

ライフサイエンスのフロンティア

—新時代の研究開発への転換—

【要 旨】

ライフサイエンスは、人間・生物を理解する基礎学問であるとともに、疾患のメカニズムの解明、診断、創薬や医療への応用、ひいては予防のための基礎となる学問でもあり、健康増進、高齢化対応など社会的な要請にも直結する。

2003年に終了したヒトゲノム計画以後現在までの間に、個人ごとのゲノムを読み取る技術などの基盤的テクノロジーの発展も相まって、がんを始めとする疾患のメカニズムに関し統合的な理解を目指す方向に研究開発戦略が大きく変化した。研究開発成果が診断技術、創薬、医療に与える影響は現在も拡大の一途をたどっており、予防の概念も大きく変わろうとしている。

そのような変化に対応して、患者一人ひとりのゲノム情報を始めとする医療情報が、疾患メカニズムの解明や治療戦略の策定、臨床試験に必要とされるなど、臨床と基礎研究が以前に比べて密接に関わる場面が増えてきている。その際に課題となるのが、医療データ活用における個人情報保護の問題、生命倫理、規制面の問題であり、国民の理解と協力を適切に得ながら研究開発を推進する必要がある。

I はじめに

1 本報告書の目的と構成

ライフサイエンスは、生命の成立ちや仕組みを理解するための基礎となる学問であると同時に、基礎研究から得られる知見を創薬や医療へ応用することにより、健康増進という社会的な要請に応えることを目指す総合的な科学技術でもある。

本報告書では、ライフサイエンスの中で、創薬や医療への応用に関連した研究開発に焦点を絞り、特に近い将来の医療に変革をもたらすと考えられる事項について基本的な解説を行うとともに、医療技術の発展に伴って生じる制度や政策上の課題、産業面の課題、個人情報の保護や倫理上の課題等について整理することを目的とする⁽¹⁾。そのため、本総論においては、本報告書全体の理解を容易にするためにライフサイエンスの基本的知識とこれまでの研究開発の歴史を概観する。第Ⅱ部の各論では、我が国及び諸外国が、ライフサイエンスの研究開発の促進と新しい研究開発の方法論からの要請に、制度・規制上どのように対応しているかについてまとめる。第Ⅲ部では、特に最近のライフサイエンスの技術の発展の結果、研究開発と臨床の距離が縮まっていることにより、患者ごとのゲノム情報等を基に精密な個別化医療が実現できる仕組みが整いつつあり、新しい技術や研究成果をがんや難病・希少疾患などの治療へ適用する取組が進んでいること、幹細胞の研究により再生医療の進化が期待できることについて述べる。また、医薬品や医療機器の産業振興上の課題や、医療政策・医療制度、倫理面、医療に関するデータの共有にまつわる課題など

* 本稿におけるインターネット情報の最終アクセス日は、2016年2月10日である。

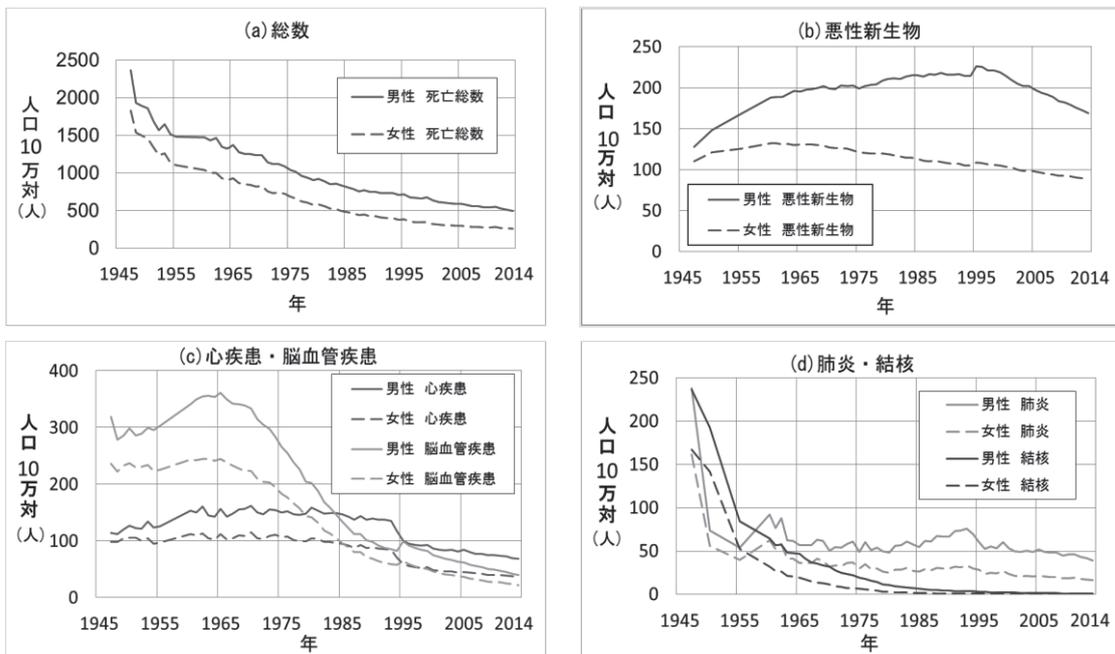
(1) ヒトへの応用に範囲を限定する。例えば、農薬、動物用医薬品等は本報告書の範囲には含まれない。

についてまとめる。なお、本文中で詳述しない5つの論点について、有識者の方々にヒアリングを行い、コラムとしてまとめた。

2 変貌しつつあるライフサイエンス

人口動態の影響を除いた10万人あたりの死亡者数⁽²⁾は、戦後から現在までの間に約2,000人から約500人へと4分の1程度になっており、栄養環境の向上、健康維持に対する認識の拡がり等とともに、これまでのライフサイエンスの研究開発が一部には奏功しているものと考えられる(図1)。戦後間もない時期には、結核、肺炎に代表される感染症は抗生物質の普及等により克服された(図1(d))。その後、心疾患、脳血管疾患は1960年代以降減少し、悪性新生物についても2000年以降死亡率は減少傾向にある。しかし、膵がん、アルツハイマー病等、未だ満足と言える治療法が存在しない疾患⁽³⁾も存在しており(図2)、治療の効果について多くの疾患が満足度50%以下の状況にある。

