から症状へのつながり、上の「. . .」の部分にはブラックボックスになっている。一般の病気の場合はもっと複雑であり、原因遺伝子や原因分子の同定も難しく、また「. . .」の部分には、さらに複雑である。

生殖細胞と体細胞の変異と、遺伝子診断

ヒトの体は、親の生殖細胞の1対からつくられた受精卵という単一の細胞が分裂してできてくる。この分裂において、DNA は、それぞれの娘細胞に受け継がれるから、それらは、皆同じであるとされている。出生前の遺伝子診断やゲノム解析の対象になるのは、こうした生殖系列（Germe-line）につらなる細胞である。これに対して、発生と形態形成によって生じてきた組織や臓器にできるがん（腫瘍）では、体をつくる細胞（これを体細胞 autosomal cell と呼ぶ）の DNA に変異が起きていると考えられている。したがって、そうした変異を検知するには、腫瘍を含む組織を採取して、その構成要素である細胞の(DNA の)変異をしらべなければならない。

一般の疾患に関しては、生殖系列の細胞自身にすでに変異がある場合と、病変を示す臓器や組織に後から生じた変異の2つの可能性が考えられる。ゲノム解読技術の進歩は、こうした原則が実際に、どの程度起きているかを確認することを可能にしている。

オミックス Omics

ゲノム解読のゴールが見えてくると Genome-wide を標榜する研究が急増してきた。何かを解析する場合、いくつかの遺伝子、ある DNA の領域などをしらべるのではなく、全 DNA をしらべてしまおうという研究スタイルである。そうした解析を可能ならしめるのがオミックス Omics である。オミックスはさまざまな網羅的な計測と解析技術の総称である。具体的には、DNA チップあるいは Micro アレイの技術、タンパク質を網羅的にしらべるプロテオミックス Proteomics、生体内の (DNA やタンパク質ではないより小さな) 2次代謝物を網羅的にしらべるメタボノミックス Metabonomics あるいはメタボロミックス Metabolomics などである。

DNA チップあるいは Micro アレイは、DNA の転写物産物 Transcript である mRNA を網羅的に計測する技術である。それゆえトランスクリプトーム Transcriptome とも呼ばれる。プロテオミックスの原理は、昔から試みられていたタンパク質の電気泳動による分類である。代謝物の網羅的な分析には質量分析装置 MASS, あるいは NMR (核磁気共鳴装置) が使われる。これらは皆語尾に -omics が付いている。そこでこれらの技術は、Omics と総称されるようになった。

多細胞生物の構成要素である細胞は皆おなじゲノム (DNA) をもっている (例外として、ヒトの赤血球のように核をもたないものもある)。ただ、それぞれの細胞のゲノムがどのように働くかには細胞ごとの個性があり、細胞のある場所、時期、周りの環境によっても違う。だから厳密に言えば隣り合った細胞同士でも、オミックス Omics の計測値は異なる可能性がある。すなわち、ゲノム解読がヒト全体に共通する単一の目標でありえたのに対し、Omics 計測は、細胞ごとに実験してみなければならぬという難しさが伴っている。さらに、単一細胞内の計測対象物の量は極微量である。仮に細胞ごとの試料をうまく用意できたとしても、極微量を扱うことには別の難しさがつきまとう。

いずれにしても、オミックスの意義を理解し、それを活用しようとするれば、遺伝子発現の仕組みを理解することが必須となる。この過程は、細胞の分化、運命にも関係するが、まだわかっていないことが多く残っている。

GET: Genome x Environment = Trait

遺伝学の基本命題は、Genotype と Phenotype の間の関係を明らかにすることである。しかし、こうした問題設定は現在、修正を迫られている。新しい課題は、Genotype と Phenotype の関係をしらべる時に、その個体の置かれた環境の影響が無視できないという視点に立っている。これを端的に表現したのが、Genome x Environment = Trait という図式である (ここでは Genes x Environment = Traits という表現もある)。この関係を GET と略すことがある。

ヒトの場合、Environment にあたるのは、食事、運動、その他の（生物学的な）生活様式 Biological Lifestyle、生活環境因子などである。G と比較すれば E は、明らかに標準化しにくい要因であり、その個人差は、大きい。さらに Traits には、疾患や身体的な特徴も含まれるが、その記述も難しい。なぜなら、例えば変化するにしても、DNA は一意的に決まっているが、Phenotype や Traits は、何に注目するか依存しているからである。

