発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K, Ishihara T, Sugizaki T, Kobayashi D, Yamashita Y, Tahara K, Yamakawa N, Iijima K, Mogushi K, Tanaka H, Sato K, Suzuki H, Mizushima T	Mepenzolate bromide displays beneficial effects in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease	Nature Communications	4:2686		2013
Mogushi K, Tanaka H	PathAct: a novel method for pathway analysis using gene expression profiles	Bioinformation	9(8)	394-400	2013
Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J.	A Map of Alzheimer's Disease-Signaling Pathways: A Hope for Drug Target Discovery	Clinical Pharmacology & Therapeutics	93(5)	399-401	2013
Muramatsu S., Tanaka S., Mogushi K., Adikrisna R., Aihara A., Ban D., Ochiai T., Irie T., Kudo A., Nakamura N., Nakayama K., Tanaka H., Yamaoka S., Arii S	Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma enlightened in vivo significance of tumor-host interaction and clinical implication	Hepatology,	58(1)	218-228	2013
Takahashi M., Obayashi M., Ishiguro T., Sato N., Niimi Y., Ozaki K., Mogushi K., Mahmut Y., Tanaka H., Tsuruta F., Dolmetsch R., Yamada M., Takahashi H., Kato T., Mori O., Eishi Y., Mizusawa H., Ishikawa K.	Cytoplasmic Location of alpha1A Voltage-Gated Calcium Channel C-Terminal Fragment (Cav2.1-CTF) Aggregate Is Sufficient to Cause Cell Death	PLoS One	8(3)	e50121	2013
Rotkrua P., Shimada S., Mogushi K., Akiyama Y., Tanaka H., Yuasa Y.	Circulating microRNAs as biomarkers for early detection of diffuse-type gastric cancer using a mouse model	British Journal of Cancer	108(4)	932-940	2013
Sato K., Tanaka S., Mitsunori Y., Mogushi K., Yasen M., Aihara A., Ban D., Ochiai T., Irie T., Kudo A., Nakamura N., Tanaka H., Arii S.	Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography for vascular imaging of hepatocellular carcinoma; clinical and biological significance	Hepatology	57(4)	1436 - 1447	2013
Mayinuer A., Yasen M., Mogushi K., Obulhasim G., Xieraili M., Aihara A., Tanaka S., Mizushima H., Tanaka H., Arii S.	Upregulation of Protein Tyrosine Phosphatase type IVA member 3 (PTP4A3/PRL-3) Associated with tumor differentiation and a poor prognosis in human hepatocellular carcinoma	Annals of Surgical Oncology	20	305-317	2013
Sumino J., Uzawa N., Okada N., Miyaguchi K., Mogushi K., Takahashi KI., Sato H., Michikawa C., Nakata Y., Tanaka H., Amagasa T.	Gene expression changes in initiation and progression of oral squamous cell carcinomas revealed by laser microdissection and oligonucleotide microarray analysis	International Journal of Cancer	132(3)	540-548	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kikuchi A., Ishikawa T., Mogushi K., Ishiguro M., Iida S., Mizushima H., Uetake H., Tanaka H., Sugihara K.	Identification of NUCKS1 as a colorectal cancer prognostic marker through integrated expression and copy number analysis	International Journal of Cancer	132(10)	2295-2302	2013
Obulhasim G., Yasen M., Kajino K., Mogushi K., Tanaka S., Mizushima H., Tanaka H., Arii S., Hino O.	Up-regulation of dbpA mRNA in hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome	Hepatology International	7	215-225	2013
Kudo A., Mogushi K., Takayama T., Matsumura S., Ban D., Irie T., Ochiai T., Nakamura N., Tanaka H., Anzai N., Sakamoto M., Tanaka S., Arii S.	Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study	Journal of Gastroenterology	Doi: 10.1007/s00535-013-0791-4		2013

6　オミックス医療とシステム分子医学

田中　博*

6.1　はじめに

近年，次世代シーケンサをはじめハイスループットな測定技術の発展は著しく，個々の患者の病態に関して，ゲノム・オミックスなど膨大な網羅的分子情報を臨床の現場においても短時間に収集することが可能になりつつある。ゲノムのシーケンス技術に関しては，いまや30倍以上の深さ（カバー率）で数時間かつ10万円以下のコストで1ゲノム当たりの配列解読が可能な時代になってきた。臨床医学において，疾患ゲノム・オミックス情報などのビッグデータの利用時代が始まったといえる。問題はこれらの膨大なゲノム・オミックス情報をいかに解析・処理して臨床医学的な真に意味のある結論を引き出すか，方法的な挑戦である。これについては，「疾患科学におけるビッグデータ解析」という観点から新たな学問分野が最近出現しつつあり，国際会議も開催されている。本節は，著しくビッグデータ化しつつある疾患分子科学において，データサイエンスの発展としてゲノム・オミックス情報の臨床的な解析アプローチの発展の現状，来るべき臨床データ解析の総合的なパラダイムとして期待されている「システム分子医学」について述べたい。

6.2　疾患ゲノム・オミックス情報に基づく医療

6.2.1　ゲノム・オミックス医療の3つの主要なアプローチ

網羅的分子情報を用いた臨床医学の基本的なパラダイムとして，3つのプラットフォームが現在存在している。それは，以下である。

①ゲノム医療：生得的ゲノムの持つ疾患関連情報に基づく医療

②オミックス医療：体細胞ゲノム／オミックスの病態情報に基づく医療

③システム分子医学：分子ネットワークの病態情報に基づく医療

「ゲノム医療」の概念はゲノム科学の発展とともに最初の医学応用として出現した。疾患原因遺伝子の家族調査によるリンケージ解析による同定から始まり，さらに疾患感受性遺伝子の多型性（主には一塩基多型SNP）の認識が加わって，これら患者の生得的ゲノムの個別性に基づいて，疾患発症リスクを判定する。「オーダメイド医療」「テーラメイド医療」と呼ばれる医療である。

「オミックス医療」は，2000年前後から現れ，DNAマイクロアレイやTOF型質量分析器などの疾患領域，臨床医学への応用として始まり，疾患のon-goingな進行状況を網羅的分子情報のプロファイル（網羅的分子表現型あるいは網羅的分子像）として表すもので，特にDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルは，例えば液性がんや乳がんなどの疾患分類を根底から変革して「intrinsicな疾患亜分類」をもたらし，特に乳がんでは遺伝子発現プロファイルを調べることは内因的な診断，分子標的抗体医薬などの適応の可否，予後判定に不可欠な手段として，画期的な変化をもたらした。

*　Hiroshi Tanaka　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　生命情報学　教授

生命科学において2000年頃に提唱されたシステム生物学が成功を納めつつあることに触発されて，その疾患領域への応用がここ数年進展してきた。これが，「システム分子医学」と呼ばれる網羅的分子医学のパラダイムである。特にがんへの適応はcancer systems biologyとして普及し，普遍化された医学のパラダイムとして今後発展が期待される。

表1　ゲノム・オミックス医療の3つのアプローチ[1,2)]

(1)　(生得的) ゲノム医療：生得的ゲノムの持つ疾患関連情報に基づく医療

患者個人の生得なゲノム（生殖細胞系列ゲノム）における変異や多型性に基づく医療。患者遺伝素因による個別化医療。患者の全細胞で生涯不変な遺伝型変化。第一世代的網羅的分子医学。

全ゲノムシーケンス，エキソームシーケンス，あるいはSNPチップを用いて測定した生得的ゲノムにおける先天的変異（一塩基変異，欠失／挿入（indel），フレームシフト，生得的なコピー数異常，遺伝子融合など）あるいは先天的ゲノム多型性（マイクロサテライトやSNPなど）に基づいて，疾患発症リスクを評価・予測し，治療可能性（actionable）な方法を探索する。

臨床医学への応用

①家族調査に基づいたリンケージ解析による疾患原因遺伝子の探索

1980年代より始まり，当時僅かなゲノムマーカを頼りにハンチントン病，デュシャンヌ型筋ジストロフィーなどの神経筋遺伝疾患の原因遺伝子を同定した。しかし原因遺伝子が分かっても治療法がないのが大半である。

②全ゲノムにわたる大規模患者／対照関連分析

近年はGWAS（genome-wide association study）と呼ばれ，糖尿病や高血圧など「ありふれた病気」の発症リスクを高める一塩基多型性を探索している。しかし，大半は相対リスクが1.1から1.5ぐらいで効果サイズは低い。

③薬理ゲノム学

薬剤の代謝酵素の多型性あるいは薬剤の作用機序における変異を基礎に薬剤の効果や副作用を予測し，薬剤の個別化投与を実現する。ゲノム医療としては一番成功している。後述するVanderbuilt大学病院は臨床実践している。

(2)　(体細胞) オミックス医療：体細胞ゲノム／オミックス病態情報に基づく医療

患者個人の特定の体細胞におけるゲノムの後天的変異あるいは疾患罹患によるオミックス情報の変化に基づく医療。疾患個性に基づく個別化医療。疾患罹患組織において罹患時のみ表れる分子的表現型の変化。

がんなど特定の組織の体細胞ゲノムの後天的変異や遺伝子発現プロファイル，プロテオーム，メタボロームなど（狭義の）オミックスの変化。後天的に特定の疾患罹患組織にのみ現れ疾病の進行とともに変化する。疾患・病態の発症・進行・予後の予測に使用できる。第二世代的網羅的分子医学。

臨床医学への応用

①疾患早期発見・予後予測バイオマーカ

DNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルや血清プロテオームなど疾患オミックス・プロファイルに基づく複数型バイオマーカの探索。特に乳がんの内因的な治療法選択・予後予測など先制医療・予測医療に著明な成果。

②罹患疾患の個性に基づく薬剤感受性の判定

抗がん剤の感受性などを疾患オミックス・プロファイルから判定。

(3)　システム分子医学：分子ネットワークの病態変化に基づく医療

患者特異的な分子ネットワーク／パスウェイの調節不全（「歪み」）を疾患の基底とする医療。生得的な遺伝的変異や後天的なゲノム・オミックス病態変化，さらに環境要因の影響など，分子ネットワークの病態変化をもたらす多くの疾患関連因子が総合的に取り扱えるパラダイム。第三世代的網羅的分子医学。詳細は本文で記載。

これらの網羅的分子医学のパラダイムはその医学応用として現れた時間的順序を考慮して，ゲノム医療は第一世代，オミックス医療は第二世代，システム分子医学（システム医学と呼ぶ研究者も多い）は第三世代の網羅的分子医学と呼ぶ場合も多い。しかし，「ゲノム医療」も次世代シーケンサの出現によって，病因未知の遺伝病を臨床の現場で全ゲノムシーケンス解析し原因遺伝子を探索するclinical sequencingなどが広がりつつあり，引き続き発展している。また，「オミックス医療」も次世代シーケンサの発展とともに，RNA-seq（遺伝子発現mRNAのシーケンサによる直接測定）の発展により「デジタル・オミックス医療」として新しい展開を見せつつある。したがって，上記の3つのパラダイム違いは，疾患ゲノム・オミックス情報というビッグデータを臨床実践に応用する時の利用法・アプローチにおける大きな区別と考えるべきである。すでに著者は様々な機会でこの区別の医療を記載しているので[1,2]，ここでは簡単に表1にまとめ，これを前提として以下の論述を始めたい。

6.2.2　臨床実践におけるゲノム・オミックス医療の最近の展開

冒頭にも述べたように近年のハイスループットなゲノム・オミックス情報の測定技術の進展は，ゲノム・オミックス情報の臨床実践を促進しつつある。ここでは，米国で現在進行しているいくつかの臨床実践例を紹介しよう。

(1)　全ゲノムシーケンシング（WGS）あるいはexome sequence（WES）による疾患原因遺伝子の臨床現場での決定

次世代シーケンサの近年の急速な進歩は，臨床実践の現場に次世代シーケンサが装備される段階にまで至りつつある。米国では，研究用ではなく実際の臨床実践に使用するために，次世代シーケンサを配備した病院は数百に上る。ここでいくつかの例を述べよう。

①Wisconsin医療センターでの先駆的ゲノムシーケンシング

臨床ゲノムシーケンシングの最初の適応症例は，2010年の3歳の男児である。原因不明の腸疾患で，2才の頃から腸のいたるところに潰瘍が発生し，約130回の外科的切除手術を行ったが，再発を繰り返すのみであった。病院は全エキソンの配列シークエンシングを臨床的に初めて試み，男児のゲノム上に16000個の変異を見出したが，これらのDNA配列異常を既存のデータベースに照合して慎重に分析したところ，1か所，XIAP（X連鎖型アポトーシス阻害タンパク質）の203番目の塩基，TGT（システイン）がTAT（チロシン）への変異は，これまでこの変異に起因する疾患の記載がどのデータベースにも報告されていなかった。このタンパク質の本来の機能は，アポトーシス阻害であるが，同時に免疫系が腸を攻撃する自己免疫を抑止する働きも持っている。このため男児の疾患の原因はこのタンパク質の変異による自己免疫抑制の機能喪失として，免疫系を入れ替えるために臍帯血による骨髄移植を実施（2010年6月）した。現在は，普通の男子と変わらぬ健康な生活を送っている。この変異は過去の全てのヒトゲノム配列において見出されていなかっただけでなく，ショウジョウバエからチンパンジーに至る生物種の変異としても登録されていなかった。