図1 主要死因別年齢調整死亡率の年次推移

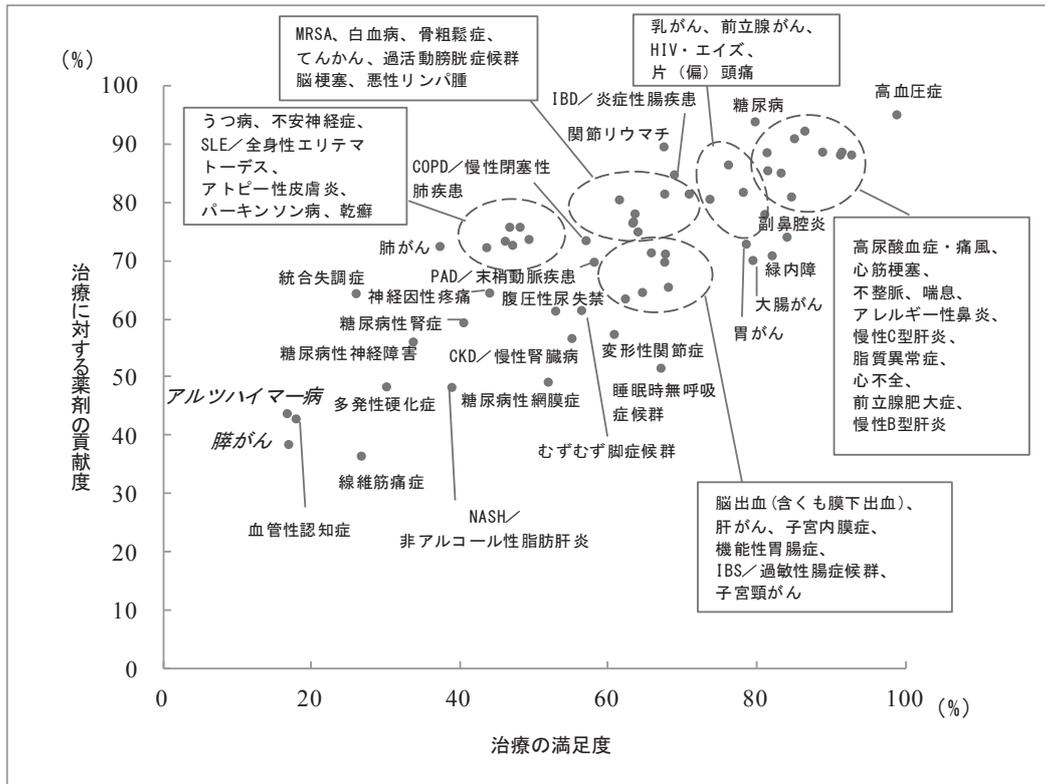


(注) (a)総数、(b)悪性新生物、(c)心疾患(高血圧症を除く)及び脳血管疾患、(d)肺炎及び結核。1995年前後の死亡率の跳びは疾病の分類改訂(国際疾病分類ICD第9版から第10版への改訂)の影響である。

(出典)厚生労働省「死因年次推移分類別にみた性別年齢調整死亡率(人口10万対)」(平成26年人口動態調査 上巻第5.14表) e-Statウェブサイト<<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/Csvdl.do?sinfid=000031288452>>;厚生労働省「第3表 全死因-心疾患-脳血管疾患の性別死亡数・粗死亡率(人口10万対)・年齢調整死亡率(人口10万対)の年次推移」<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/sinno05/13-3-1.html>>, <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/sinno05/13-3-2.html>>を基にみずほ情報総研作成。

- (2) 地域による年齢構成の相違や人口動態の影響を除いた死亡率を年齢調整死亡率という。厚生労働省「年齢調整死亡率について」<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/other/05sibou/01.html>>
- (3) アンメットメディカルニーズ(unmet medical needs)という。

図2 種々の疾病に対する治療における薬剤の貢献度と治療の満足度（2014年度）



(出典) 白神昇平「アンメット・メディカルニーズに対する医薬品の開発状況」『政策研ニュース』no.45, 2015.7, p.33. 医薬産業政策研究所ウェブサイト <<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-45.pdf>>を基にみずほ情報総研作成。

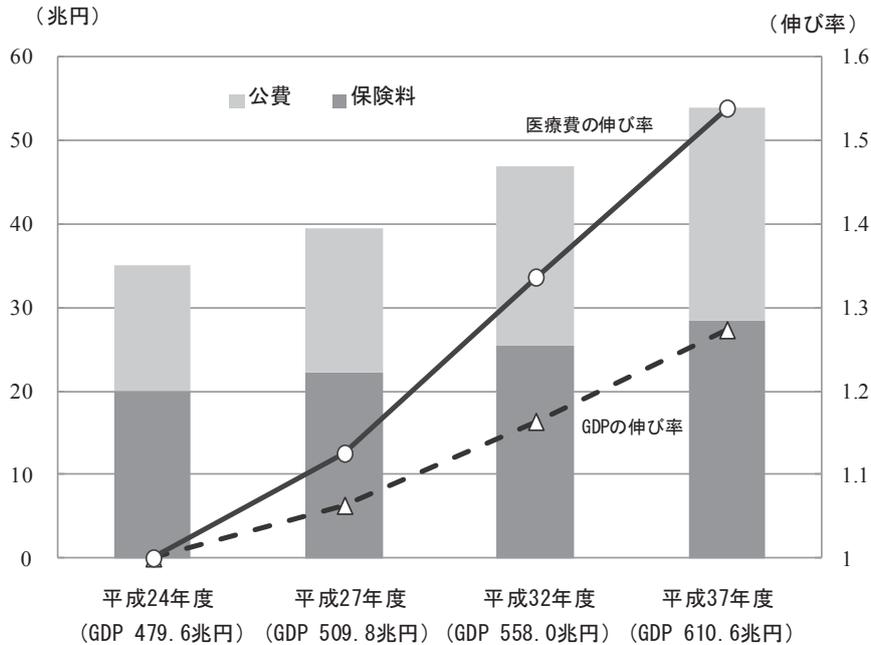
我が国は現在世界でトップクラスの長寿を達成しており、より一層の医療技術の向上を通じて世界の人々の健康増進をリードし得る存在である。一方、人口動態における高齢化の影響から、医療費の大幅な増大が予測されている(図3)。最近のライフサイエンスの研究開発の進展は、様々な疾患のメカニズムに対する理解を深め、診断・治療技術を向上させ、更には予防方法にも大きな変革をもたらそうとしており、国民の健康と長寿に係る諸課題の解決に資することが期待されている。加えて、研究の成果を創薬や医療機器の開発に結びつけることは、我が国の産業振興においても重要な意味を持つ。

