

個別化先制医療への挑戦

村上由希 京都大学大学院医学研究科 特定研究員

従来の予防医学は、生活習慣の改善など主に経験的事実を根拠として、すべての人を対象に展開されてきた。しかし、平均値や統計数値に基づいた生活改善アドバイスは、個々人の健康状態を正確に反映しているとは言い難く、実際に疾患予備状態の人が食事や予防的治療薬の重要性を無視する事例も少なくない。このような問題は、個々人の体質に焦点を合わせたパーソナル・ヘルス・レコード (Personal Health Record : PHR) の構築が我が国において、他の先進諸国と比較して非常に遅れていることが原因の一つである。

一方、近年、予防医学に代わる医療の新しい考え方として、「先制医療」が提唱されている。疾患の発症予測あるいは発症前診断を行い、病気の症状が認められる前の適切な時期に治療介入し、その発症および重症化を防止もしくは遅延させるという新しい医療概念である。本稿では、個別化先制医療の実現に向けての取り組みについて、我が国における課題と今後の展開を考える。

予防医学と先制医療

早期一次予防とは、疾病の発生そのものを予防することが主な概念である。適正な食事の摂取、適度な運動により健康的な生活習慣づくりを行い、生活習慣病などを予防することが一次予防となる。これに対して、二次予防とは早期発見・早期治療がターゲットである。つまり、疾病を早期に発見し、進行度が低いうちに早期治療することを指す。

これまで、どちらの予防も重要であるとされてきたが、近年の生活習慣病の罹患率の著しい増加により、一次予防の必要性がより強調されるようになっていく。現行の臨床検査は、早期二次予防にあたる疾患のスクリー

ニングにはとても有用であるが、脂質関係の項目の一部の検査を除いて、早期一次予防を対象とした不健康度の検査には有用であるとは言い難い。つまり、現在の臨床検査法では、不健康度を予測するための確実な生体指標、すなわちバイオマーカーがほとんどない。

一方、京都大学の松田文彦らによる「ながはま0次コホート研究」¹⁾では、ゲノムオミックス解析を利用した0次予防という概念を基本としている。「0次予防」とは、遺伝子の情報からどのような疾病にかかりやすい体質であるかを知り、一人ひとりの体質に合わせて、効果的に生活習慣などの改善を行い、病気の予防を推進するという考え方である。

先制医療とは、たんなる予防医療ではなく、疾病が発症するよりもずっと早い時期に高い精度で発症を予測する、あるいは正確な発症前診断を行うことで、重篤な疾病症状が起こる前の適切な時期に治療を予見的に介入させ、発症を防止するという考え方である。したがって、先制医療実現の鍵となるのは、個々人のレベルでの各種疾患の診断に有効なバイオマーカーの探索と開発、さらに先制医療の基盤となる診断において、治療薬の効果や副作用の個人差を検査により予測することで、最適な治療方法の選択を補助するコンパニオン診断²⁾(Companion Diagnostics)である。

コンパニオン診断と疾患バイオマーカー

コンパニオン診断とは、使用する治療薬にもっとも効果があると予想される患者を選択し、最適な投与量で治療するための検査である。さらに標的分子の発現や遺伝子変異の有無、薬物代謝酵素の遺伝子多型などを調べ、薬剤の有効性や副作用を予測する診断を意味する。

コンパニオン診断の実現に重要なのは、疾患に関連したバイオマーカーである。バイオマーカーとは、血清や尿などの体液および組織に含まれる生体由来の物質で、生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標となるものであり、遺伝子、タンパク質、ペプチド、イメージング(CT、PET、MRIなど)などあらゆる生体指標が含まれる³⁾。コンパニオン診断において、これらのバイオマーカーの量を測定することで、疾病の診断や効率的な治療法の選択、さらには個人に合わせた個別化医療が可能となる。

個別化医療は、2003年の国際ヒトゲノム計画の完了に続くポストゲノム時代の医療のあり方を変えると期待されたが、期待されたほどの進展はし

ていない。その要因として、①各製薬企業がブロックバスター・ドラッグ (blockbuster drug) の開発という旧来のビジネスモデルを変更できないこと (製薬企業のビジネスモデル)、②遺伝子解析技術の実際の診療における有用性 (Technology lag)、③多くの疾患が遺伝子の変異や多型以外の発症や病態に関連したバイオマーカーを持っていること (生物学)、などが指摘されている⁴⁾⁵⁾。