②Mayo Clinicにおける全ゲノムシーケンシングによる難病治療

米国Mayo Clinicは，患者に全ゲノム配列解析（WGS）あるいはエキソーム配列解析を適応して，10万人患者のゲノム配列データベースの構築を目指している。Mayo Clinic は，NIHが推進するeMERGE計画でプロジェクトの全米拠点の1つとして選ばれている[3]。eMERGE計画は，Electronic Medical Records and Genomeという意味で，ゲノム・オミックス情報の臨床応用を目指した全米プロジェクトである。ゲノム・オミックス情報が情報量も精度も上昇していくのに対して，患者の症状や臨床検査値など電子カルテ（EMR：electronic medical record）に記載される臨床表現型は，明確な記載形式も整備されておらず，いまでは曖昧な記述しか存在しない。そこでこの計画ではまず分子情報と対応できる精度と情報量の「臨床表現型情報」の記載形式を確立することが目指された。計画は，phase I (2007-11) とphase II (2011-15) に分かれ，phase Iでは遺伝子変異と臨床表現型の記載形式の確立を目指し，電子カルテの記載から知識発見やデータマイニングを行うことが目標とされた。phase IIは，臨床実践で使用される電子カルテに一定の形式を整えたゲノム・オミックス情報を導入するプロジェクトで「ゲノム電子カルテ」を臨床実践で稼働することを目標としている。目標はこれらの臨床情報と分子情報を融合した新たな分子医学を実践することである。

さてMayo Clinicでは，患者の全ゲノムやエキソームの配列結果は通常の臨床医療においては，直接には利用しない。ただ，原因不明の遺伝病あるいは難治性がんの場合，病院内の「個人化医療センター（Center for Individualized Medicine)」に委託して，ゲノムシーケンスの結果から，疾患の原因となる配列変異を探索する。すでに，難治性の胆管がんにおいてこれまで報告のなかった患者固有の変異を発見し，それに対する分子標的薬を使用して治療している。また，原因不明の遺伝病に関して原因遺伝子の変異を臨床現場で探索しており，その試みを彼らは「診断オデッセイ」と称している。

(2)　Vanderbuilt大学病院における薬剤多型性を考慮したゲノム電子カルテ

Vanderbuilt大学病院では「ゲノム電子カルテ」計画の全米初のプロジェクトとして，薬剤多型性に基づいた個別化薬剤投与のゲノム医療を実践している。この計画は，PREDICT計画（Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions in Care and Treatment）と呼ばれ2010年より計画され実施している[4,5]。薬の不適切な使用による副作用・医療事故は，Vanderbuilt大学病院の統計では，5.3%の患者が薬剤副作用により入院していることからも明らかである。米国のFDAは，現在200以上の薬剤に遺伝型テストの必要性を指定している。そのうち4つは薬剤に対する関連分子の遺伝型を検査することを義務的としている（3つは抗がん剤)。Vanderbuilt大学病院では，184の遺伝型を血液から決定しており，34の薬剤の吸収・消化・代謝・排出（ADME）に関係した多型性を調べるSNPチップを用いている（表2)。

ゲノム・オミックス医療においては，臨床医師が診療中にゲノム情報を参照することは限界がある。ゲノム情報そのものでなくそれを解釈した所見を電子カルテに格納して，ゲノム情報に基づく診断支援システムを構築することが必要と考えられる。PREDICT計画はその実現例といえ

る。例えば血小板凝集抑制薬クロピドグレル（clopidgrel商品名プラビックス）のCYP 2 C19多型による薬理ゲノム学による警告が最初に実践された。

患者の多型情報は，電子カルテ・データベースとは分離して格納され，患者および医療従事からはアクセスできない。クロピドグレルは抗血小板剤で，脳梗塞や心筋梗塞の冠動脈を広げるためのステント留置施術後のステント血栓症などの抑止に使われるが，代謝酵素CYP 2 C19の多型性により薬効が異なる。クロピドグレルが効かない多型の場合（遺伝型アレルとして*2，*3 が含まれる場合）は血栓症を起こす可能性が高い。

代謝機能の機能喪失アレイが見出されたらプラスグレルなど他の薬剤を推奨する。2011年 3 月から2012年 2 月まで，3312人の患者がゲノム検査を受けて707人がCYP 2 C19の治療可能な遺伝型で，そのうち149人が再狭窄予防の薬剤溶出ステント留置術を受けた。131人が薬剤変更の電子カルテからの助言を受けて48人に対して医師が薬剤変更した（図 1 ）。

表 2　Vanderbuilt大学病院で測定されている34種類のADME遺伝子

ABCB1	CYP2C19	DPYD	SLC22A1	TPMT
ABCC2	CYP2C8	GSTM1	SLC22A2	UGT1A1
ABCG2	CYP2C9	GSTP1	SLC22A6	UGT2B15
CYP1A1	CYP2D6	GSTT1	SLCO1B1	UGT2B17
CYP1A2	CYP2E1	NAT1	SLCO1B3	UGT2B7
CYP2A6	CYP3A4	NAT2	SLCO2B1	VKORC1
CYP2B6	CYP3A5	SLC15A2	SULT1A1	

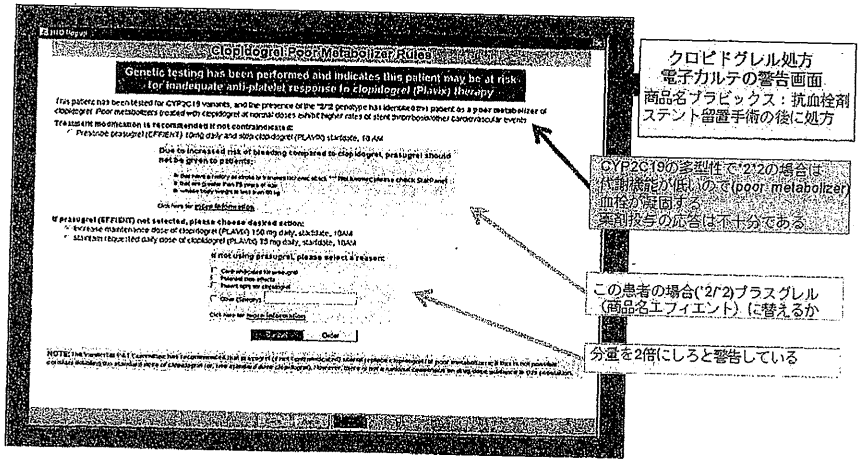


図 1　薬剤代謝酵素多型性のゲノム医療実践（Vanderbuilt大学病院）
電子カルテの画面，医師の処方オーダ時に警告提示[3]

6.3　システム分子医学

6.3.1　疾患を「分子ネットワークの歪み」として理解するシステム分子医学

網羅的なオミックス情報を直接用いるオミックス医療は現在もその有効性を示しつつあるが，さらに深化した網羅的分子情報に基づく医療として，疾患の基底を「分子ネットワークの歪み」と認識する網羅的分子医学が出現してきた。これは第一世代のゲノム医療，第二世代のオミックス医療をある意味で総合し，分子ネットワーク病態を基礎に再構築したもので，最も新しくしかも論理性の高い最新の世代の網羅的分子医学である。

システム分子医学の基盤をなす考え方は，「希少な遺伝病を除き大半の疾患は，少数の遺伝子やタンパク質の変異や異常から発症するのではなく，多数の遺伝子やタンパク質の変異や異常が相互作用して形成された『分子パスウェイやネットワークの調節不全（dysregulation）や歪み（distortion)』が基礎となって発症・進行する」とする考え方である。すなわち，個々の遺伝子の分子的変異やタンパク質の異常そのものが直接的に病態を形成するではなく，それらが相互作用して形成する「細胞分子ネットワークレベルにおける調節不全や歪み」こそが，疾患を起こし形作る「基底」であるという認識である。これは，「生命をシステムとして理解する」生命科学分野でのシステムバイオロジーの概念を，医学・疾患領域に拡張したものとも考えられ，「疾患をシステムとして理解する」見方といえよう。

このような考え方が生まれた背景には，細胞内シグナル伝達系や遺伝子発現調節ネットワークの研究が1990年代から急速に進展して，疾患罹患時のこれら分子ネットワークの変容についても多くのことが明らかになりつつあるからである。疾患の「分子ネットワーク論」的理解という方法的基盤の上に立って初めて，疾患オミックス情報から患者病態に特異的（patient-specific）な「分子ネットワークの歪み」を同定し，その認識に基づいて個々の患者に対する個別化医療，予測医療，先制医療，そして至適治療を実現することが可能になろう（図 2 ）。分子的でかつ合理的な新しい医療の始まりである。

6.3.2　オミックス医療とシステム分子医学における網羅的分子情報というビッグデータの利用法の違い

オミックス医療では，患者の病態に関して，体細胞ゲノム変異，罹患組織の遺伝子発現プロファイル（トランスクリプトーム），疾患プロテオーム，メタボロームなど膨大なオミックスデータを収集し，発症や再発などの臨床的な転帰（outcome）に結び付けて患者対照（patient-control）比較を通して解析し，予後や治療効果を予測する複数バイオマーカを同定する。この時，「データのみに依拠する方法（data-oriented approach)」，すなわち大規模統計解析やデータマイニング手法によって，経験的帰納学習を行う。患者の網羅的分子データの時限数は数百万に及ぶが，患者対照解析に用いれる患者数はせいぜい数百例（最近のGWASでは数千例もある）である。遺伝子などの変量数pと個体数nの間に$n<<p$の関係があり，変数間相関は高くその冗長性は大きい。そのため，データのみに依拠する方法（data-oriented approach）単独では，データへのオーバーフィッティング（過適応）に陥りやすく誤った結論に導かれる可能性がある。実際，卵巣がん

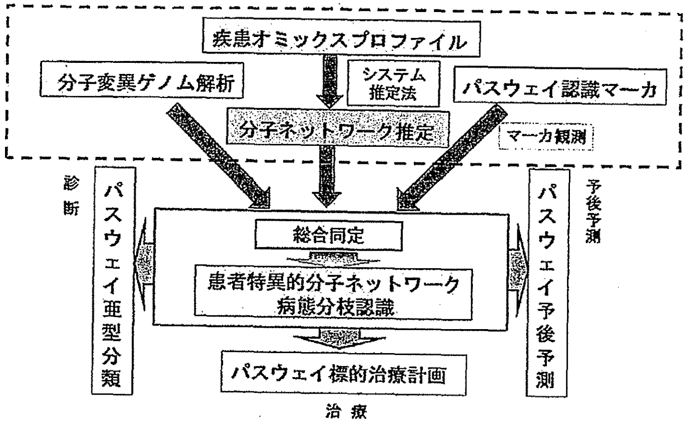


図2　システム分子医学の診断・治療・予後戦略

の疾患プロテオーム解析では有名学術誌に収集データに過適応した誤った結果が掲載された。

システム分子医学のパラダイムは，このようなことを防ぐために，膨大なオミックス情報を直接，データ指向的方法のみで解析するのではなく，細胞分子ネットワークという既存の固有知識による枠組み（拘束条件）を用意し，そこへと疾患オミックス・プロファイルデータを逆投影し，その枠組みの中で，患者特異的な分子ネットワークの「歪み」を推測する。「知識」と「データ」の融合が良好に使用されている。

6.3.3　システム分子医学におけるデータ解析の例

システム分子医学の目標は「患者特異的な細胞分子ネットワークの歪んだ構造変化を同定し，これを基礎に診断・治療・予後を組み立てる」ことにある。そのためには実際の臨床の場で「臨床実践レベルで実現可能な分子ネットワーク歪構造の同定」が必要である。著者らは，総合的なオミックス情報を利用したシステム分子医学戦略として以下の戦略を考えている。

(1)　患者特異的分子ネットワークの同定戦略

①多数あるゲノム・オミックス情報の中で「遺伝子発現プロファイル」を，主要な疾患オミックス情報として選び，これに分子ネットワーク推定アルゴリズムを適応して分子ネットワークの大枠・主要歪構造を決定する。

②Clinical sequencingより遺伝子・ゲノム変異の情報を取得し，またリン酸化タンパク質抗体などのパスウェイバイオマーカを総合的に利用して①で推定した分子ネットワークの大枠に対してネットワーク分枝の活動について詳細を決定する。

(2)　上記戦略の問題点と解決方法

ただ，問題点は，「患者特異的な分子ネットワーク」の同定の場合，患者集団の疾患オミックス情報は使用できずあくまでも患者個別の遺伝子発現プロファイルしか利用できない。1例だけではネットワーク推定アルゴリズムは使えない。これに対する解決法は，患者の遺伝子発現プロファイルと類似のパターンを示す患者集合での疾患オミックス情報（患者類似オミックス・クラスター）を収集することである。そのために，例えば著者らが肝細胞がん，大腸がんで開発したiCOD（統合臨床オミックスデータベース[6]）などから検索収集して，その患者集団の遺伝子発現プロファイル情報に分子ネットワーク推定アルゴリズムを適応し，細胞分子ネットワークの大枠構造を決定できる。その後，基本戦略に従ってゲノムシーケンシングやタンパク質バイオマーカによって，推定分子ネットワークの詳細化を図っていくことが考えられる。