ヒトゲノム計画(Ⅲ参照)以降、次世代シーケンサー⁽⁴⁾によって個人のゲノム情報を高速かつ1人当たり1,000ドル強という低コストで解読することが可能となった。臨床において個々の患者のゲノムの塩基配列を解読し、ゲノム情報と臨床上得られる検査値を併せて解析することで、従来の疾患の原因の解明、診断、治療、予防の在り方を変えるような研究開発が世界的に活発化している。これまで、医療・創薬への応用を目指した研究開発は、基礎研究から実用化研究、臨床まで一方向の流れとして段階的に進むモデルでとらえられることが多かったが、最近では、例えばがん治療薬を開発する際に、診断薬を同時に開発して患者がどのタイプの遺伝子を持っているかを解析し、治療効果を高める方式を採

(4) DNAの塩基配列を解読する機械をDNAシーケンサーあるいは単にシーケンサーという。特に2007年以降登場した、解読速度が従来に比べて飛躍的に向上したシーケンサーを次世代シーケンサーという。

用することが多くなっている。それを可能にするには、患者が薬剤の開発の初期段階である基礎研究から参加し、ゲノム情報や検査データ等の情報を提供する必要がある。このように、最近の医薬品開発では基礎と臨床の区別が曖昧になってきているといえる。

図3 医療費の予測（自己負担分除く）



(注) 平成27年度(2015年度)以降は予測値。医療費とGDPの伸び率は平成24年度(2012年度)を1とした比率。

(出典)「第19表 社会保障に係る費用の将来推計について(改定後(平成24年3月))」『社会保障統計年報データベース』2015.3.17. 国立社会保障・人口問題研究所ウェブサイト <<http://www.ipss.go.jp/ssj-db/ssj-db-top.asp>>を基にみずほ情報総研作成。

このような背景から、世界各国で、基礎と臨床を密接に絡めた研究開発を推進するとともに、その成果を実用化につなげるため、臨床に関わるデータベースの統合、薬事承認審査の改革なども並行して行われている。

一方、個人のゲノム情報と臨床で得られる検査データや医療情報などを統合的に取り扱う上では、個人情報取り扱い方法が問題となる。また、遺伝子治療⁽⁵⁾を含む細胞治療⁽⁶⁾、細胞のゲノムを改変するゲノム編集などの技術の進展に伴い、新たな倫理的問題、法的問題、社会的受容の問題が生じている⁽⁷⁾。

(5) 遺伝子又は遺伝子を導入した細胞を投与する治療のこと。
 (6) 細胞を投与する治療を細胞治療という。最近、がんの治療法として、患者の免疫細胞を取り出して機能を増強し患者に戻すがん免疫細胞療法が注目されている。
 (7) 倫理的・法的・社会的問題は総称してELSI (ethical, legal and social issues) という。

3 ライフサイエンスの新たな研究開発

2010年頃から⁽⁸⁾、シーケンシングの大幅なコストダウンにより、個人のゲノム情報の大規模な解読が可能になるとともに、各種オミックス⁽⁹⁾情報や多種の検査データの情報を統合的に解析することにより、疾患のメカニズムの解明、診断・治療技術の向上、更には予防、疾患の発症前における早期介入が可能になりつつある。例えばがんの場合、患者個人のゲノム情報を基に分子標的薬⁽¹⁰⁾を選択する個別化医療が実現し、また、がんと免疫の相互作用の解明が細胞治療に結実しつつある。

世界的には、2008年に米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) が Prediction (予測)、Personalized (個別化)、Preemption (先制)、Participatory (参加) の「P4」を研究開発の指針として示し⁽¹¹⁾、その一環として、アルツハイマー病の症状の進行度を測定する客観的手法の開発と治療法の確立を目指すプロジェクトが実施されている。また、米国における精密医療イニシアティブ (Precision Medicine Initiative: PMI)、英国における10万人ゲノムプロジェクト (The 100,000 Genomes Project)⁽¹²⁾など、国家レベルで多くの患者や健康なボランティアのゲノムを収集し、医療の向上に役立てようとする取組が推進されている。

4 倫理、個人情報保護の問題

ライフサイエンスを社会に応用するに当たっては、生命倫理の問題、個人情報保護の問題など、規制や制度的、政策的対応の必要な課題が存在する。ただし、規制の範囲を過度に拡大すれば、結果的に研究開発の進展を阻害し、治療を要する患者に適切な医療が届けられない事態が生じかねないため、規制等を定める際にはきめ細かい設計が求められる。

II 生体システムの成立ち

生体 (生きているもの又は生きている体) は、低分子化合物、DNA、RNA、タンパク質、細胞、組織など様々な階層の構成要素から成り立っており、個々の要素が個別に機能するだけでなく他の要素と相互作用を行いながら、生体システム全体としての恒常性が維持されている。遺伝情報からどのように生体が構成されるかについて、基本的な流れを以下に説明する。

遺伝情報の実体はデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid: DNA) である。DNA は、デオキシリボースとリン酸から成る鎖の上に、アデニン (A)、シトシン (C)、グアニン (G)、チミン (T) という4種類の塩基が連なったものであり、二重らせんを構成する際には、AとT、GとCが向かい合って結合し、対をなしている (塩基対)⁽¹³⁾。ヒトの場合、DNAは

(8) 例えば、米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) による「Clinical Sequencing Exploratory Research」プログラムは2010年に開始されている。“Clinical Sequencing Exploratory Research(CSER).” NIH National Human Genome Research Institute Website <<http://www.genome.gov/27546194>>

(9) 生体の構成要素であるタンパク質や代謝物などの総体を対象とする研究手法をオミックスという。

(10) 疾患に係っているタンパク質を特定し、そのタンパク質を標的とするように設計された薬を分子標的薬という。特にがんの薬として近年多くの分子標的薬が開発された。

(11) 井村裕夫全体編集『日本の未来を拓く医療—治療医学から先制医療—』診断と治療社、2012、p.36.