したがって GET 研究には、多数の生活者の協力が必要である。そのために、研究の発表には、研究に積極的に協力してくれる生活者の参加も歓迎しなければならない。米国の GET Conference も、最初はゲノム解読の専門家の会合という色彩が強かったが、次第に社会の中でゲノム科学をどう受け入れていくかに関わる発想をもった専門家 (Visionary People) の参加が多くなっている。

こうした視点に立った研究では、Phenotype あるいは Trait だけでなく、生活や環境の記述も、非常に重要であり、これはヒトを対象にした従来の遺伝学研究やこれまでのゲノム研究が余り踏み込んでいなかったところである。

・ GET Conference については、(<http://www.getconference.org/>) を参照、

エピジェネティクス Epigenetics

エピジェネティクスとは、DNA の塩基配列の違いによらず、遺伝子発現を変化させる仕組みを意味する。具体的には、DNA の特定の塩基のメチル化、DNA が紐状に巻きついているタンパク質であるヒストンの構成要素であるアミノ酸の修飾、それらを含むクロマチンと呼ばれる複合構造の変化、タンパク質の翻訳につながらない、ノンコーディング RNA の存在などである。エピジェネティクスは、情報テープである DNA に載っている情報を、どう読み取るかに関係している。例えば食物の成分は、このような機構を介して、体に影響を与えることが知られている。とくにある種の食べ物が、神経系の疾患に効果がある、と言われるような場合、その食べ物の中の特定の成分 (分子) が、エピジェネティックに、遺伝子の発現を制御しているという説が出せれている。こうした例で、最も知られているのは、ミツバチの雌 (働き蜂になる個体) を、ロイヤルゼリーを食べさせて女王蜂に育てる現象である。

エピジェネティクスの仕組みは、次の世代に継承されうる。

ピーメディシン p-Medicine

Predictive (予測的) , personalized (個別的) , preemptive (先制的) , participatory (参加型あるいは参加的) という 4 つの P で特徴づけられる近未来の医療。この表現は、ヒトゲノム解読を先導した、米国の NIH などで提唱されたが、いろいろな表現がある。今では preemptive が preventive に置き換わり、もうひとつ p を加えた P5 Medicine も使われ、

単に p-Medicine と呼ばれることもある。さらに、この最後の p は、political, proactive, psycho-cognitive などいろいろに使われている。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。

ここで predictive とは、biomarker などの同定による精密な検査で起こりうる変化を予測し、できるだけ早期に、できれば予兆の段階で、介入することを意味する。また、personalized とは、個々の生活者（患者）の違いを考慮した対応をするという意味である。これを individualized と表現すべきだという専門家（E. Topol）もいる。また、preemptive あるいは preventive は、predictive なデータ収集に対応して、先んじて介入することを意味する。Participatory とは、こうしたサービスに、顧客である利用者あるいは患者たちが、こうした仕組みを信頼し、自ら積極的に参画することが期待される、という意味である。

・ Zerhouni E. Translational and clinical science-time for a new vision. *N Engl J Med* 2005;353:1621-3.

・ E.A. Zerhouni and B. M. Alving, Clinical and Translational Science Awards: a framework for a national research agenda, *Translational Research*, 148(1), 4-5. 2006.

フッド Hood と EU の p-Medicine

新しい医療の概念としての p-Medicine の内容は、専門家の間でも合意されているものではなく、先読みをする研究者たち Visionary Scientists が、それぞれの立場から、未来の医療に抱く革新的かつ理想的なイメージを語る便利が用語だという見方もできる。その典型が L. Hood のいう P4 Medicine である（Hood11）。医師である Hood は、ゲノム解読技術の進歩を踏まえて、チップによる分析技術の進歩を未来に投影すれば、ヒトの体を細胞レベルから個体に至る様々なシステムと捉え、これまで経験的だった診断や治療手段の選択を、限りなく理論的にできるという旗を振っている。

この思想をさらに進めているのが EU の Virtual Physiological Human (VPH) initiative である。VPH は、簡単に言えばヒトの生理学的な現象の計算機モデルを作成することをめざしたプロジェクトである（Samson11）。そうした試みの初期の例は、心臓の簡単なモデルであるが、今や、より計算力を必要とする複雑なモデルが数多く提唱されている。それらを、臨床研究に役立てようという長期プロジェクト（2012-2015）が、EU を基盤に始まっている。そうした研究の対象になるのは、もちろん、多くの研究費が投じられているがんである（Maria11）。

VPH 計画は、理想論であるが、基礎研究はともなく現実の臨床を変えるまでには、まだ、時間が掛かると思われる。

・ L. Hood, and S. H. Friend, Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8: 184-187, 2011.