(3)　東京医科歯科大学での応用例

この方法論の実現可能性を検証するために，東京医科歯科大学附属病院 肝胆膵・総合外科にて肝切除を受けた予後不良の患者を選び，類似性検索で20例の遺伝子発現プロファイルを患者類似オミックス・クラスターとして収集した。臨床病理学的因子としては門脈侵襲（vp: $p < 0.001$）などに強く相関した。患者の遺伝子発現プロファイルの患者類似オミックス・クラスターに遺伝子ネットワーク同定アルゴリズムを適用して，分子ネットワークを同定した。この推定ネットワークには，手法の不完全さもあって，擬陽性のブランチも推定されている。そこで既存の知識（タンパク質相互作用ネットワークの知識）によって刈り取り，さらに健常対照群から推定した細胞分子ネットワークを差し引く（Differential法）ことで患者病態特異的に活性化しているネットワークのブランチを同定できる。分子ネットワーク同定には，GENIE 3（GEne Network Inference

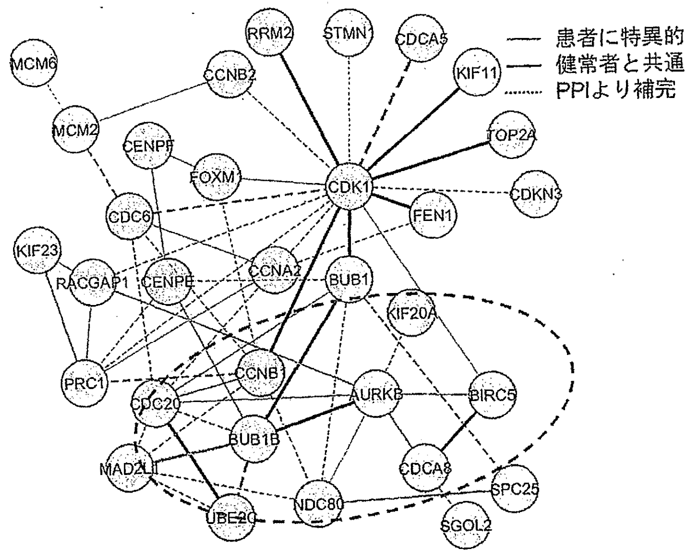


図3　肝細胞がんの患者疾患オミックスから同定された差異的発現ブランチ

with Ensemble of trees）法を使用した。これはネットワーク推定の問題を，そこに含まれる遺伝子（p個）の活動を他の遺伝子の決定木の部分問題としてRandom Forrest法によって解く方法である。このようにして推定された患者特異的ネットワークの大枠は，図３の通りである。

図３は患者特異的ネットワークの中でも細胞周期サイクルの制御を担当する分子ネットワークである。灰色のブランチが患者特異的に過剰に発現している細胞分子ネットワークで，特に点線で囲った部分，すなわちAuroraKinaseBを取り巻くサブネットワークが集中して過剰活動していることが分かる。この過剰活動ブランチ同定にさらにゲノムシーケンスやリン酸化ブランチ同定バイオマーカなどを使うことによってより詳細なネットワーク活動状態を推定でき，それを抑制することから治療方針が立てられる。

6.4　おわりに

網羅的分子情報に基づいた医療におけるビッグデータの解析パラダイムとしてゲノム・オミックス医療，システム分子医学を紹介し，総合的な疾患ゲノム・オミックスから疾患の基底である患者特異的分子ネットワーク病態を同定する戦略を論じて，我々の肝細胞がんでの推定例を示した。今後ますます疾患オミックス情報が膨大化するにつれ，ビッグデータ解析法の力が必要とされると思われる。

文　　献

1) 田中博，疾患システムバイオロジー，培風館（2012）
2) H. Tanaka, *Methods Inf. Med.*, 49, 173 (2010)
3) O. Gottesman, H. Kuivaniemi, G. Tromp *et al.*, *Genet. Med.*, 15, 761 (2013)
4) J. M. Pulley, J. C. Denny *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 92, 87 (2012)
5) J. S. Schildcrout, J. C. Denny *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9, 235 (2012)
6) K. Shimokawa, K. Mogushi, S. Shoji, A. Hiraishi, H. Mizushima, H. Tanaka, *BMC Genomics*, 11, S19 (2010)

7　個人ゲノムデータの利用と倫理的課題

松前ひろみ[*1]，間野修平[*2]，太田博樹[*3]

7.1　はじめに

全ゲノムデータを分析する実験およびデータ解析の技術の革新はめざましく，その臨床応用も視野に入っている。そこで，本節では，個人ゲノムの利用に付随する様々な倫理的問題を整理し，それらの解決のための制度やリスク評価技術の提案に繋げたい。

7.2　ヒトゲノム多様性研究の経緯

2004年に世界で最初のヒト・リファレンスゲノムが国際ヒトゲノム計画の結果としてNatureに報告されて10年余り経つ[1]。最初のゲノムは，様々な民族のゲノムを混ぜ合わせて，個人が同定されないような形で発表された。その後，世界の人類集団の多様性を調べるために，いくつかの民族集団を対象にしたゲノム解析プロジェクトが進んだ。ヒトゲノムの多様性研究は医学目的で行われることが多いが，人類学的目的でも行われている（図１）。医学目的では，Genome-Wide Association Study（GWAS）と呼ばれる疾患に関連する遺伝的変異の探索がなされ，非常に多くの成果をもたらしている。一方，ヒトゲノムの多様性からは人類の進化や拡散の歴史を知ることもできる。そのような研究においては，特定の表現型と遺伝的変異を結びつけるGWASとは異なり，ゲノムの集団構造に着目する。網羅的ゲノム解析の技術が確立するまでは，１つ～少数の遺伝座位を調べ，集団間の系統関係や集団内の多様性が研究されてきた。しかし，正確な系統関係

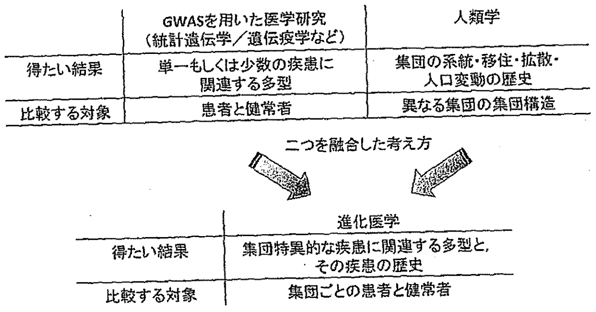


図１　ヒトゲノム多様性研究の流れ

＊1　Hiromi Matsumae　北里大学　医学部　解剖学(埴原単位)　ゲノム人類学研究室　研究員
＊2　Shuhei Mano　統計数理研究所　数理・推論研究系　准教授
＊3　Hiroki Oota　北里大学　医学部　解剖学(埴原単位)　ゲノム人類学研究室　准教授

総論：ミニ特集
国内外バイオデータベースの現状と展望

年の動向—バイオバンクの 情報の融合

田 中 博*

*国立大学法人 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報学
東京都千代田区神田駿河台 2-3-10
*Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
*E-mail: tanaka@bioinfo.tmd.ac.jp

キーワード：バイオデータベース (biodatabase), ゲノム (Genome), オミックス (omics), バイオバンク (biobank).
JL 0005/14/5305-0395 ©2014 SICE

1. はじめに

バイオデータベースとは，文字通りライフサイエンス領域でのデータベースを指す．現在の世界の大半のバイオデータベースは，生物学，とくに分子生物学的な知識を蓄積したものである．基本的には，生命システムの基礎単位である遺伝子 (DNA)，RNA，タンパク質，代謝分子など，有限であるが，数百万に及ぶ膨大な数の分子について各分子の生命機能・分子構造などこれまでの研究で得られた知識を集積しているデータベースである．今や世界的に広く利用されているバイオデータベースだけでも1000種類以上はあると言われており，生命科学におけるデータ駆動的な研究やバイオインフォマティクス的アプローチを支える情報基盤である．

このような知識集積型のデータベースは多いが，一方では，臨床医学や創薬開発の分野において，生命分子に関する知識の集積ではなく，患者の疾患症例など，事例集としての意味でのデータベースが重要な意味をもってきた．これらは，大規模な疾患関連調査と連動して，データベースというよりデータバンクあるいはバイオバンクと呼ばれることが多い．これには，大規模な疾患別データベース（たとえばスタンフォード大学で運営している全米のリウマチ疾患のARAMIS[1]）や，医薬品の安全など，臨床試験の結果を集めたデータや薬剤処方データベース，たとえば，米国の厚生省に当たるHHS (the U.S. Department of Health and Human Services) が進めている1億人規模の全米の患者の処方・調剤履歴を蓄積したSentinel Initiative[2] 計画のデータベースなどが存在する．とくに最近では，DNAや血清などの生体材料の収集とともに被験者の臨床情報，生活習慣などの環境情報を収集するバイオバンクが世界的に普及してきている．たとえば，疾患を限定せず前向き (prospective) に健常者を追跡していくデータベースとしては英国のUKバイオバンクが有名である．とくにゲノムを始め遺伝子発現（トランスクリプトーム）やプロテオーム，メタボロームなどの網羅的分子情報，すなわちオミックス情報が臨床の場でも比較的簡単に収集可能となったので，これら大量のオミックス情報がもつ臨床的意味を調べるために大量の臨床症例が必要であり，その意味からバイオバンクの重要性が高まっている．

分子情報を疾患の診断・治療，さらには創薬に適用するためには，罹患患者の症状や臨床検査などの「臨床的な表現型」と，疾患時の生体系の分子的活動状況を表わす「網羅的分子情報」の関係についての知識が必要である．これは，原理的に演繹できるものではなくて，多数の患者症例での事実を集め，そこから帰納的・経験的，あるいは最近の言葉を用いるなら，ビッグデータの活用法によって，獲得していくしかない．その意味では，分子情報と臨床情報をともに集めた疾患症例集としてのバイオバンクは，現在，臨床疾患情報と分子情報の間を関連づけて，網羅的分子情報に基づいた新しい医療，すなわちゲノム・オミックス医療をもたらし，個別化医療や予測医療，さらには新しい創薬戦略を生みだす重要な情報基盤となっている．

本稿では，まずは基礎的な生命科学の知識集積型データベースの国内外の動向を述べたあと，バイオバンクに関する国内外の状況を述べる．

2. 知識集積型バイオデータベースと国内外の状況

2.1 生命情報科学の基礎分子情報データベース

分子生物学の著しい発展にともなって，生命科学は膨大な分子情報を取り扱う情報集約的な科学の様相を帯び，分子情報についての知識集積型データベースは，生命科学研究の不可欠な情報基盤である．このように生命科学の必須条件である分子情報の知識集積型データベース自体は，「分子生物学の母」と呼ばれる Dayhoff が，タンパク質のアミノ酸配列を収集して毎年刊行していた「Atlas of protein sequence and structure」という成書が内容が膨大になったため1972年にデータベース化したのが始まり[3] で，PIR (Protein Information Resouce) として米国のNBRF (National Biomedical Research Foundation) で提供している．以下，基本的な分子情報データベースの紹介しよう．

（1） 核酸関係データベース

遺伝子のDNA配列に関しては，米国では1974年にGenbank，欧州では1980年にEMBL-bank（ヨーロッパ分子生物学研究所バンク），日本では1984年に国立遺伝学研究所がDDBJ (DNA Databank of Japan) を立ち上げた．Genbankは1989年からはNCBI (National Center for Biotechnology Information)[4] に運営が移った．2005年にはこれらを総称して INSD (International Nucleotide Sequence Database) と呼ぶことになった．EMBL-bankは，EMBL[5] から独立したEBI (Europe Bioinformatics Institute)[6] が公開しており，2010年にはENA (Europe Nucleotide Archive) と名称が変わった．Genbank, ENA, DDBJ[7] は定期的に蓄積情報の同一化作業を行っている．これらのデータベースは内容が重複して冗長であるが，これを非冗長化した核酸データベースにNCBIのRefSeq，発現情報を中心にまとめたUniGeneがある．

（2） タンパク質関係データベース

タンパク質の情報は，前述のPIRが最初であるが，スイスのSIB (Swiss Institute of Bioinformatics)[8] から提供されているSwiss-Protが一般的である．EMBLのタンパク質翻訳版と合わせてUniProt (universal protein resource) として統合して公開されている．SIBのポータルExPASyからアクセスする[9]．

タンパク質の3次元立体構造データベースは，wwPDB (world-wide Protein Databank)[10] として公開されている．米国ではRutgers大学から公開しており，日本では大阪大学からPDB-Jとして提供される．これらの集合がwwPDBである．

タンパク質の構造分類のDBとしては，標準的にはSCOPが英国のMRCから公開されている．SCOP[11] では，構造アライメントや配列類似度などをもとに分類を行っている．SCOPの分類はClass, Fold, Superfamily, Family, Protein domain, Species, Domainのように，階層レベルで行っている．折り畳み構造や進化的な共通祖先性に注目し分類を行っている．ほかのタンパク質構造分類データベースにCATH（ロンドン大学），Dali DB (EBI) などがある．タンパク質の部分的なアミノ酸配列や立体構造上の特徴的なパターン，すなわちモチーフやドメイン構造に関しては，SIBが提供するPROSITEとEBIが提供するInter-Proが有名である．