(12) “The 100,000 Genomes Project.” Genomics England Website <<http://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>>

(13) 塩基の相補性という。これにより、二重らせんの片方からもう片方を複製することが可能になり、細胞分裂、ひいては遺伝情報の世代間伝達が可能となる。

約 30 億個の塩基対で構成されている。DNA の情報からタンパク質を合成する際には、mRNA⁽¹⁴⁾に DNA の塩基配列が転写され、mRNA がリボソームという細胞内のタンパク質合成装置に移動し、mRNA の配列情報を基に、アミノ酸を材料としてタンパク質が合成される。この際、塩基配列中の 3 塩基がアミノ酸 1 種類に翻訳される⁽¹⁵⁾。こうして作られたタンパク質は、細胞の中で低分子の化学反応を触媒したり（酵素）、細胞外の物質と結合してその情報を細胞内部に伝達したり（受容体）、細胞の骨格を構成したりと、様々な機能を担っている。

ライフサイエンスの研究開発における様々な概念は、表 1 の各階層の構成要素に位置づけることにより、生体内で起こる反応や病気のメカニズムを理解することが可能である。

例えば、ある種の薬は、疾患によって過剰に働いているタンパク質の機能を、そのタンパク質と結合することにより阻害する。反対に、細胞の表面に現れている受容体と結合して、シグナル伝達を促進し機能を亢進させる薬もある。このように、多くの薬にはターゲットとなるタンパク質があり、そのタンパク質と結合して機能を阻害又は促進することによって薬が働く仕組みとなっている。

表 1 生体システムを構成する要素の階層性

階層	構造、例	階層における役割
生体全体	ヒト、マウスなど	-
組織・器官	脳、心臓、筋肉など	各々の組織・器官に必要な機能を発現する細胞によって構成される。
細胞	体細胞、免疫細胞、生殖細胞など	生物の基本的な構成単位である。
タンパク質	20 種類のアミノ酸の配列によって作られた、酵素、抗体、コラーゲンなど	mRNA の配列を基に合成される。複雑な立体構造や化学的特性を持つことが可能であり、化学反応や他のタンパク質・DNA 等との結合により様々な機能を発現できる。
RNA	mRNA など	DNA の配列が mRNA に転写される。
DNA	4 種類の塩基（アデニン A、チミン T、グアニン G、シトシン C）の配列	遺伝子の実体であり、遺伝情報が塩基配列で表現されている。ヒトの場合、約 30 億塩基対で構成される。
低分子化合物	アミノ酸、ATP、ホルモン、神経伝達物質など	生体内で高分子化合物や膜構造の材料（アミノ酸、脂質など）となり、エネルギーの伝達（ATP など）、情報の伝達（ホルモン、神経伝達物質）に用いられる。

（出典）各種資料を基にみずほ情報総研作成。

III ライフサイエンス研究の歴史

17 世紀から 20 世紀初頭にかけて、細胞の構成要素の解明や、メンデル（Gregor Johann Mendel）による形質の遺伝法則の発見などを経て、近代的なライフサイエンスの基本的な知識が蓄積されてきた。遺伝情報の実体が DNA であると判明する契機となったのは、1953 年にワトソン（James Dewey Watson）とクリック（Francis Harry Compton Crick）が DNA の二重

(14) メッセンジャーRNA。遺伝子の DNA の配列情報は mRNA の配列情報に転写され、mRNA がリボソームという装置に運ばれタンパク質が合成される。

(15) RNA 配列がアミノ酸に翻訳される際の対応表をコドン表という。

らせん構造を解明したことである。その構造により、二重らせんの一方の配列情報を鋳型としてもう一方が複製され、世代から世代へと遺伝情報が受け継がれることが理解された。その後、1966年頃までに、DNAの塩基配列がタンパク質を構成するアミノ酸の配列を指定する対応関係が判明し、DNAの情報がどのようにタンパク質に翻訳されるかが明らかになった。

1980年代には、疾患に関連した遺伝子のDNA上の位置を、患者の家系のゲノム情報と併せて解析して特定するポジショナル・クローニングにより、疾患の原因となっている遺伝子が次々と特定されるようになった⁽¹⁶⁾。

また、DNAには、タンパク質の構造を決定する配列だけでなく、遺伝子の発現を調節する配列（エンハンサー）も存在することが明らかになった。1つの遺伝子に対し複数のエンハンサーが存在する場合もあり、細胞の状態に応じてタンパク質の発現量が調節される仕組みがあることが分かっている。

2003年に完了したヒトゲノム計画⁽¹⁷⁾は、上記のような情報が書き込まれたヒトのDNAの塩基配列を全て解明するという画期的な研究計画であった。ただし、ヒトゲノムの配列情報だけでは、個々の遺伝子⁽¹⁸⁾の機能やその相互作用までは把握できない。個々の遺伝子がどのようなタイミングでタンパク質に翻訳されるか、他のタンパク質とどのように相互作用するか、刺激やシグナルに対しどのように反応するかなど、生体のシステムとしての動きを理解することが必要となる。そのような観点から、ヒトゲノム計画以降、遺伝情報の総体（ゲノム）を基盤として、エピジェネティクス⁽¹⁹⁾やRNA干渉⁽²⁰⁾など生命の機能発現に関わる重要な生命現象が発見されるとともに、タンパク質の総体（プロテオーム）、代謝物総体（メタボローム）、タンパク質間相互作用の総体（インタラクトーム）など生命の構成要素の総体（オミックス）を対象とする研究、すなわちオミックス研究が行われるようになった。疾患の原因を研究する際には、生体から得られるオミックス情報と病態である表現型⁽²¹⁾を突き合わせ、病因が生体のシステム全体の異変という深いレベルで理解されるようになってきている。

また、ヒトゲノム計画が終了した2003年以降の十数年の間にも、ライフサイエンスの研究開発を支える基盤技術に関して多くの画期的な技術が開発され、基礎研究の速度を速めるとともに、医療や創薬への応用も促進されるようになってきている（表2）。iPS細胞（induced pluripotent stem cells）の作成は言うまでもなくその顕著な例の1つであるが、そのほかにも、次世代シーケンサー、fMRI（functional magnetic resonance imaging）（第III部5章参照）、HTS（high throughput screening）⁽²²⁾、大型放射光施設⁽²³⁾の利用、ゲノム編集（コラム「ゲノム編集へ

(16) ただし、疾患の原因となっている遺伝子が少数である場合に限られていた。

(17) Lincoln D. Stein, “Human genome: End of the beginning,” *Nature*, 431(7011), 21 October 2004, pp.915-916.