- ・ C.Sansom, M.Mendes, P.V.Coveney, Modelling the virtual physiological human. *BioTechnologia*, 92:225–229. 2011.
- ・ P. Hunter et al., A vision and strategy for the virtual physiological human: 2012 update, *Interface Focus* 6 April 2013 vol. 3 no. 2.
- K. Maria, et al. Clinically driven design of multi-scale cancer models: the ContraCancrum project paradigm. *Interface Focus*, 1:450–461, 2011.

三次予防 Tertiary Prevention

ワクチン接種のような一般に知られている予防が、一次予防 (primary prevention) である。体の異常の予兆を感知して特定の疾患を発見するための検査を受けるのが、二次予防 (secondary prevention) である。これに対して、すでにある種の慢性的な疾患に掛かってしまった人を、より悪くしないように努力するのが、三次予防 (tertiary prevention) である。しかしながら、二次予防と三次予防、あるいは四次予防などを、厳密に区別することは、疾患が治癒したのか、潜在しているのがはっきりしないような場合や、アルツハイマー疾患のように、発症しているのかいないのかが、そもそも、はっきりしないような場合、厳密な区分が難しい。三次予防の実践は、疾患ごとに大きく異なっている。

エマニュエル E. Emanuel は、*Science* 誌の疾病予防特集号の巻頭で、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)。なお米国の統計では、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、とも述べている。それらの人々とは、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。

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

バイオバンク

バイオバンクとは、研究目的で、複数のヒトの生体の尿や血液や、その他の試料や組織や臓器の一部などを保存する仕組みである。がんなど、さまざまな病気の治療には、患者から採取しておいた試料を、横断的にしらべることで、診断や治療 (薬の開発) に有用な情報が得られるため、そうした試料を大量に保存していくことへの関心が高まっている。

ここには、精子や卵子あるいは、ヒトから採取した細胞なので、人為的に作成した胚性幹細胞と iPS 細胞 (ESC/iPSC) も含まれる。胚性幹細胞と iPS 細胞 (ESC/iPSC) は、医薬品の研究開発を革新する可能を秘めており、とくに iPS 細胞技術に関しては、再生医療だけでなく、低分子化合物の医薬品開発の基盤となるスクリーニングへの応用への関心が

高まっている。ただ、有用性は高いものの、倫理的、社会的、法律的な問題も複雑に絡んでいるため、試料の提供や扱いには、多くの問題が含まれている。

ネット第2革命と MUC Technology

現在、日常生活に欠かせない存在、社会的な活動基盤 **Infrastructure** となったインターネットは、実は 1960 年代の後半から、実験的な構築が進められていた。それが広く開放されたのは、米国のクリントン政権の時代、1994 年頃である。これは、言わばインターネットが大変身した第 1 の革命である。そのインターネットは、光ファイバーのような大容量の通信網が整備された上に、スマートフォンやタブレット PC やクラウドサービスなどの普及により、幅広い年齢層が気軽に利用する日常生活の基盤に進化した。その変化は、とくにこの数年の間に起きている。この現象を、我々はネットの第 2 革命と呼んでいる。

それを支える道具は、どこでも使えるという意味で、モバイル **Mobile** であり、どこにもあるという意味でユビキタスであり、中核なるのがクラウドである。我々は、この普遍的基盤的な ICT 技術を、**Mobile/Ubiquitous/Cloud** の頭文字をとって **MUC Technology**、ミック MUC 技術と呼んでいる。

力をつけた消費者 **Empowered Consumers**

健康や医療や介護サービスの受け手である患者、顧客などを、英語では **Consumer Consumers** と呼ぶ。そのうち、ネット上に公開されている専門情報などを解読できる、行動的な人々を、力をつけた消費者 **Empowered Consumers** と呼ぶ。

例えば、「医療の創造的破壊 (Eric Topol, *The Creative Destruction of Medicine*, Basic Books, 2012)」を書いた、トポル E. Topol を始めとする、次なる時代へのビジョンをもち、実験的な試みを展開している米国や欧州の専門家が注目しているのが、健康イノベーションにおける、サービスの受け手 **client** の役割である。それと同義語のように使われるのが、消費者 **consumer**、市民 **citizen**、国民 **people**、納税者 **taxpayer** などである。我々は、そうした人々を総称して生活者 (英語では **consumer**) と呼んでいる。