（3） 遺伝子発現プロファイル (mRNA)

遺伝子発現プロファイルは，NCBIからGEO (Gene Expression Omnibus)，EMBLからArrayExpressが公開されている．日本では遺伝研からCIBEXが公開されている．

（4） 分子ネットワーク・パスウェイ

複数の分子は相互作用してネットワークとしての機能を果たすが，これについてのデータベースとしては，まずシグナル伝達系，遺伝子発現調節系などのパスウェイ/ネットワークは，本特集での触れられているKEGG (Kyoto encyclopedia of Genes and Genomes)[12] やBioCyc，TRANSPATHなどがある．KEGGは疾病時のパスウェイ変調 (KEGG DISEASE) も提供している．

タンパク質相互作用 (PPI: protein-protein interaction) では，BioGridやMint, IntActなどさまざまなPPIデータベースがあるが，統合的なPPIデータベースとしてはSTRING[13] がパスウェイデータベースも含んでおり，またPPIを予測も含んでいる．ヒトの総合PPIデータベースでは最近HIPPIEが使用される．

遺伝子発現の転写因子結合サイトのデータベースについてTRANSFAC，JASPERが利用できる．これらは遺伝子発現調節ネットワークの基礎となる．

2.2 バイオデータベースの最近の状況—次世代ゲノム配列解析，GWAS，統合データベース

（1） 世代ゲノムシーケンス (NGS) のデータベース

特定の生物種の全ゲノム配列のデータベースとしては，線虫のゲノム配列を記載したAceDB[14] から始まった全ゲノムデータベースがあるが，現在1000種以上になった全生物種のゲノム配列情報はNCBIのGenomeに公開されている．ヒトの全ゲノムに関しては豊富なアノテーション情報が付加されたデータベースに，UCSC genome browser（カリフォルニア大学Santa Cruz：図1）[15] とEBIのEnsemble genome browserが有名である．

最近発展の著しい次世代シーケンサによる配列解析によるWGS (Whole genome sequence) のデータベースとしては，NCBIではSRA (sequence read archive)，EBIでは前述のEMBL-Bankを搭載したENAにSequence Read Archive用のデータベースも搭載している．わが国ではDRA (DDBJ sequence read archive)[10] がある．SRAは最近収載を停止したが，ENA, DRAは継続しており，とくにDRAは日本語のインタフェースがあって使用しやすい．

（2） ゲノムワイド関連分析 (GWAS) のデータベース

配列情報だけでなくその変異を収録したデータベースにとしては，まず古典的な原因遺伝子変異を疾患ごとに収載したNCBIのOMIN (Online Mendelian Inheritance in

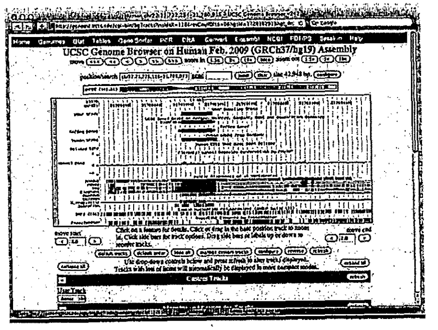


図1 UCSC genome browserの画面例

Man）がある．そのほかにHGMD（Human Gene Mutation Database）など，一塩基多型性（Single Nucleotide Polymorphism: SNP）のデータベースとしてNCBIのdbSNPがある．わが国で作成したJSNPは冗長性をなくしている．またSNPの組みであるハプロタイプに関してはHapMapプロジェクトの成果が同名のデータベースがNCBIから公開されている．

最近の1000人ゲノム（WGS）プロジェクトの成果である1000genomes[17]は多型性の集積データベースである．最近注目のコピー数異常（Copy Number Variation：CNV）多型性に関しては，DGV（Database of Genome Deviation）が利用できる．

近年は，疾患感受性SNPの全ゲノム関連解析（GWAS）が世界各地で患者対照分析（case-control analysis）による大規模な調査を精力的に実施されている．その成果は，これまではEBIのEuropean genome-phenome ArchiveやNCBIのdbGAP（database of genotype and phenotype）に収録されていたが，2010年からNIHのNHGRI（National Human genome research institute）からGWAS catalog[18]が公開されるようになった（図2）．

（3）　統合型バイオデータベース

個々のバイオデータベースではなく，関連したさまざまなバイオデータベースを，関連を辿りながら検索したい場合は，NCBIではEntrez，EBIではEnsembleがある．Entrezは，NCBIの開発した複数のバイオデータベース，たとえば文献データベースPubMedやGenBank，OMIM，GEOなどに照会および検索システムである．ほかにEMBL-EBIではSRSが，日本では京大化学研究所のgenome netにDBGETが同様な機能を果たす．

わが国では2006年から文部科学省をはじめとして経産省，農水省が「ライフサイエンスの統合データベース」プロジェクトを開始し，2010年度までを第一期としてDBCLS（Database Center for Life Science）[19]が設置された．著者らの統合臨床オミックスデータベース（iCOD）も分担機関としてこれに参加した．2011年4月からJSTに拠点をおくバイオサイエンスデータベースセンター（NBDC; National Bioscience Database Center）[20]が正式に発足した．NBDCの目指すところは，国内のデータベース相互間のリンクを完成させて統一化し，ユーザーの視点に立った，使い勝手の良い，統合データベース参照環境の構築を目指すことである．さまざまなわが国のデータベースがポータルとして集められており，横断的検索も用意されている．DBCLSの中には統合TVというバイオデータベースの使用法などについての動画サイトが設けられており，非常に有用である．

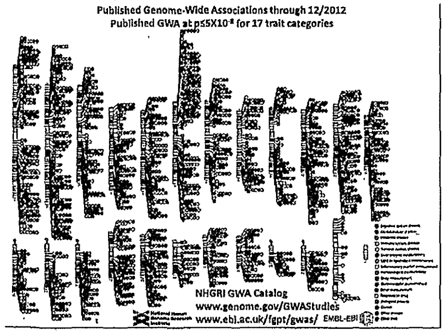


図2　NHGRIの疾患関連SNPのゲノム分布図

3.　バイオバンクの拡大

3.1　バイオバンクにおける革新

知識集積型のバイオデータベースは，分子生物学的な知識や情報を組み合わせて，新しい発見をもたらす研究も可能であり，バイオデータベースに集積された知識はデータ駆動型の情報処理によって知識発見の宝庫である．

その傾向が一層強いのは，疾患症例型のバイオデータベースである．臨床科学においては，基本的に知識は，帰納的であり，何よりも臨床症例における事実の集積から知識が抽出される．そのため，症例を集積する，すなわち，一定のプロトコルのもとに収集した標本集団が必要である．このようなcasebase型のバイオデータベースの代表は，大規模調査研究の成果を集積したり，全国あるいは全世界規模で症例を収集した疾患別データや治験データである．最近は，前向きコホート研究で，データ収集の出発時点では健常者であり，発症の可能性を追跡する大規模な調査も含まれる．これらはバイオバンクの名前で総称される．

3.2　国際的な状況

（1）　欧州のバイオバンクをめぐる状況

これまで疾患感受性SNPやCNVに関してのGWASの全サンプルデータは，前述したように，EBIのEuropean genome- phenome ArchiveやNCBIのdbGAPに収録されている．ただし，その全症例データの利用は公開されておらず，収集組織と所定の手続きが必要である．最近は，収集した生体標本（DNAや血液・組織標本など）も含めた疾患ごとあるいは多数の健常者を対象にしたバイオバンクが多数構築されている[21]．

バイオバンクは，これまで臨床組織標本収集や再生医療のための組織バンクとしての役割から大きく変貌し，最近では，トランスレーショナル研究のためのデータバンクとしての役割を期待されている．序でも述べたように，疾患において分子情報と臨床情報の関係性を探索するために分子情報収集に必要な生体材料だけでなく，臨床情報に加え環境情報，すなわち生活習慣，食事など情報が広く収集されている．さらに各種のオミックスデータも計測できるようにするため，ホルマリン固定パラフィン包埋標本（FFPE）でなく－180度で標本を保存するバイオバンクも多くなった．

バイオバンクにも種類がある[22]．

バイオバンクの分類

①Population型のバイオバンク：その地域あるいは国の標準ゲノムや将来の疾患発症のリスクをもたらすSNPなどを評価したりするバイオバンクである．最近はゲノム・コホートが多数試みられている．これは従来型の臨床項目だけでなくゲノム情報も測る前向き追跡コホートによるデータや生体材料を集積したものである．

②環境因子の影響を評価する疫学型のバイオバンク：前述と類似であるが疾患の環境要因としての暴露因子を詳しく調べている．

③疾患型バイオバンク：がんなどに罹患した患者の罹患組織のDNA，cDNA/RNA，全血，末梢血単核細胞などの生体材料を収集し，症例の分子情報と環境・臨床情報を収載したバイオバンクで，臨床的の予後を判定したり，薬効を予測するバイオマーカを探索する，などの目的がある．

これらのいくつかの種類のバイオバンク機能を複数兼ね備えたものは複合型バイオバンクと呼ばれる．

UKバイオバンク[23]のように50万人のデータを収集しているバイオバンクもあるが，大半は疾患別の比較的小規模のバイオバンクが多く，欧州では，250以上のさまざまな規模のバイオバンクを統合する動き，すなわちBBMRI（Biobank and Biomolecular Research Infrastructure）プロジェクトが進んでおり，また欧州各国内でもBiobankの統合が試みられている．

（2）　UKバイオバンク

UKバイオバンクは，WellcomeTrustやMRCの支援を受けて学術面や組織面・倫理面での周到な準備期間を経て45歳から69歳の50万人の被験者の血液標本を2006年から2010年の間に集め，その健康医療状況を追跡する複合型のバイオバンク・プロジェクトである（現在のところ2016年までの予算が計上されている）．これらのデータを使ったさまざまな研究が承認され取り組まれている．

3.3　国内の状況

わが国においてもゲノム・オミックスの網羅的分子情報を医療や創薬に応用するトランスレーショナル研究を推進し，個別化医療や個別化予防の実現を目標に掲げている．

その基本戦略のもと，ゲノム医学・再生医療分野の発展のためにバイオリソースのバンク化の重要性が認識され，各国が精力的に構築しているバイオバンクをわが国のライフサイエンスの基本軸にする計画が推進されている．具体的には，①東北メディカルメガバンク，②バイオバンク・ジャパン（第3期プロジェクト），③ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク（NCBN）の3つのバイオバンク・プロジェクトが進行中である．

(1) 東北メディカルメガバンク（Tohoku Medical Megabank (ToMMo)[24]）は，①世代コホート（7万人，2万人の新生児について，その両親，父親・母親の祖父母の計7名に全ゲノム配列情報を含んだ，遺伝・環境情報を収集する），②地域住民コホート（8万人，宮城・岩手両県に住む住民の健康医療記録を収集，一部全ゲノム配列解読）の2種類からなるpopulation型ゲノム・コホートのバイオバンクで，それぞれのコホートを10年間追跡し，疾患の発症リスクなどを評価する（図3）．とくに東日本大震災後のPTSDやうつ病の発生などに注目している．最近，東北メディカルメガバンク機構は，収集した参加者より次世代シーケンサで解読した1000人のゲノム配列を公表した．

(2) バイオバンク・ジャパン（Biobank Japan）[25]は，2003年から始まった文部科学省委託事業「オーダメイド医療実現化プロジェクト」において構築された疾患コホート型バイオバンクで，2003年から5年間の第1期で47疾患，20万人の参加者のDNA，血清，臨床情報を集め，疾患関連遺伝子としてSNPをゲノムワイドに探索し，多くのGWAS研究に成果を得た．第2期の2008年から5年間では，第1期の参加者について追跡調査や臨床情報の収集を行い，2013年からの第3期では，第1・2期の追跡を継続するとともに，新たに38疾患についてDNA，血清，臨床情報収集を開始した．

(3) ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク・プロジェクト（NCBN）[26]では，国立がん研究センター，国立循環器研究センター，国立国際医療研究センターなどの6つの厚生省の国立高度専門医療研究センター（ナショナ

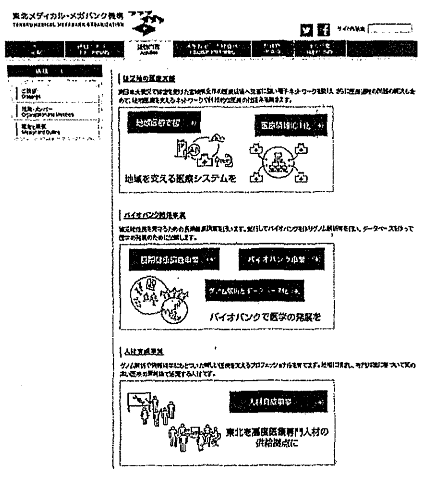


図3　東北メディカルメガバンクのホームページ

ルセンター）がネットワークを組んで進めている疾患別コホート型バイオバンクで，2013年より開始された．

4. 分子情報と臨床情報の融合―「統合臨床オミックスデータベース」(iCOD)を例にして

(1) 「統合臨床オミックスデータベース」(iCOD)の症例情報

バイオデータベースにおいて，最近は医療・創薬への応用の観点から，分子情報と臨床情報の関連性の知識習得が行える症例データベースの必要性が増してきたと先に述べた．ここで著者らが構築している「統合臨床オミックスデータベース」(iCOD)[27]を紹介する．このプロジェクトは，2005年科学技術振興調整費「重要課題解決型研究」の委託事業として始まったプロジェクトで，主としてがんの症例を収集したバイオデータベースである．現在集積されている症例は，肝細胞がん367例，大腸がん184例，口腔がん148例でいずれも東京医科歯科大学の症例である．