(18) 生物の形質（例えば、エンドウ豆の花の色など）を決める遺伝情報を担うものが遺伝子である。遺伝子の実体はDNAの一部に対応する。

(19) エピジェネティクスとは、DNA配列以外の要素による、形態や機能の変化を研究する学問。主要な機構として、DNAの塩基にメチル基が結合するDNAメチル化やDNAと結合して構造を安定化させるタンパク質ヒストンの化学的修飾による遺伝子の発現の制御がある。

(20) mRNAの配列と相補的な配列を持つ2本鎖のRNAがmRNAと結合し、mRNAが分解されることにより遺伝子の発現が抑制されること。

(21) 表現型とは、生物の最終的な形態、機能などとして、遺伝情報が外部に現れた形質のこと。

(22) 自動化されたロボットを用いて、大量の化合物の中から、ターゲットとなるタンパク質との結合の強さ等の指標により薬の候補となる化合物を選択する技術。

(23) 電子を円形の加速器内で加速すると、高輝度のX線が放射される。このX線を用いてタンパク質の

の期待」参照)、クライオ電子顕微鏡⁽²⁴⁾、生体の透明化技術(第III部7章参照)も最近開発されたものである。

次世代シーケンサーは、DNA配列の解読のスピードを格段に向上し、大幅なコストダウンも実現した基盤技術の代表例である。NIHは、ヒトゲノム計画終了後すぐに“The NIH Roadmap”を発表し⁽²⁵⁾、重点課題の1つとしてシーケンシングの高度化を挙げた。それに基づき、ゲノムを1人当たり1,000ドルで解読することを目指すプロジェクトを開始し、3大シーケンシングセンターとしてブロード研究所(Broad Institute)、ワシントン大学(Washington University)、ベイラー医科大学(Baylor College of Medicine)への資金援助を継続した。これらの取組の成果が次世代シーケンサーの実用化に貢献している。なお、次世代シーケンサーは、疾患の原因の解明、個別化医療など多くの面に影響を与えた。最近では、ナノポア技術⁽²⁶⁾により更に大幅なスピードアップが予測されている。

また、単にDNA配列のシーケンシングだけでなく、エピジェネティックな情報の検出も行えるなど基盤技術の開発は多様化が進んでいる。他のオミックス関連技術と相まって、従来に比べて短時間に大量のデータ(ビッグデータ)が生成されるようになった。その際には、バイオインフォマティクス⁽²⁷⁾の高度化により、大量のデータに生体システムの観点から意味づけを行い⁽²⁸⁾、疾患の原因の解明や創薬のターゲットの同定などに応用する技術が必要となる。このような「データ駆動型」⁽²⁹⁾の研究開発のスタイルに対応することが今後の課題の1つである。

以上のような生命の構成要素や機能に関する理解の深まりを受けて、創薬や医療への応用も様々な面で進展が見られた。例えば、創薬の分野では、薬の分子のターゲットとなるタンパク質を同定して、そのタンパク質の立体構造を基に薬の分子構造を合理的に設計⁽³⁰⁾することが可能となった。このようにして作られた薬を分子標的薬と呼ぶ。分子標的薬の代表的なものとしては、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia: CML)の治療薬イマチニブが挙げられる。CMLは、異常なタンパク質(BCR-ABL)が生じ、細胞増殖が止まらなくなることが原因であると判明し、このBCR-ABLに結合してその機能を阻害する薬としてイマチニブが設計されたのである。この薬により、CMLは完全寛解⁽³¹⁾が可能な疾患となった⁽³²⁾。

立体構造を決定することができる。日本では理化学研究所のSPRING-8が代表的である。

- (24) タンパク質などの生体分子の3次元的な構造を、試料を低温で凍結させて電子顕微鏡で得る実験手法のこと。分解能が向上し、創薬における低分子化合物の設計等にも使用可能になってきている。従来、分解能の高いタンパク質の構造を得るために必要とされた結晶化の工程が不要になるため(結晶化は困難な場合が多い)、幅広い応用が期待されている。Werner Kühlbrandt, “The Resolution Revolution,” *Science*, vol.343 Issue 6178, 2014.3, pp.1443-1444.
- (25) Elias Zerhouni, “The NIH Roadmap,” *Science*, vol.302 Issue 5642, October 2003, pp.63-72.
- (26) ナノオーダーのポア(孔)に1分子のDNAを通して塩基の種類を判別するもの。従来必要であったDNA増幅過程が不要になり、高速処理が可能となる。
- (27) ライフサイエンス研究で得られるデータから、有用な知見を得るための情報技術。
- (28) 生命をシステムの観点から全体的にとらえる研究をシステム・バイオロジーという。
- (29) OECD, “Data-driven Innovation for Growth and Well-being,” October 2014. <<http://www.oecd.org/sti/inno/data-driven-innovation-interim-synthesis.pdf>>
- (30) タンパク質の3次元的な構造情報をもとに、タンパク質に強く結合するように薬の構造を決定する手法を合理的薬物設計(Rational Drug Design)という。
- (31) 完全寛解とは、がんが消失し、検査では検出できなくなった状態のことをいう。国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」<http://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/kanzenkankai.html>
- (32) 慢性骨髄性白血病の場合は、イマチニブによる治療開始から5年で、87%の患者がBCR-ABLを含む

表2 近年のライフサイエンス研究における主な発見や画期的な基盤技術開発の例

年	名称	概要
2003	ヒトゲノム計画終了	1990年に開始されたヒトゲノムの配列（全体で約30億塩基対）を解読する国際プロジェクト。2003年に解読が終了した。
2006	iPS細胞	様々な細胞に分化することのできる人工多能性幹細胞の一種。受精卵から作成する多能性幹細胞であるES細胞と違い、体細胞から作成するため、受精卵を使用することによる倫理的問題を回避できる。分化させた細胞を再生医療へ応用することが期待される。
2007	次世代シーケンサー	DNAの塩基配列の解読を行うシーケンサーで、ヒトゲノム計画の頃に比べると100倍程度以上高速になったもの。
2012	ゲノム編集（CRISPR/Cas9）	ゲノム上の特定部位の削除、別の配列の挿入、又は別の配列での置換を行う技術。2012年に発表されたCRISPR/Cas9を使用する方法はゲノムの編集が従来に比べ格段に容易となったため、研究開発での利用、医療、創薬等への幅広い応用が期待されている。

（出典）各種資料を基にみずほ情報総研作成。

また、個々の患者の病態をゲノム情報等により分類し、最適な治療を選択する個別化医療が可能になっている。例えば、乳がんの中には、HER2というタンパク質が過剰に発現しているタイプが一定の割合で存在する。そこで、このタイプの乳がん患者を選別し、HER2を抑制する薬を投与することで、平均生存期間を延ばすことが可能となっている。

IV ライフサイエンスの研究開発と医療・創薬の関係

前述したように、生体のシステムはいくつかの階層における要素が相互作用しながら全体としてネットワークを形成し、恒常性を維持している。このシステムが、部分的に機能が低下又は消失した状態、あるいは反対に亢進し、通常許容される範囲を超えてしまった状態が、疾患の症状や臨床上の所見として発現すると理解されている。