パーソナル・ヘルス・レコード (PHR) システム

PHRシステムとは、「個人が自らの生活の質 (Quality of Life : QOL) の維持や向上を目的として、個人が自らの健康情報を収集・保存・活用する仕組み」である。PHR (あるいはElectronic Health Record : EHR と呼ばれる) とは、「国民一人ひとりが自らの健康・医療情報を『生涯を通じて』把握・管理でき、健康管理、疾病予防あるいは疾病管理に活用できる生涯型健康医療電子記録」である⁷⁾。

これは、各病院や診療所が作成する診療電子記録 (電子カルテ) とは異なり、それらの診療情報を集約し、必要な健康情報も加えて、継続的に蓄積し、全国的な規模の情報ネットワークを通して、活用できるようにした電子化記録である。

PHR政策は、医療コストの抑制、医療の質の向上・透明化といったさまざまな医療問題を解決する。諸外国では2000年頃から、その重要性が認識され、欧米、アジア、オセアニアの国も含めて世界の多くの国でPHR政策が推進され、公的なPHRシステムが構築されている。しかし、日本にはまだ標準化されたPHRがなく、医療情報を含めた個人の健康に関するさまざまな健康情報は、各施設やサービスごとにバラバラに存在している。現在、情報提供の目的で一部の地域医療ネットワークが構築され、民間のサービス業者によるPHRシステムへの取り組みがなされているが、個人や医療機関、さらに大学や研究機関で十分に活用できるような一元化されたPHRシステムが構築されているとは言い難い。

日本におけるPHRシステムの構築が遅れている原因として、個人情報保護やプライバシー保護に関する関係法規の整備が遅れていること、さらに地域医療の崩壊が挙げられる。個人情報保護のあり方については、パーソナルデータに関する討論会や各省庁のワーキング・グループなどで議論されて

おり、2014年度中には法改正の内容を取りまとめるべく動いている。地域医療の崩壊は2004年頃から顕著になり、特に地方の公的病院において産科、小児科などの閉科や病院自体の閉院、救急医療の破綻などが続いたが、長く続いた医療費抑制政策が2010年に破棄され、現在は少しずつ回復しつつある。

バイオリソース・バンク

多くの高頻度の疾患(がん、心血管病等の生活習慣病、認知症など: common disease)の成因・病態は極めて複雑であり、その解明・克服のためには多面的かつ統合的な研究アプローチが必要とされる。また、難病(その多くは稀少疾患: rare disease)の有効な治療法開発にも、実態調査、基盤研究から臨床への展開研究が必要である。

従来から、ヒトの生体由来試料(バイオリソース)が疫学研究をはじめとするさまざまな研究で収集保管され、それを活用することで最先端研究を推進しようという動きはあった。特に近年、ゲノム医学や再生医療分野の技術革新が進むにつれて、バイオリソースのバンク化の重要性が認識され、各国が精力的に「バイオバンク」構築に取り組んでいる。

日本でのバイオバンクの取り組みでは、東京大学医科学研究所を中心にした国家プロジェクトとして、バイオバンクジャパンがある。また、ナショナルセンターを中心としたバイオバンク・ネットワークが稼働しつつある。⁹⁾しかし、これらのバイオリソース・バンク事業は、いずれも医療機関受診者を対象としており、健常から疾患までを含めた個人の追跡はできない。

一方、京都大学・齋藤邦明らは、健康科学リソースセンター(Resource Center for Health Science: RECHS)と協業して、高品質なバイオリソースを健常状態から歴年的に収集・保管し、標準化されたPHRデータベースの構築を目指している。¹⁰⁾PHR構築のために個々人の臨床検査結果や、食事やストレス調査などの歴年的な電子情報をもとにデータベースに蓄積し、品質の保証された血液などのバイオリソースとともに一元管理している。次項で、収集された医療データから、将来、どのような展望が期待されるのかを紹介する。

プロファイル解析による疾患の診断

メタボローム解析(メタボロミクス)は、オミックス解析の一分野であり、2000年頃から注目され始めた比較的新しい研究分野である。メタボローム

解析では、内因性の低分子化合物、つまり代謝物 (metabolite) を対象としている。細胞内または生体内の代謝産物を網羅的に解析するメタボローム技術は、医薬品だけでなく、食品・環境などさまざまな分野で応用されている。