症例情報は可及的に網羅的に収集した．臨床情報に関しては，電子カルテに含まれる臨床検査値，処方履歴だけでなく，CT・MRIの医用画像，病理組織画像，さらには手術報告，退院時サマリーなども収載している．また臨床研究コーディネータによって患者に直接インタビューして収集した生活習慣・食事内容，運動習慣，家族既往歴に関する情報も搭載している．

分子情報に関しては，手術時に採取したがん組織からDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルやコピー数異常（CNV）を計測し，網羅的分子情報を収集した（図4）．

データベースの検索は，症例一覧リストから各症例の臨床・病理・分子情報を閲覧する方法，患者症例情報の条件からそれに適合する患者症例をキーワード的に検索する方法，さらに遺伝子名からその発現の異常に関する諸関連知識を収集する方法が用意されている．

(2) 分子情報と臨床情報の関連性の表示と解析

iCODでは，多階層オミックスマップという症例データ要約表示法を提供している．これは，臨床情報，病理情報，網羅的分子情報を3つの平面に表示し，それぞれが個々の患者がどのデータポイントにあるか階層間をリンクでつなぐもので，それぞれの平面では任意の2つの軸で患者の病態を表示している．患者は個人としても指定でき，マップ上に範囲を指定するとそこで特徴づけられた患者集団を指定できる．また，遺伝子発現と臨床病理情報の関連を同一平面に投影し，その平面内での距離から遺伝子と臨床病理表現型との関連がわかるようになった．

iCODは，わが国で初めて，疾患に関して網羅的分子情報と臨床病理情報さらには環境情報を可及的に収集し，これの関連を提示したバイオデータベースであり，現在の東

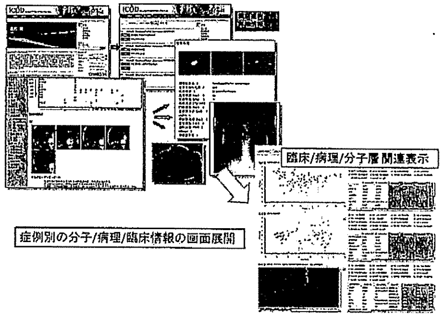


図4 iCODの臨床病理情報から，臨床層・病理層・分子層（遺伝子発現プロファイル）の2次元3層マップへ

北メディカルメガバンクの統合データベース構築の基礎として機能している．

5. おわりに

バイオデータベースの国内外の状況について，解説した．ヒトゲノム解読計画が終了した10年ほど前では，バイオデータベースの役割は生命科学の学術的研究の基礎であった．そこで統合といえば，分子を中心としてそのDNA配列，タンパク質なら立体構造や活性，代謝物質なら代謝経路での機能やゲノム上での位置などを単一エンティティから連携して分子生物学的知識集積型のデータベースを検索することであった．現在は，生命科学の戦略は健康医療への寄与が強調され，統合といえば，網羅的生命分子情報（ゲノム・オミックス情報）と臨床的表現型情報の融合を指すようになっている．現在のバイオバンクの普及と文部科学省のバイオバンク推進政策はこのような背景のもとであり，バイオデータベースの役割も国際的にも変化しつつある．

(2014年3月4日受付)

参考文献

文中に記載したバイオデータベースをすべて引用すると文献欄が大量になるので，一般にそれが収録されているデータベース運営施設のアドレスのみを掲げることとする．

1) B. Bruce and J.F. Fries: The Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS): Still young at 30 years, Clin. Exp. Rheumatol., 23 (Suppl.39), S163/S167 (2005) (Aramis: http://aramis.stanford.edu/)
2) M.A. Robb, et al.: The US Food and Drug Administration's Sentinel Initiative - Expanding the horizons of medical product safety, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 21, S1: 9/11 (2012)
3) M.O. Dayhoff: Atlas of protein sequence and structure, National Biomedical Research Foundation (1972)
4) National Center for Biotechnology Information: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
5) European Molecular Biology Laboratory (EMBL): http://www.embl.de/

6) The European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI): http://www.ebi.ac.uk/
7) DNA data bank of Japan: http://www.ddbj.nig.ac.jp/
8) SIB Swiss Institute of Bioinformatics: http://www.isb-sib.ch/
9) ExPASy: SIB Bioinformatics Resource Portal: http://www.expasy.org/
10) Worldwide Protein Data Bank: http://www.wwpdb.org/
11) Structural Classification of Proteins (SCOP): http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/
12) Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), GenomeNet: www.genome.jp/kegg/
13) STRING, functional protein association networks: http://string-db.org/
14) AceDB: http://www.acedb.org/
15) UCSC Genome Browser: genome.ucsc.edu/
16) Sequence Read Archive - DDBJ Databases: http://trace.ddbj.nig.ac.jp/dra/index.html
17) 1000 Genomes: http://www.1000genomes.org/
18) GWAS catalog: http://www.genome.gov/gwastudies/
19) ライフサイエンス統合データベースセンター：http://dbcls.rois.ac.jp/
20) バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC): http://biosciencedbc.jp/
21) I. Hirtzlin, C. Dubreuil, et al.: An empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries, European Journal of Humans Genetics, 11, 475/488 (2003)
22) P.H.J. Riegman, et al.: Biobanking for better healthcare, Molecular Oncology, 2, 213/222 (2008)
23) W. Ollier: UK Biobank: from concept to reality, Pharmacogenomics, 6, 639/646 (2005)
24) 東北大学東北メディカルメガバンク機構：http://www.megabank.tohoku.ac.jp/
25) バイオバンク・ジャパン：http:// biobankjp.org/
26) ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク・プロジェクト (NCBN)：http://www.ncbiobank.org/
27) K. Shimokawa, K. Mogushi, S. Shoji, A. Hiraishi, H. Mizushima, and H. Tanaka: iCOD: an integrated clinical omics database based on the systems-pathology view of disease, BMC Genomics, 11, shokai S19 (2010)

［著者紹介］

田中(たなか) 博(ひろし) 君

1974年東京大学工学部計数工学科卒業，81年同大学院医学系研究科（博士課程）修了，医学博士．83年同大学院工学系研究科より工学博士を受ける．82年東京大学医学部講師，87年浜松医科大学助教授，91年東京医科歯科大学難治疾患研究所教授，95年から2009年まで情報医科学センター長．03年生命情報科学教育部・疾患生命科学研究部教授に異動．06年から10年教育部長・評議員．03年から07年日本医療情報学会理事長・学会長．2012年からCBI（情報計算化学生物学会）学会長．2014年からオミックス医療学会理事長．

4．災害に強い内科診療の提言
4）災害に強い内科診療：ICTの活用

田中　博

Key words：東日本大震災，DMAT，MCA無線，衛星携帯電話，SNS，SS-MIX，クラウドセンター，地域医療情報連携

はじめに

災害に強い内科診療を実現するための基盤としてICTとはどのような機能を果たすべきか．これを論じるに当たって，未曾有の大災害である東日本大震災がもたらした経験を教訓として議論を進めなければならない．東日本大震災は，現在の我が国の社会の様々な面における脆弱性を明らかにした．内科診療についても同様で，通信インフラの壊滅や交通網の分断のなかで，夥しい犠牲者に対応した救急災害医療を始め，患者の診療記録が津波で消失したことによって，とくに慢性疾患の高齢者のケアに非常な困難があった．このような経験と教訓のもとに本稿にテーマである「災害に強い内科診療」のためのICTとはどのように構築されるべきであるか論じよう．

1．東日本大震災災害時の状況とICT

まずは，東日本大震災の発災時にICTはどんな役割を果たしたか，あるいは果たせなかったか検討しよう．東日本大震災は巨大地震と太平洋沿岸の大津波が起こした未曾有の大震災で，犠牲者は死者1万5,883人，行方不明2,651人（2013年11月8日時点）で，2013年3月に警察から発表された死因は，90.4％が溺死であった．

東北沿岸部では，多くの医療施設が壊滅あるいは甚大な被害を蒙った（図1）．被害が少なかった医療施設でも，震災直後，広範な停電が起こり，固定電話・携帯電話とも不通であった．通信回線や基地局の被災のため交信が輻輳しNTTを始め通信会社が，90〜95％程度の発信規制（従って5〜10％しか使えない）を行った．

石巻医療圏と気仙沼医療圏の各中核病院である石巻赤十字病院と気仙沼市立病院を例に取って発災時の災害医療とICTの状況について論じよ

東京医科歯科大学難治疾患研究所

The 41st Scientific Meeting：Perspectives of Internal Medicine；Lessons from the Disaster of the Great East Japan Earthquake；4. Proposal of an effective internal medical care against disaster；4）Disaster-tolerant internal medical care：efficient use of ICT.

Hiroshi Tanaka：Department of Biomedical Informatics, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

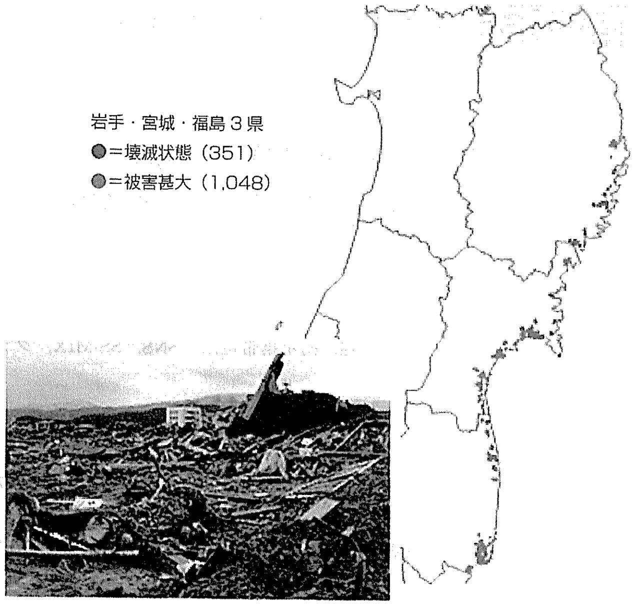


図 1．壊滅あるいは被害甚大を蒙った医療施設
（国際医療福祉大学高橋泰教授の配信データより作成）

う．両病院はともに，それぞれの市圏域の高台にあって被災をまぬがれ，震災直後から災害医療の中核を担うことができた．ICTと関連する災害時の状況に関しては以下である．

1）病院の情報インフラの壊滅とMCA無線・衛星携帯とSNSの有用性

震災直後，両病院とも停電して自家発電に切り替えたが，先に述べたように固定・携帯電話とも不通であった．石巻赤十字病院にはMCA（Multi-Channel Access）無線が災害用に配備されていて力を発揮した．気仙沼市立病院は基地局が遠いという理由で配備されておらず，その代わりに衛星携帯電話が装備されていた．しかし，一時的な停電のため初期設定が変わり，受信しかできなかった．宮城県の災害対策本部から気仙沼市立病院の衛星携帯に向けて１日３回定時連絡をすることになった．

通信会社は，携帯電話の音声通信は発信規制したが，インターネットのパケット通信はNTTが一時的に30％規制しただけで，その他の通信会社は一切規制しなかった．それゆえ，メール，webによる情報供給は大きな役割を果たした．とくに，Twitterやmixi，facebookなどのSNS（Social Networking Service）は被災者にとっても医療関係者にとっても強力な情報収集・発信手段であった．SNSは震災後もつながり，最も高い連絡達成率（85.6％）を示したことも評価を高めた[1]．米国のTwitter本社は，創立以来５年間で最も１日のツイート数が多かった日は2011年３月11日だったとするコメントを発表している．

2）高齢者慢性患者中心のケアへ―医療情報の地域共有の不可欠性

発災後，全国各地から被災地域へ自衛隊，消防署も到達し，DMATも多数被災地に集結した．しかし，東日本大震災での犠牲者は死因の大多数が溺死であるがゆえに，DMAT本来の目的である救命医療を成し得たチームは小数だった．

一方，生存者の患者は，高齢者が中心で，震災１週間以内の早期から高血圧，不整脈，糖尿病，発熱など，慢性疾患患者への対応，感染症対策，在宅療養支援が医療の中心課題となった．とくに高齢者の活動低下・コミュニティ喪失による廃用症候群への対応が必要だった．慢性疾患患者への対応が重要であった今回の災害では，過去の診療記録が存在すれば，災害時のケアにおいても大きな寄与があったろう．災害医療において診療記録の電子化・外部保存を行う医療情報の地域共有の不可欠性が切実に認識された．