したがって、医療・創薬への応用へ向けての手順は、第1に生体システムの複数階層からなるネットワークが健康な状態においてどのように成立しているかを解明すること、第2に、疾患のある状態では生体システムがどう異なっているかを理解すること、第3に、異常状態にある生体システムを元に戻すための薬の研究開発やその他の治療方法の解明、あるいは診断のための手段を研究開発することとなる。

疾患の病理が明らかになれば、その機能不全の鍵となっているタンパク質を同定し、そのタンパク質をターゲットとする創薬の戦略が仮説として立てられることになる。ターゲットとするタンパク質を決定した後の医薬品の開発プロセスは、候補化合物の探索、前臨床試験（動物を用いた薬物動態試験、毒性試験など）、フェーズⅠからフェーズⅢまでの臨床試験⁽³³⁾へと進み、それを経て承認に至る（第Ⅲ部4章参照）。しかし、前臨床試験に入った

細胞が見られなくなる状態である「細胞遺伝学的完全寛解」に至った。「ノバルティスファーマのグリベック 慢性骨髄性白血病治療の新たなスタンダードのポジションを確立」2006.6. <<http://www.novartis.co.jp/news/2006/pr20060606.html>>

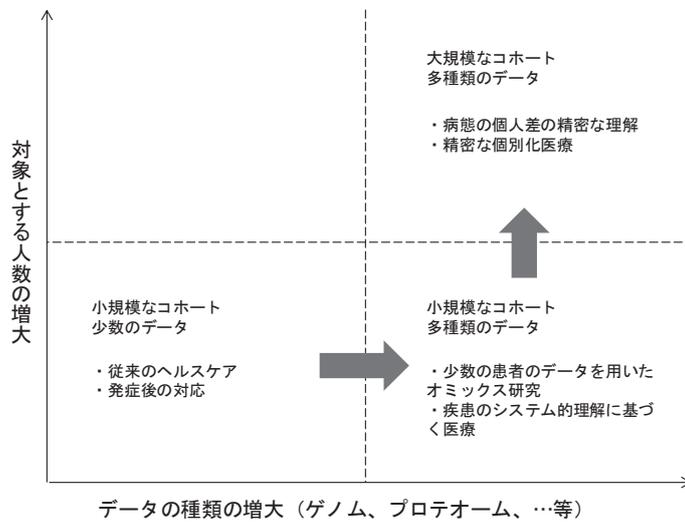
(33) 人を対象として治療方法の安全性や有効性を確認する試験のこと。特に保険適用を目的として行われる臨床試験のことを治験ともいう。

化合物のうち、上市にまで至る成功率は約8分の1であり⁽³⁴⁾、各段階で脱落する候補の存在が最終的な成功率を押し下げ、その結果医薬品の研究開発費を押し上げる一因となっている。

V ライフサイエンスの研究開発の医療・創薬に対する影響

オミックス関連技術や各種検査技術・診断技術の進展により生成されるデータの多様化と、最近のシーケンサーをはじめとするオミックス情報の取得速度の劇的な向上という2つの量的な変化は、今後の医療を質的に大きく変革していく可能性を秘めている(図4)。

図4 最近のライフサイエンスにおける2つの量的変化



(注) 矢印は技術の進展による量的変化の方向性を示す。

(出典) Mauricio Flores et al., “P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society,” *Personalized Medicine*, vol.10 no.6, 2013.8, p.571.
 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204402/>>を基にみずほ情報総研作成。

オミックスの技術の発展により、患者の状態を従来よりも多面的に評価できるようになった。特に、患者の状態について表1に示した生体を構成する各階層ごとに得られる情報を、生体システムの平常時と比較して分析することで、疾患の状態を多面的かつ統合的に理解できるようになった。これにより、表面的には同一の症状を呈している患者であっても、内的な原因は別である場合に、その相違点を識別し、個々の患者に対して適切な治療が行えるようになってきている(図4の右下)。

さらに、シーケンサーの大幅な性能の向上により、ヒトゲノム計画の時代に比べ1万分の1以下のコストでゲノムが解読でき、これにより患者個人のゲノム情報に基づいた診断、治療が可能になった。臨床の現場で個々の患者のゲノム配列を解読する臨床シーケンシング (clinical sequencing) から得られる情報と、健康な人を含む集団のゲノム情報等を併せて収集することにより、疾患の原因に関する研究の高精度化、治療の高精度化

(34) 日本製薬工業協会調査部・医薬産業政策研究所企画編集『DATA BOOK 2015』日本製薬工業協会、2015, p.36. <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/pdf/databook2015_jpn.pdf>

も実現する（図4の右上）。

例えば、がんについては、同じ臓器に生じたがん種であってもゲノム変異のタイプが複数あり、治療薬を開発する場合に、特定の患者がどのタイプの変異を持っているか確認して治療することが可能となってきた。

また、大規模な集団のゲノム情報から、多因子遺伝性疾患⁽³⁵⁾の関連遺伝子を同定する試みも進められている⁽³⁶⁾。従来からあったゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) (第III部9章参照) で見つかる疾患関連遺伝子は、疾患への寄与はあまり高くないものが多く、直接的な治療戦略には結び付きにくいという問題があった⁽³⁷⁾。GWASでは、比較的集団内での頻度が高い DNA の変異 (SNP⁽³⁸⁾) を形質・疾患との関連性を計る印として用いていたためと考えられるようになってきている。大規模な集団のゲノム情報が取得できるようになれば、より頻度の低い DNA の変異の中から、疾患への寄与度が高いものが見つかる可能性があり (common disease-rare variant 仮説)、多くの疾患で研究が進められようとしている。

これらの技術的発展を、医療において多面的に展開するには、患者あるいは健康な人にとって、ゲノム情報等の取得、臨床試験への参加に抵抗がなくなるような環境整備が欠かせない。具体的には、コホート研究の充実、バイオバンクの拡充や制度の整備、患者に対する臨床試験に関する詳細な情報提供、臨床試験に参加する医師・医療機関へのインセンティブの付与、ゲノムを含む個人情報情報を安全に保管するための IT 環境や制度の整備、ゲノムを含む様々な臨床情報の実験データの誤りをどのように低減し、データの信頼性や再現性を保証するかに関する基準の設定、倫理的問題への対処など、基礎研究から臨床、実用化までのそれぞれの段階において制度設計が必要となる。