例えば、個別化医療 **Personalized (Individualized) Medicine** を進めようとする、できるだけ多くの人に、医学的な研究に参加してもらったり、被験者になってもらったり、生体試料を提供してもらったりしなければならない。すなわち、一般に **participatory** してもらうことを奨励しなければならない。したがって個別化医療を追求すると、必然的に、参加型の医療にたどりつく。また健康や医療への関心が高い、行動的な生活者の役割が必然的に増大する。こうした生活者は、新しい情報や知識を求まることにも熱心であろう。そのような人をとくに、**Proactive/Empowered Consumers** と呼ぶ。

Empowered Consumers の台頭を加速しているのは、スマートフォンやタブレット PC

など、ネットの第2革命の基盤となっている ICT の道具の劇的な進歩である。こうした道具を使いこなす生活者たちは、当然、**Self-Medication** にも関心をもち、自己のゲノムデータに基づいた継続的な健康対策にも、関心をもちたろうと思われる。これらの医療サービスの受け手は、薬物応答の個人差、**Pharmacogenomics (PGx)** への関心も当然高いと思われる。

現在のインターネット、とくにいわゆるツイッター **twitter** やフェイスブック **facebook** に代表されるソーシャルメディア **SNS** を駆使する生活者が、時の権力に対して破壊的な力を発揮できることは、アラブの春や我が国の原発反対デモの急拡大で実証されているが、創造的な手段としての効用は未知である (**Schmidt13**)。

新しい健康医療介護の仕組みをつくるためには、現状の (よい意味での) 創造的な破壊 (すなわちイノベーション **Innovation**) が必要である。しかし健康医療介護のイノベーションは、基盤となる知識と道具なくしては推進できない。その知識とは生物学の知識であり、道具とは **MUC (Mobile/Ubiquitous/Cloud)** 技術が組み込まれた多様な機器である。それらは文字通り、日進月歩で変化し、発展している。そこで生活者が如何にそうした進歩を吸収し、活用するかがイノベーション推進の前提条件となる。

・ **E. Schmidt and J. Cohen, The New Digital Age, John Murray, 2013.**

アベノミックスと日本版 NIH 構想

現在、我が国では、いわゆるアベノミックスの第3の矢として、経済成長政策が議論されている。医療産業の活性化も、その中に含まれている。そこでは、**iPS** 細胞技術を使った再生医療や医薬品開発の推進、医療機器の海外への輸出の加速など、健康医療に関わる産業強化策が検討され、その中で、例えば、医療機器の承認を薬事法から分離するというような、健康医療介護サービスに関連した潜在力を、国際競争力のある産業に押し上げることを目的とした、研究開発を含む、政府支出の一元化が検討されている。この仕組みづくりは、日本版 NIH 構想と宣伝されている。その範となる米国の NIH は、傘下に 30 近い国立の疾患などの研究機関を束ねる巨大な司令塔である。その目的は、国民の健康医療サービスのための生命科学を推進である。そうした使命は、必然的に、製薬産業の活性化など、産業競争力の向上につながるかもしれないが、それは結果であって目的ではない。NIH は、(巨額の) 公的研究費を配分する機能も有しているが、それも国民の健康のためであって、国際競争力を維持するための手段ではない。

一般に、我が国のものづくりは、改良を重ねた高品質の製品を生み出すのは得意だが、顧客のニーズを考慮した、新しい市場を形成するような製品づくりが苦手と言われる。したがって、先端的な医療機器の場合も、まず自国の国民へのサービスを高めようとするのが、国際的に競争力のある製品を生み出すことに近づく王道であろう。

経済の流れから見た場合、欧米先進国に対して、中国、韓国、台湾、インド、シンガポ

ールなど、東アジアの国々の台頭が顕著になってきており、ともすれば我が国が埋没しがちである。こうした変化は、先端的な研究開発や産業における人材面でも起きている。欧米に留学し、その企業で働いた経験のある研究開発に関われる日本以外の東アジアの人材の急増は、我が国の研究開発に関わる、とくに若者たちの仕事の機会を狭めている可能性がある。

日本版 NIH 構想は、国際競争力のある産業育成をめざすより、生活者が参加した、我が国における健康イノベーションを支援することで、現在職を失ったり、不安定な雇用条件の下にいる、科学や技術者の雇用も促進したりすることで、結果として、国際競争力のある産業育成につなげると言う、複眼思考があってよいのではないか。