3）災害時の電子カルテ―その光と影

それでは，医療ICTは災害時において役立ったであろうか．そこには光と影が交錯した．いくつかの例をあげよう．

（1）バックアップ体制により復元できた石巻市立病院の電子カルテ

海岸部にあった石巻市立病院は，一階部分が津波によって浸水し電子カルテのサーバが被災して，患者の医療情報がすべて失われた．しかし，2008年に電子カルテを導入する際に，山形市立病院済生館の電子カルテシステムと，震災の直前の２月に専用回線を敷設し，日々の診療データを伝送していた．そのため，患者の喪失された医療情報は復元できた．

（2）震災時に有効だった岩手県周産期電子カルテネットワーク

また，岩手県の周産期電子カルテネットワーク『イーハトーブ』のサーバは，内陸部にある盛岡市の岩手医科大学に置かれていたため，今回の大震災の被害を免れた．岩手県沿岸部の妊婦は，母子手帳を消失しても「イーハトーブ」に格納されている妊婦健診の電子化データに基づいて，全員が避難先の病院で健診を受けることができ，また母子手帳も復元され出産もできた．

（3）津波で消失した沿岸部の診療所の電子カルテ

それ以外では，沿岸部の診療所の電子カルテは津波と共に機能を喪失した．後で展開するがASP/SaaS（Application Service Provider/Software as a Service）型電子カルテを使っていれば，強力な災害強靭性を発揮できたはずであった．

2．「災害に強い内科診療」を支えるICTとは何か

1）３つの課題

それでは，「災害につよい内科診療」を支える，どのようなICT体制を構築すればよいのか．まず，病院の内科診療を担当する部署が地域で推進しなければならないICT体制と診療所などの個人の内科医が対応可能なICT体制がある．地域の内科医の組織がその構築に関与すべきICT体制について述べよう．

（1）災害時の通信環境機能の現状認識とワイアレス通信環境の整備

東日本大震災の経験から明らかになったように，通信の衛星携帯電話やMCA無線あるいは通信衛星インターネットのワイアレス通信設備が不可欠である．地域の自治体組織や災害拠点病院に整備され災害時に使用できる状態にあるか，点検する必要がある．設備がないなら自治体行政などへ働きかけ整備すべきである．

（2）災害時インターネットSNSサイトの立ち上げ

東日本大震災で実証されたTwitter，Facebookあるいはmixiのソシアルネットワークサービスについては，地域の医療関係者の間，あるいは内科医の組織において災害時におけるSNSの活用について医療関係者間で議論をしておき災害時に行うことを準備しておくことが必要である．

（3）地域医療情報連携体制の構築

最も重要な災害における内科診療の役割は，災害対応医療急性期が終了してから，災害後３

日から一週間経ってから，避難所そして仮設住居における生存者とくに慢性疾患を罹患した高齢者のケアである．東日本大震災でも災害関連死者は2,600人を上回る（復興庁2013年5月）．そのほとんどが避難所の長期ストレス・疲労および移送のストレス・疲労である．避難所や仮設に長期滞在することによる慢性疾患の悪化，廃用性症候群など，これらは初期には診療録を津波で喪失したことで適切な診療が可能でなかったことに起因している場合も多い．日常の慢性疾患管理が災害で破綻し，ケアの連続性が災害時に途絶えたことも原因として大きい．その意味で，地域で診療情報を共有する地域医療連携体制が緊喫である．

もちろん地域医療情報連携は，災害のためだけにあるわけではない．東北地方のように高齢化・過疎・医師不足の問題を解決し，希少な医療資源を有効に共有するために平時での意義がある地域医療情報連携であるが，これは同時に台風，集中豪雨，地震など災害が高頻度に発生する我が国において，災害に強靭な医療体制を構築する意味も多い．以下，どのような地域連携システムでなければならないか，論じてみよう．

2）第1要件　災害に強靭な地域医療情報連携—診療情報の喪失に対する強靭性

（1）「地域医療情報連携」と「診療情報地域バックアップ機能」を合体したシステム

地域医療IT体制は，先に触れたように『災害による医療情報の喪失』に対して強靭さを有した体制でなければならない．そのためには，地域的拡がりにおいて，病院や診療所の医療情報を連携し相互共有する地域医療情報連携体制を実現する必要がある．

具体的には連携した病院・診療所の診療記録や要約情報を電子化し，その病院や診療所の属する2次医療圏の，中核病院が安全な立地にあればそこに，安全な中核病院がない場合は，安全な立地にある（クラウド）データセンターに，リモートでデータ伝送し診療情報をバックアップする体制を作る必要がある．

災害後ただちに利用する各病院の診療情報としては，まず患者基本情報，検査結果，処方履歴が必要である．これらを，厚生労働省の「標準構造化医療情報交換」（SS-MIX：Standardized Structured Medical Information eXchange）形式に変換し，医療圏の中核病院にあるいはクラウドデータセンターのサーバに伝送してリモートSS-MIX標準化ストレージとして蓄える．SS-MIX表現であればインターネットがつながりさえすれば，診療情報を読み出せる．

3）第2要件　「災害に強靭な地域包括ケア」—高齢者「日常生活圏」ケア包括ケアのIT支援環境

災害を受けた地域は，過疎高齢化が全国より著明に進行しており，近年しばしば議論されている「健康・医療・介護・福祉・生活支援サービスによる地域包括ケア（日常生活圏包括ケア）」の実現が重要な要件になる．災害時で問題になるのは，どれだけ長期化するか分からない仮設住宅での要介護高齢者の包括ケアである．仮設住宅地域での要介護高齢者の包括ケアにおいて継続性を支援するIT環境が必要である．これは日常生活圏包括ケアの事業継続計画，いわゆるBCP（business continuity plan）に関わる課題である．

以上の2つの属性，すなわち「住民の医療情報の喪失に対する強靭性」をもった「災害に強靭な地域医療情報連携」と「健康・医療・介護・福祉・生活支援サービスによる包括ケアの災害に置ける継続可能性」の意味での，「災害に強靭な地域包括ケア」が，災害に強靭な医療ICT体制の基軸となろう．

4）階層的地域医療IT体制—ケアの圏域のニーズに応じた「圏域階層的な医療IT体制」

それでは，このような要件をどのような構造の地域医療連携システムのもとで実現すべきであろうか．

災害に強靭な医療IT体制で重要なのは，町村

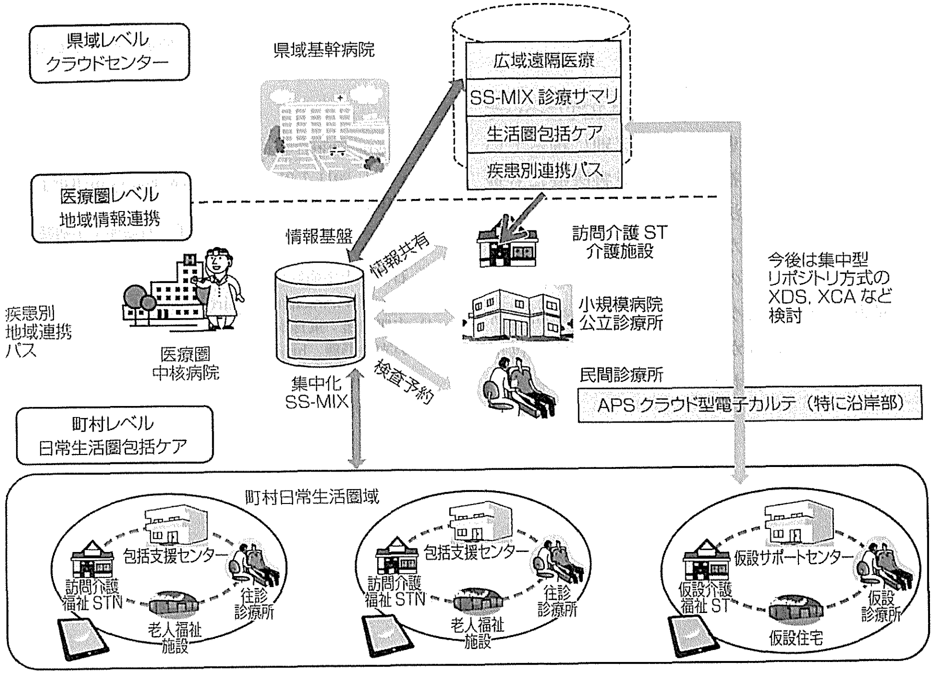


図2.　階層的地域医療情報連携の構造

圏域や医療圏，全県域の各圏域レベルで，実現すべきケアのニーズと目標が異なることである．そのため，災害に強靭な医療IT体制は，それぞれの圏域に適合するITシステムが階層的に総合された地域医療情報システムである必要があろう．すなわち，「災害に強靭な『圏域階層的な地域医療IT体制』」である（図2）．

全県レベルの医療連携においては，2次医療圏の中核病院では困難な症例について先端医療などを行い，県の全医療圏の診療情報のバックアップデータを置くことが推奨される．さらに，地域医療連携においては，「疾患別の地域連携クリティカル・パス」が実施されている．

3. 診療所の災害強靭性のためのICT

診療所とくに被災沿岸部に再建される診療所は，必ず電子カルテを導入して「診療情報のデジタル化」を行う必要がある．被災地沿岸地域の診療所は，ASP/SaaS型のWeb電子カルテを装備すべきである．そうすれば，電子カルテのソフトウェアや患者データも中核病院やデータセンターのサーバ上にあり，これを使用する診療所には，Webブラウザさえあればよい．従って，診療所が被災しても以前と同様の診療活動が，インターネットさえ繋がればどこでも可能である．

おわりに

災害に強い内科診療を可能にするICTについて述べた．災害時には専門領域の区別に拘っている場合ではない．超初期の救急災害医療にも透析患者や在宅酸素療法患者など，救急医と協力する場面も多い．また，災害後３日から１週間後からは，内科診療の本来の対象である慢性疾患を罹患した高齢者ケアが始まる．精神面を含めた持続的疾患管理が地域医療連携・地域包括ケア体制のもとで行われることが望まれる．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文　献

1) 総務省：「東日本大震災に対する総務省の取組状況について」，2011. 7. 21　http://www.jaipa.or.jp/IGF-J/2011/110721_soumu.pdf
2) 石巻赤十字病院，由井りょう子：石巻赤十字病院の100日間．小学館，2011.
3) 石巻赤十字病院災害対策本部：東日本大震災活動状況 http://www.ishinomaki.jrc.or.jp/img/shinsai01.pdf
4) 本間聡起：東日本大震災における医療支援の実態と新しい支援形態　https://www1.gsec.keio.ac.jp/upload/freepage/file/aXCqrPEHgwpL.pdf

新しい医療はICTなしではうまれない

東京医科歯科大学
難治疾患研究所 生命情報学
教授 **田中 博**様

私は主に生命情報学（バイオインフォマティクス*4）と医療情報学の2軸で研究を進めてきました。富士通が未来医療開発センターを立ち上げるということで、2年前くらいからこれまで研究してきた様々なゲノム関連の情報と富士通のICTをあわせて、ゲノムや健康情報を電子カルテに反映し、環境要因・遺伝（ゲノム）要因をトータルで診断や治療に役立てることを目標に、新しい統合データベースの構築に取り組んでいます。

なぜ富士通との共同開発を決めたのか。もちろん、付き合いのある企業はほかにも多数ありますし、ゲノム活用など皆さん着眼点や考える方向性は似ています。ただし、考えることから一歩踏み出し、それを社長直下の組織として一早くカタチにしたのは富士通だけでした。富士通には挑戦する精神と、変化を受け入れる柔軟性を感じています。また、電子カルテシステム、地域医療連携、スーパーコンピュータを活用した臓器シミュレータなどヘルスケアの幅広い分野で豊富なICTの実績と基盤があります。

そういう意味で、富士通には今後、「日本のゲノム医療の主役」としてほかの企業を牽引していってほしいと思います。新しい医療はICTの力なしでは生まれません。日本医療の発展に向けて富士通には大きな期待を寄せています。

＊4バイオインフォマティクス：
遺伝子予測、遺伝子分類、ゲノムアセンブリなどの研究。

一つの細胞の時間変化を微細計測する「1細胞分子診断システム」

「1細胞分子診断」とは、細胞内のどこにどのような物質が存在しているかを精密に解明する技術です。溶液中にどのような物質が含まれているかを解析する技術として、質量分析装置がありますが、細胞の集合をすりつぶして物質を取り出し、これを質量分析装置にかけるという手順をとっていたため、手間がかかっていました。また、物質を取り出した時点で細胞が破砕されてしまい、個々の細胞がどのように変化していくのか、時間経過を追って調べることができませんでした。

富士通では、理化学研究所様と共同で、一つの細胞内の物質の時間変化をリアルタイムかつ網羅的に検出する世界で唯一の分析方法「1細胞質量分析法」に基づき、医療現場で迅速に使用できる分子診断システムの開発を進めています。これは、細胞に刺して中身が取り出せる特殊加工の針を用いた測定装置（写真1）と、針を刺す位置を決めるため顕微鏡に取り付けたデジタルカメラから取り込んだ画像（写真2）を用い、測定された質量情報をもとに高精度で物質を同定する解析機能を統合したシステムです。

これにより、たった一滴の血液、唾液、汗などから、健康状態のモニタリングが可能になります。さらには細胞内に薬が入った状態で分子の状態を分析できるため、例えばがん細胞などの時間変化を分析することでがんの種類、治療効果、進行度の診断にも活用でき、創薬における「標的同定」のターゲット発見につながるなど、様々な可能性を秘めています。