また、診断や治療だけでなく、技術の進化は予防にも影響を与えつつある。特に慢性疾患の場合、発症する前から疾患の原因となる事象が蓄積している場合があることが判明しており、その状態を事前に診断できれば発症前から生活習慣の改善等の対処をすることが可能となる（「コラム：先制医療」参照）。

以上のような事柄に対応するため、各国でも各種の施策が講じられている。米国オバマ大統領は、2015年1月の一般教書演説において、精密医療イニシアティブ (PMI) を開始することを表明した。PMIではがん患者に関して、シーケンサーから得られるゲノム情報を含むオミックス情報を蓄積し、患者のサブグループを同定することによって治療戦略に活用しようとしている。従来は1つの疾患と認識されていたものが、オミックス情報からはいくつかのサブグループで構成されていることが判明する事例が増えると考えられている。また、PMIでは、100万人規模のボランティアを集め、各種の疾患の発症リスクの環境要因、遺伝要因の同定、治療の有効性と安全性の決定要因の同定、生活習慣病のバイオマーカーの発見、モバイル機器を活用した健康と環境の相関関係の研究、劣性の機能喪

(35) 多くの疾患は、その原因となる遺伝子が単一ではなく、多くの遺伝子が遺伝的素因として関わっている。

(36) 安田和基「遺伝素因—GWASの成果とその先の展望—」『実験医学』vol.33 no.7 (増刊), 2015.4, p.22.

(37) 例えば、統合失調症の一卵性双生児での発症の一致率は50%程度あり、比較的高い遺伝性を示す。しかし、その高い遺伝性を説明できる原因遺伝子はまだ同定されていない。

(38) ヒト集団の中で1%以上の割合で見られる変異を遺伝子多型と呼ぶ。また遺伝子多型のうち、塩基1つが別の塩基に置き換わっているものを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, 以下 SNP と略記して「スニップ」と読む) と呼ぶ。

失型変異⁽³⁹⁾の健康への影響、病態に関する新しい知見に基づく疾患の分類と疾患同士の関係性の同定等を行うことを目指したコホート研究を開始するとしている⁽⁴⁰⁾。また、英国においても、2013年に希少疾患の患者とがん患者に関して、10万人のゲノム配列を集め、診断の改善、個別化医療の研究開発を行うプロジェクトが開始されている(第II部2章、3章、第III部9章参照)。

我が国においても、東北メディカル・メガバンク機構において平成27年11月時点で約9万人規模(約5万人の地域住民コホートと約4万人の3世代コホート)(第II部1章参照)、日本多施設共同コホート研究(J-MICC)において10万人以上⁽⁴¹⁾の人数が登録されている。また、国立がん研究センター、国立循環器病研究センター等による「大規模多目的コホート研究」(JPHC Study)が行われている。

最近のライフサイエンスの研究開発の成果を採り入れた医療を実現していくためには、患者個人のゲノム情報やオミックス情報、検査データの情報が必要となるため、患者の積極的な参加が医療の進展に欠かせない要素となっている。米国や欧州では、患者の権利擁護や政策提言(アドボカシー)を行うための団体があり、疾患別に運営されている。また、米国国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)にも患者のアドボカシーを支援するためのOffice of Advocacy RelationsやNCI Council of Research Advocates(NCRA)などがあり、優先すべき課題設定などへのがん患者の参画、研究者からの情報提供が進んでいる。英国では、「患者代表が臨床試験に参画することにより国民の臨床試験参加率が上昇するという効果」が明らかになっている。⁽⁴²⁾

VI 今後の課題とまとめ

今日、ヒトゲノム計画以降、世界的に継続されてきた研究開発を、いよいよ種々の疾患の治療、さらには予防に結びつけることのできる時代が目前に迫っている。そのためには、引き続き疾患メカニズムの解明、創薬を含む治療技術の開発、実用化へ向けた臨床試験の推進が必要とされるだけでなく、以下に示す課題を克服していくことが求められる。

第1に、今後の医療においては、疾患が発症した後に病院で治療を受けるのではなく、発症前における診断と、予防のための早期対処が重要となる。このことは、健康増進のためだけではなく、高齢化に起因する医療費の増大を低減するためにも欠かせない。これを実現する上では、健康診断への健康保険の適用等、予防行為へのインセンティブの在り方が検討課題となる。

第2に、疾患の研究において、患者のゲノム情報等と疾患の症状を結びつける必要性が

(39) 遺伝子の機能を喪失してしまう変異を機能喪失型変異という。その変異が劣性である場合、深刻な症状は現れない。しかし、さほど深刻でない症状には関与している可能性がある。

(40) Francis Sellers Collins and Harold Varmus, "A New Initiative on Precision Medicine," *The New England Journal of Medicine*, vol.372 no.9, February 26, 2015, pp.793-795; "The Precision Medicine Initiative Cohort Program: Building a Research Foundation for 21st Century Medicine", Precision Medicine Initiative Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH, 2015.9.17, pp.14-18. <<http://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/pmi/pmi-working-group-report-20150917-2.pdf>>

(41) 「JMICC STUDY (日本多施設共同コホート研究)」 <<http://www.jmicc.com/>>

(42) 「がん研究に係るプログラムの今後の在り方に関する検討会報告書」2015.7, p.32. 厚生労働省ウェブサイト <<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkoujoushinka/0000098629.pdf>>

高まっており、患者の早い段階からの積極的な参加が鍵を握ると考えられる。患者に不安を与えないよう、ゲノム情報を含む個人情報保護の面で十分な対策が必要である。ただし、制限の仕方によっては、医療の研究において真に求められる行為まで阻害されることになりかねないため、これらの双方の要求を満たすための慎重な制度設計がなされなければならない。また、長期にわたる慢性疾患への対応や予防の重要性を考えると、医療 ID（個人ごとに固定した ID）による追跡とデータの蓄積が欠かせない。医療 ID のもたらす医療の進展に対する様々なメリットに関して十全な国民の理解を得つつ、個人情報保護に関して安全性を期すのはもちろんのこと、利用目的に応じたデータ参照の範囲の限定や匿名化の最新技術の採用など、万が一の漏えいの場合にも被害の可能性を極小にすることにより、医療の進展と個人情報保護の双方を両立させる制度設計が求められる。