メタボローム解析がほかのオミックス解析と比較して有利な点として、対象となる代謝物を限定することができることが挙げられる。低分子代謝物には種差が少なく、さらにゲノムレベルでは表現型に反映されないこともあるが、代謝物の場合は最終表現型なので病態に関連した分子が見つかりやすいことなどがあげられる。すでに神戸大学の吉田優らは、メタボローム解析によって、大腸がんや膵臓がんなどの早期発見がこれまでのバイオマーカーと比較して有意に感度特異的であることを報告している¹¹⁾。また、生活習慣病の一つである糖尿病においても、T.J.Wang らが、血中のアミノ酸濃度をメタボローム解析によりプロファイリングした結果、アミノ酸濃度の上昇と糖尿病発症リスクが関係していることを報告している¹²⁾。

このようにメタボローム解析に限らず、数多くの検査データをプロファイリングし、データマイニングの手法によって解析することで、検査結果の背後に隠れている疾患に関連した生体反応を捉えることが期待される。

個々人に合わせた異常検知

現在、検査の基準範囲 (RI) は、基準個体 (健常者から一定の除外基準を設けて抽出した真の健常人) の測定値の95%信頼区間として、統計的に設定されている。しかしながら、平均値や統計数値は、食事や生活習慣など個人の特性を反映しているとは言い難い。全体を平均した値ではなく、個人の特性を反映した基準値をもちいることができれば、疾患スクリーニングの感度や特異性を上げることができる可能性がある。

さらに、PHRの普及によって、個人の健康情報を歴年的に蓄積することができれば、機械学習による異常検知技術などを応用して、年間1回だけの健康診断ではなく、その人の歴年的健康情報からはるかに精度よく個人特性を予測し、疾患リスクを早期に検出することが可能になるかもしれない。また、複数の検査項目をプロファイリング解析することによって、外因的影響を排除し、検査値の変化量を新たな疾患マーカーとすることが可能になるかもしれない。

今後の展望

検査項目を増やせば疾患リスクの検出精度が上がるのは当然であるが、大量の検査結果をもちいて検出精度を上げて、コストが増えるばかりで意味がない。将来的に先制医療が目指すところは、血液1滴から健康状態が把握でき、あらゆる疾患のリスクが予測できるものである。

そのためには、遺伝子情報だけでなく、遺伝子機能の変化を捉えたエピゲノム、さらに表現型の解析までを融合させたオミックス解析が、今後の先制医療の発展において重要な鍵となる。現在、産・官・学が一体となり、さまざまな国家プロジェクトが発動しており、今後の展開が大きく期待される。

参考文献

- 1) 松田文彦, JSTバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)「基盤技術開発プログラム」および「統合化推進プログラム」キックオフ・ミーティング, 2011年
- 2) Papadopoulos N, Kinzler, KW, Vogelstein B, The role of companion diagnostics in the development and use of mutation-targeted cancer therapies, *Nat Biotechnol*, 24, pp.985-995, 2006.
- 3) Biomarkers Definitions Working Group, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework, *Clin Pharmacol Ther*, 69(3), pp.89-95, 2001.
- 4) Editorial. What happened to personalized medicine?, *Nat Biotechnol*, 30,1, 2012.
- 5) 登勉 著「コンパニオン診断: 個別化医療における意義と将来展望」、Gout and Nucleic Acid Metabolism 36(2), pp.79-85, 2012.
- 6) 経済産業省(日本版PHRを活用した新たな健康サービス研究会)『個人が健康情報を管理・活用する時代に向けて』, 2008年
- 7) 田中博 著「日本版EHR(Electronic Health Record)の実現に向けて」、情報管理 第54巻第9号、521-532頁、2011年
- 8) バイオバンク・ジャパン <http://biobankjp.org/index.html>
- 9) ナショナルセンターバイオバンクネットワーク <http://www.ncbiobank.org/outline.html>
- 10) 松尾雄志ほか 著「バイオリソースの有効活用: RECHSにおける仕組みづくりの重要性」、臨床病理 第59巻第12号、1124-1130頁、2011年
- 11) Nishiumi S, Kobayashi T, Ikeda A, Yoshie T, Kibi M, Izumi Y, Okuno T, Hayashi N, Kawano S, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M., A Novel Serum Metabolomics-Based Diagnostic Approach for Colorectal Cancer, *PLoS ONE*. 7(7), e39545, 2012.
- 12) Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, O'Donnell CJ, Carr SA, Mootha VK, Florez JC, Souza A, Melander O, Clish CB, Gerszten RE, Metabolite profiles and the risk of developing diabetes, *Nat Med*, 17(4), 448-453, 2011.