細胞から薬物や代謝物などの成分を吸い上げる様子
（理化学研究所様HPより）

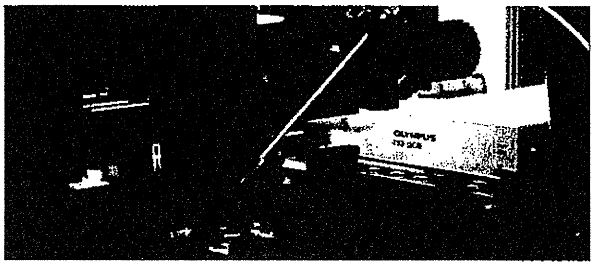
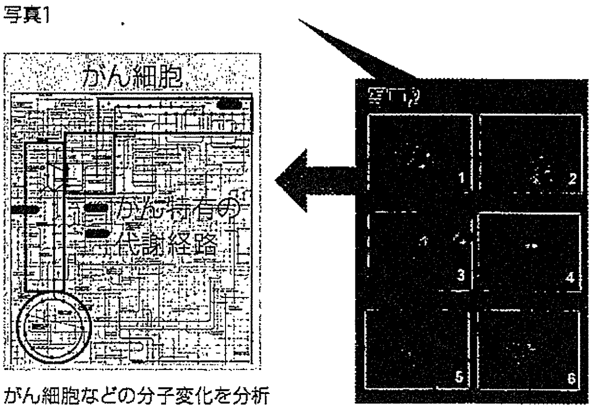


写真1



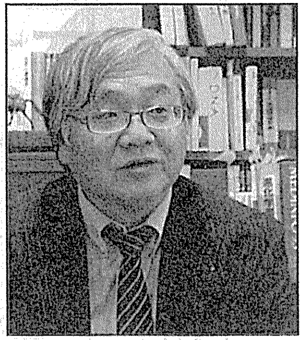
がん細胞などの分子変化を分析

東京医科歯科大学
難治疾患研究所

生命情報学分野（遠隔医療研究）

日々医学の最新研究が進められている、医学部医学科の研究室。
その成果は、診療に活かされる一方で、医学教育にも還元されている。
今回は、より基礎的な研究に力点を置く、大学附属の研究所を訪問。
そこで進められている研究と、研究者を目指す学生への指導についてきいた。

東京医科歯科大学
難治疾患研究所　生命情報学分野
田中　博 教授



1981年、東京大学医学系大学院博士課程修了（医学博士）。1982年、東京大学医学部講師。スウェーデン ウプサラ・リンシェーピング大学客員研究員。1983年、東京大学工学系大学院より工学博士。1987年、浜松医科大学医学部附属病院医療情報部助教授。1990年、米国マサチューセッツ工科大学 客員研究員。1991年、東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学教授。1995年、東京医科歯科大学情報医科学センター長。2003年、東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部教授。2006年-2010年、東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部教育部長・大学評議員併任。

どんな研究？

ネットワークを駆使した遠隔医療で地域医療情報連携の道を探る

「遠隔医療」とは、英語の“telemedicine”の訳語として使われるようになった言葉だ。“tele”には「遠距離の」という意味があり、本来は、ノルウェーやカナダなどの、1000km以上にわたって医療施設が存在しない場所での医療提供という課題から生まれた概念。だが、現代の日本では主に、“tele”のもう一つの意味である「通信」を用いた医療というニュアンスで使われている。

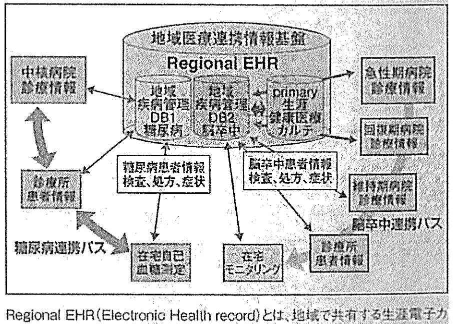
「通信医療が初めて行われたのは1970年代のボストン。空港で発生する救急事案に対し、近隣のマサチューセッツ総合病院が専用の通信回線を使って対応したのが始まりと言われています」と語るのは、東京医科歯科大学で医療情報研究に取り組む田中博教授。その他、ユーゴスラヴィア戦争の際、米軍が通信衛星で本国と戦地を結び、手術支援ロボットを使って行った「遠隔手術」というジャンルもあるが、おおむね距離に関わらず「対面診療ではなく通信を使った医療」が、「遠隔医療」と呼ばれている。

日本で遠隔医療が本格的に取り入れられ始めたのは、病院（※）内でのネットワーク化が一段落した1990年代のこと。インターネットの発展で、プライバシー保護が求められる医療情報のやりとりに必要な高セキュリティ回線が使えるようになったことも追い風となった。

主な用途の一つは画像伝送だ。たとえば、CTスキャン（※）の機器を備えた診療所は多いが、画像を読んで診断できる専門医はいない診療所も多い。その際に、撮影画像を専門医に送って診断してもらう場合がこれにあたる。もう一つは病理診断。ガン等の手術では、採取した細胞組織が良性なのか悪性なのかを術中に診断してその後の手術内容を決める場合が多いが、このような術中診断のできる専門の病理医がいる病院は非常に限られている。そこで、組織画像を専門医のもとに送って診断を仰ぐというものだ。

しかし最近では、こうした「一般医が遠方の専門医に診断などを依頼する」という用途以上に、遠隔医療のニーズが高まっている場面がある。地域医療の現場だ。

「これから問題になるのはいわゆる団塊の世代の高齢化。彼らが多く暮らしているのは、過疎の村ではなく都会に近い郊外です。しかし、2000年代の国の医療費削減で、このような地域の病院も閉鎖に追い込まれた例があります。また訴訟件数の多い産婦人科医、小児科医、外科医はどの病院でも不足気味。一方で、患者さんが診療所を信用せず、病院にばかり集中してしまうという現状もあります。そこで我々が進めているのが、病院や診療所をネットワークでつなぎ、遠隔医療を取り入れて、限られた医療資源を有効に活用しようという試みです」



Regional EHR（Electronic Health record）とは、地域で共有する生涯電子カルテのこと。急性期、回復期、その後の維持期などで対応の異なる脳卒中（右）などにも、糖尿病（左）と同様の役割分担が可能だ。

とくに慢性疾患では遠隔医療のメリットは大きい。たとえば現在、代表的な慢性疾患の一つである糖尿病では、治療を要する患者のうち5割が3ヵ月で通院をやめてしまうという。平日の日中しか開いていない病院に、月に1度のペースで通うのが難しいといったことがその理由だ。もし、普段の管理は在宅で、月に1度の診療は週末や夜間も開いている近所の診療所で行い、病院には年に1度、または病状が悪化したときのみ行くという形が取れれば、治療はぐっと継続しやすくなる。このような連携を実現するには、地域ぐるみでの診療情報の共有が必要だ。

「病院と診療所の連携といえば、昔は大病院が診療所を囲い込み、患者さんを自分の病院に紹介させるのが普通でしたが、最近は各地の医師会が中心になり、診療内容によって紹介する病院を変える動きもあります。医療施設の得意分野に応じたこのような役割分担は非常に健全。ネットワークによる診療情報の共有は、こうした仕組み作りの本質的なインフラとなりつつあるのです」

学生への指導は？

ネットワーク化事業の成果や開発技術を論文にまとめる

「生命情報学分野」の名を持つ田中教授の研究室では、「情報学」という切り口から、コンピュータを使ったゲノム解析などの研究と、遠隔医療を含めた医療現場の情報環境整備に関する研究の両方に取り組んでいる。

「地域医療のネットワーク化」というテーマなら、実際に地域の病院と診療所で電子カルテを共有するなどのシステムを作り、その結果、糖尿病患者の透析率がどれくらい下がったか、紹介患者がどれくらい増えたか等の数値を示す。患者のデータをどういう構成でデータ化するのかというソフトウェアの研究や、内視鏡画像の色を送った先のモニター上でどれだけ正確に表現されるかといった技術的な研究もあり、工学との連携研究も多い。地域医療連携に関するものは政策としても提言し、日本の医療の仕組み作りにも関わるため、学生も、こうした医療の仕組み作りに興味を持つ人が集まる。

「医師としての専門は持ちつつ、IT政策に興味があるという人が多いですね。社会医学的な仕事に興味のある人には面白い研究室だと思います」

※病院／ここでは医療法による区分で、入院用のベッド数が20床以上の医療機関のこと。入院設備が全くないか19床以下の施設を診療所という。
※CTスキャン／コンピュータ断層撮影（Computerized Tomography）。放射線を360度の方向から体に当てて撮影することで、体内の断面画像を得ることもできる。

研究室で学んでみて

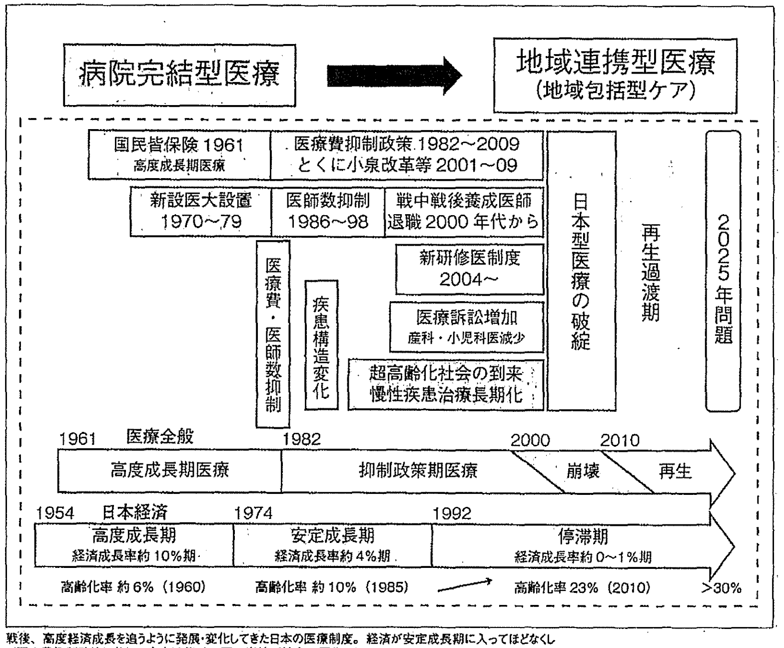
東京医科歯科大学 医歯学総合研究科
生命情報学 博士課程4年
太田 沙紀子 さん

大学では看護学を専攻し、卒業後は区役所で保健師として働いていました。現在は、地域の医療職・介護職が連携しやすい「医療情報システム」について研究をしています。研究室には、医学、生物学、工学を専門に学んだ人が在籍しているため、さまざまな観点からアドバイスをもらうことができます。今後も、地域の多職種連携に役立つような医療情報システムを構築していきたいですね。

病院完結型から地域包括ケアを前提とした新しい医療ーIT連携へ

東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究部 システム情報生物学 教授
田中 博 氏

図1　日本の社会状況と医療制度の変化



戦後、高度経済成長を追うように発展・変化してきた日本の医療制度。経済が安定成長期に入ってほどなくして医療費抑制政策に転じ、小泉政権時に医療崩壊が社会問題化した。

田中 博 氏
Hiroshi Tanaka

東京大学工学部卒。同大学大学院医学系研究科、同大講師、スウェーデン ウプサラ・リンシェーピング大学客員研究員、浜松医科大学助教授、米国マサチューセッツ工科大学客員研究員などを経て現職。情報計算化学生物学会（CBI学会）会長、日本医療情報学会理事、オミックス医療研究会会長、地域医療福祉情報連携協議会会長。医学博士・工学博士。

日本型医療は長い間「病院完結型医療」で、それぞれの病院が患者を治して退院させる、お互いに無関連な組織の集まりでした。しかし、それはそのころ我が国が若い人中心の国だったからできたことです。国民皆保険制度が始まった1961年は高度経済成長のまっただ中で、高齢化率は約6％（p6図参照）。主な疾患は急性期疾患でした。治療が短期間で済むため、医療機関同士の連携がなくてもやり抜くことができました。

超高齢化社会を迎え、慢性期疾患中心となった現代は、複数の病院で患者を診る「地域連携型医療」が必須です。私は2025年に向けた再生過渡期だと考えています。そのためにITはより深く医療と関わるようになるでしょう。

医療IT連携は、もともとは90年代に離島・僻地への遠隔医療支援として始まり、2000年代からは地域医療情報連携へと発展していった歴史があります。

当時の通産省は01年に「ネットワーク化推進事業」を立ち上げ、先進的な医療IT連携を行っている26地域に助成金を出しました。現在でも有名な千葉県立東金病院の「わかしお医療ネットワーク」などは、この時に登場した第一世代というべきケースです。地域全体で糖尿病を治療する循環型医療ネットワークとして注目されました。

ただ、第一世代はITの知識に長けた医師がいる地域で個別に発展してきました。また、各自がベンダーと契約してシステムを開発していたため、費用とマンパワーがネックとなり、他地域では同様の取り組みが難しい側面もありました。

それが各地に広がったのは00年代半ばでした。04年に新臨床研修制度が始まり地方の医師不足が深刻化した頃です。06年の「医療制度改革関連法」で地域医療連携の方向性が示され、07年には総務省の「地域ICT利活用事業」が始まりました。この時に登場したのが函館市の「道南MedIka」や長崎県の「あじさいネットワーク」などです（第二世代）。

2025年はこうなる!