第 3 に、生命倫理や安全性に関わる問題への対処が必須となる。幹細胞研究では、受精卵を用いずに幹細胞を作成できる iPS 細胞によって、生命に関わる倫理的問題を回避することが可能となった一方、2015 年 5 月にゲノム編集技術を用いて中国の研究チームがヒトの受精卵のゲノムを改変したという論文を発表し、世界的に議論の的となっている⁽⁴³⁾。2015 年 12 月には、ゲノム編集に関する国際会議において「基礎及び前臨床研究は明らかに必要で、続行すべきであり、法的、倫理的なルールと監視が必要である」「もし初期のヒト胚および生殖細胞にゲノム編集を施した場合、それらの細胞を妊娠に用いてはならない」との声明が出された⁽⁴⁴⁾。これらの国際的な議論を踏まえ、我が国における対応を検討する必要がある一方で、体細胞への操作や、ヒト以外の受精卵への操作等へ過度の規制をしてしまうと基礎研究の進展を阻害することにもつながるため、研究目的に応じた規制、監視の在り方を設計することが肝要である。

最後に、研究開発の成果を医療へ結び付ける実用化の部分では、医薬品産業、医療機器産業が健全に存在することが必要である。特に、医薬品や医療機器の開発は、研究開発のリスクが高いため、製薬会社、医療機器メーカーだけでなく、大学、研究機関、ベンチャー企業等、基礎研究から製品化までの各々の段階を担う主体が連携することが重要である。また、基盤の技術など成果を共有できる技術の研究開発については、国として積極的に推進することが求められる。

世界でも先進的な我が国の長寿社会は、単なる人口動態の結果ではなく、これまでのライフサイエンス研究の成果が反映され、医療の質が向上し続けている証しでもある。今後も新たなライフサイエンスの研究開発成果をいち早く医療の現場へ結び付け、予防のための検診等を制度的に含めた医療へと変革することにより、日本発の新たな治療法を世界的に展開していくことが望まれる。

みずほ情報総研株式会社 サイエンスソリューション部 シニアマネジャー

いながき ゆういちろう
稲垣 祐一郎

(43) Puping Lian et al., “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triprounuclear zygotes,” *Protein & Cell*, vol.6 Issue 5, May 2015, pp.363-372. <<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs13238-015-0153-5.pdf>>

(44) 「ヒトゲノム編集国際会議声明の仮訳（抜粋）」（内閣府生命倫理専門調査会第 93 回配布資料 4）2015.12.15. 内閣府ウェブサイト <<http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/life/haihu93/shiryu4.pdf>>; “On Human Gene Editing: International Summit Statement,” 2015.12.3. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Website <<http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>>

コラム：先制医療—病気に対処する医療から病気を迎え撃つ医療へ—

京都大学名誉教授 井村裕夫

我が国は、医療の発達により、高齢化に関して世界の中でも先頭を走っている。このこと自体は誇るべきことであるが、一方、認知症その他の慢性疾患の患者も一層増大すると予想されており、慢性疾患への対処は今後の医療にとって大きな課題の1つとなっている。認知症、糖尿病、高血圧等の慢性疾患においては、ある時点で急に病状が進展し発症するわけではなく、発症以前から疾患の要因が徐々に積み重なり、閾値を越えた時点で発症しているものと考えられる。このように事前に体内に生じている疾患の兆候を示すデータ、いわゆるバイオマーカーを臨床で得られる各種の検査データなどから見つけることができれば、発症前に診断し、ひいては予防につながる事が可能となる。このような新しい医療の概念は、発症前に先制的に対処するという意味で「先制医療」と呼ばれている。

従来の予防医学は、1948年から米国のフラミンガムで開始された心疾患を対象とする疫学的研究(フラミンガム研究)を嚆矢としている。フラミンガム研究では、心疾患の危険因子として、高血圧、高コレステロール血症、心臓肥大、喫煙などがあることが明らかにされた。この研究以来最近までの長い間、予防医学はフラミンガム研究のような集団を対象とした疾患と原因の相関関係の抽出と、集団的な予防行為への応用についての学問であった。

しかし、最近の遺伝子シーケンサーの速度向上や、検査技術の進歩を受けて、患者個人のゲノム情報や検査データを基にして、発症する前に疾患の兆候を検出するなど、個人レベルでの予防を行うことが可能になりつつある。例えば、アルツハイマー病では、アポリポ蛋白Eというタンパク質に関し、3種類ある中で特定の1種類(ε4)を持っている人に発症の確率が高いことが分かっている。アルツハイマー病のほかにも、パーキンソン病、糖尿病、がんなど、慢性的に進行する疾患は全て潜在的に進行するので先制医療の対象となり得る。

また、最近では、胎生期の環境によって既に将来の慢性疾患の基となる状態が始まるとする発達プログラミング仮説(developmental origins of health and diseases: DOHaD)が注目されている。このような考え方の基礎になる事実は、実はかなり古くから知られており、有名な例としては、第二次世界大戦当時のオランダで生まれた人々に対する研究例がある。第二次世界大戦末期、オランダではナチス・ドイツにより食糧の補給路が遮断され、1日の摂取カロリーが約600キロカロリーという飢餓状態となった。この時期に生まれた人々に対する追跡調査では、統合失調症、心筋梗塞、糖尿病等の発症例が多いことが明らかとなっている。この現象は、胎生期の低栄養状態により、胎児側において、出生後も低栄養状態が続く可能性が高いことに対する適応として、エピジェネティックな変化により遺伝子の発現が調整されていることによると解釈されている。⁽⁴⁵⁾

このように、慢性疾患の発症には遺伝的要因と環境要因が複雑に関与する⁽⁴⁶⁾。多くの患者、健康な人も含めて個人のゲノム情報、オミックス情報、検査データ等の収集と解析により、疾患の兆候を早期にとらえるためのバイオマーカーの研究開発が推進されている。

必要とされるのはバイオマーカーの研究開発だけではない。今までの医療制度は、既に発症した患者に対し医療を行うことを前提に成り立っている部分が多いが、今後は慢性疾患の増大に備えて、医療の概念を予防を前提として変革していく必要がある。そのためには、患者だけでなく、発症前の人々も先制医療に必要とされる検診や予防活動に参加する意識を持つことが求められるだろう。

(執筆 みずほ情報総研株式会社)

(45) 科学技術振興機構研究開発戦略センター『胎児期—乳幼児期(小児期含む)に着目した先制医療の精緻化—』(科学技術未来戦略ワークショップ報告書), 2014. <<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2013/WR/CRDS-FY2013-WR-14.pdf>>

(46) 我が国では「生活習慣病」という用語が使用されることがあるが、この用語は環境要因のみを強調しており、医学的に正確な用語ではない。世界的には非感染性疾患(noncommunicable diseases: NCD)という広い概念が使用されている。