日常生活圏を基点とした「第三世代」の連携が始まる。

図2　地域医療連携の世代展開

地域医療連携　世代展開

始まりとしての遠隔医療
　離島・僻地への線としての先進医療支援
　1990年代　厚生労働科研から学会化
第1世代　2001年～　地域医療情報連携
　通産省「ネットワーク化推進事業」(2001)
　26地域　K-MIX(香川), 医療ネット島根, 東金ネット
第2世代　2004年～　地域連携医療
　2004年　地域医療の崩壊開始　地域医療連携へ
　新臨床研修制度開始　あじさいネットワーク開始
　2006年　「医療制度改革関連法」(地域医療連携の提示)
　2007/8年　総務省地域ICT利活用事業、三省合同事業
　2009年　i-Japan (日本版EHRと地域連携)
　2010年　地域医療再生基金
第3世代　医療・介護の地域包括ケア　2012～

田中氏は地域医療連携の歴史を第1世代～第3世代に分類する。現在は、地域包括ケアを前提とした第3世代にあたる。

成功している医療連携は医師会を主体にしている

第二世代の成功と失敗は、これから医療連携をさらに発展させるための示唆に富んでいます。連携がうまく進まなかった地域では、1つの病院が地域の診療所を囲い込む現象がよく見られました。病院と診療所との情報共有が1対nの関係になり、広い範囲の情報共有ができなかったのです。

逆に成功している医療連携をみると、多数の診療所が参入できています。病院と診療所がn対nの関係で、非常に多くの情報を共有しています。

さらに成功例に共通しているのは、医師会がリーダーシップをとっていることでした。たとえばあじさいネットワークは、長崎医療センターと市立大村市民病院の2病院と周辺の診療所間の情報共有から始まりましたが、ネットワークを統括する「NPO法人 長崎地域医療連携ネットワークシステム協議会」の会長には大村市医師会長がなられています。第三者的な医師会が主体となればほかの病院も参加しやすく、長崎大学病院を含む複数の中核病院と150施設ほどの診療所が連携しています。

ほかにも、東日本大震災以降、宮城県で始まった「一般社団法人みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会」も医師会会長をリーダーにして順調にプロジェクトを進めています。

日常生活圏内で多職種協同の連携

さて、2025年に向かうこれからは、第三世代となる新たな連携を進めていかなければなりません。キーワードは、「予防」と「地域包括ケア」。医療費削減には、ワクチンなどによる一次予防より、すでに疾病を抱えている患者の重症化予防のほうが数段、効率がいいことがわかっています。糖尿病患者を透析する状態にまで進めない、一度脳卒中をおこした患者に再発させない、といったことこそ、医療費削減のためにも、超高齢社会全体の質を高めるためにも、求められるようになるでしょう。

そのために地域包括ケアを前提とした連携が必要になります。

これまでの医療連携の多くは二次医療圏単位でしたが、地域包括ケアを行うには、もっと小さい「日常生活圏」の連携が求められます。ちょうど小中学校の校区ほどに相当し、診療所、訪問介護・看護、役所の生活支援課、地域包括支援センターがまとまっているエリアです。この中で、医療と介護のシームレスな連携をするわけです。

すでにiPadを用いた電子連絡帳など、ITを用いた医療・介護連携を始めている例はいくつもあります。将来的には、地域のどの患者を誰が何時に診たか。往診や訪問診療はどのルートで回ると効率的かなどをマップで示すなど、さらに発展することでしょう。

現段階では多くの急性期病院は介護との連携に消極的ですが、国の事業として、急性期病院から慢性期治療や介護へのつながりの基盤となる「医療等ID（仮称）」も検討されています。もちろん医療・介護情報は機微な情報でセキュリティやプライバシー保護に十分な対策が必要ですが、連携した医療や包括的なケアの基盤となることは確かで、2013年中頃の法案提出を見込んでいます。急性期と慢性期がつながる仕組みができつつあるのです。今後は、病院勤務医も含め、医療界全体で地域包括ケアにかかわる時代になるでしょう。

ミニ小特集　　複雑生命系の小特集に際して

がんの転移と創薬のシステム分子医学

田中　博*

Systems Molecular Medicine for Cancer Metastasis and Drug Discovery

Hiroshi Tanaka*

Key words: Cancer metastasis, Drug discovery, Systems molecular Medicine, Waddington's epigenetic landscape, Epithelial-mesenchymal transition

1. はじめに――システム分子医学の概念

ヒトゲノム解読計画は，「網羅的分子情報によって生命を全体として理解する」新たな生命科学を生み出した．この生命分子に対する網羅的かつ俯瞰的な見方は，医学・医療分野へと拡がり，(1)生得的なゲノム情報の個人間の差異に基づき，疾患罹患の先天的リスク評価を行う「ゲノム医療」から，(2)遺伝子発現プロファイルやプロテーム情報に基づいて，疾患の進行状況や予後を予測する「オミックス医療」を経て，(3)疾患の原因として，「分子ネットワークやパスウェイの歪み」が疾患の原因と考え，患者個別のネットワークの歪みに基づいて治療方針作成や予後予測を行う「システム分子医学」へと，3世代のパラダイム遷移を経て，発展しつつある．

本稿では，とくに生命や疾患をシステムとして理解する「システム分子医学」が発生，疾患，さらには生命進化にわたって生命医学を根底から変革し，それを統一的に基礎づける体系と考え，生物発生，がん転移，薬剤戦略に対する著者らの研究を紹介したい．

2. 「定量的 Waddington エピゲノム地形（qWEL）」理論とがんの転移機構の解明

(1)「Waddington のエピゲノム地形」の概念

ヒトの細胞は受精卵から細胞分裂を経て多細胞体制になるが，個々の細胞は組織としての各機能を果たすために，分化して神経細胞や筋肉細胞など約210種類ある細胞型になる．細胞の生得的なゲノムは，生涯同一でまた組織によって変わらない．しかし，現実にはそのそれぞれの細胞においてその細胞に必要な機能を遂行するために，ゲノムにコードされている遺伝子の一定の部分が転写・翻訳されて機能している．どの遺伝子を発現させるかを決めているのは，(生得的)ゲノムの「後」の機序という意味で，エピゲノム機構(epigenome, epigenetics)である．このエピゲノム機構が遺伝子に働いて，発現している遺伝子と抑制されている遺伝子の組が形成され，それが細胞型を決定する．

この細胞の発生分化の運命を巧みな譬えで表したものに Waddington のエピゲネティック地形[1] がある．これは図1に示すように，多能性細胞から細胞分化の過程を，細胞を表す球が丘の頂上から稜線に挟まれた谷間を転げ落ちていく形で表した．この過程で細胞を表す球は，様々なところで分岐した経路の1つを選びながら最終地点(成熟した分化細胞型)へ転がり落ちていく．この分岐させる稜線はエピゲノムな機構による障壁なので，エピゲノム障壁(Epigenetic Barrier)とよばれている．各成熟した細胞の細胞型は，このエピゲノム地形のなかで，一定の窪み(basin)として安定な場を形成する．

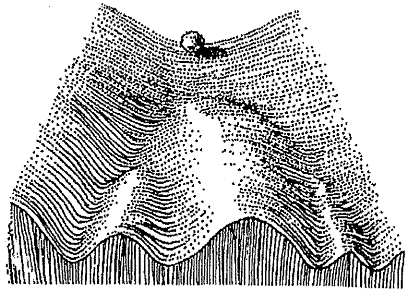


図1　Waddington のエピゲノム的地形

* 東京医科歯科大学　難治疾患研究所　生命情報学
Medical Research Institute Tokyo Medical and Dental University

(2) エピゲノム地形の力学系としての把握(qWEL 理論)

①「細胞分子ネットワークの状態空間」におけるアトラクター概念

この古典的な細胞運命の隠喩は現在では，網羅的分子情報の観点から著者らのグループを含め新しく力学系としての解釈が与えられた[2,3]．「細胞分子ネットワーク(cellular molecular network: CMN)」はエピゲノム機構により，各細胞型に対応して，そのネットワーク上で，発現している遺伝子と発現していない遺伝子の組みが形成され，「発現している遺伝子群による発現細胞分子ネットワーク(expression CMN)」が各細胞型の機能を担う．したがってここに「発現細胞分子ネットワーク」の状態空間(state space)を考えることができる．各細胞型はこの状態空間において，近傍を basin によって囲まれた安定点として示される．すなわち，各細胞型は，CMN 状態空間におけるアトラクター状態である．それゆえ，分化過程は，「アトラクター遷移」として捉えられる．この考えは古くは Kaufmann[3] によって示されたが，網羅的分子情報が可能な現在さらに深化した解釈が可能である．

② 遺伝子発現確率分布としての Waddington エピゲノム地形(qWEL)

(発現)細胞分子ネットワークの状態を表すものとして，様々な細胞においてどの遺伝子が発現しているかは，近年 DNA 発現マイクロアレイなどによって網羅的に測定される各細胞の遺伝子発現プロファイルによって記述できる．このように細胞分子ネットワークの状態空間において，各細胞状態の遺伝子発現プロファイルの確率分布が得られる．Waddington エピゲノム地形とは，この細胞状態の確率分布をもとにして形成される．正確細胞状態の発現確率分布を $f(cmn)$ とすると，Waddington エピゲノム地形に相当する確率準ポテンシャル場 U は $-\ln f(cmn)$ として与えられる．

このように定量化された Waddington エピゲノム地形が定義された細胞分子ネットワーク空間において，細胞分化を理論的に把握できる．最近では，iPS 細胞からの再生医学などの基礎付けにも適用されている．著者らは，この「定量的 Waddington エピゲノム地形理論」を qWEL 理論と呼び，これが発生分化のみならず，疾病の基礎理論，さらには生命進化の基礎理論と考え，生命系の統一理論としての構築に取り組んでいる．以下，著者らの qWEL 理論による「がんの転移過程」の機序解明について述べたい．

(3) がんの転移機序としての「上皮間葉転換」と細胞分子ネットワークの構造転換

①転移のメカニズムとしての上皮間葉転換

がんは増殖するだけなら怖くない．外科的切除で治癒するからである．がんを致命的にするのは，それが全身に転移するからである．したがってがんを克服するためにはがん転移の機序を明らかにする必要がある．

がんは周知のように上皮細胞に発生する．ここで上皮とは表皮だけでなく，胃の粘膜も上皮であり，またいろいろな腺組織の表面の細胞も腺上皮といって上皮である．このような上皮は，隣の細胞と接着分子を介してしっかりと結合しており，基底膜という土台となる膜の上に整然と並んでいる．しかし，がんによる無秩序な細胞増殖が進むと，形も歪になり接着分子の発現も減少し，さらに土台となる基底膜を突き破って基底膜の下の内部の間質組織に侵入する．このとき，紡錘形の繊維芽細胞様の形状になり(間葉細胞)，運動性が高まり，間質組織を遊走して血管あるいはリンパ管に侵入して遠隔移動して血管外に出て，他の組織に定着する(図2)．ここで注目すべきは，最初，上皮細胞という細胞型であったのが転移の過程で，間葉細胞になっていることである．これは何か少数の遺伝子の発現が異なったということではなく，細胞分子ネットワーク全体の発現構造が変化したということである．この構造転換は上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)と呼ばれる．上皮がめり込んで基底膜の下の間質組織に間葉細胞として侵入していくこの過程は，生物にとって根本的な過程で，がん特有の機序ではない．読者も高校の生物で習ったと思われる「原腸陥入」(胚の表面に存在していた細胞層が原口の部分で折れ返り，胚の内部に進入する過程)も上皮間葉転換である．このような初期胚発生の基本機序をがんは take-over して自らの進行に使用していると言える．

より詳しく述べると上皮間葉転換においては，E-カドヘリン(Cdh1)などの上皮マーカの発現が喪失し，ビメンチン(vim)などの間葉マーカが発現するなどの遺伝子発現が著しく変動する．これに呼応して，細胞極性が喪失する一方で，アクチン・ストレスファイバーが再構築され，敷石状から紡錘状へと細胞の形態が変

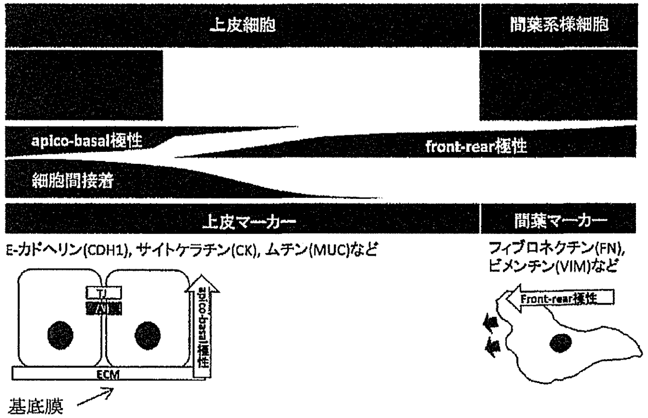


図2　上皮間葉転換の概要：上皮細胞が間葉系様細胞に形態変化する現象

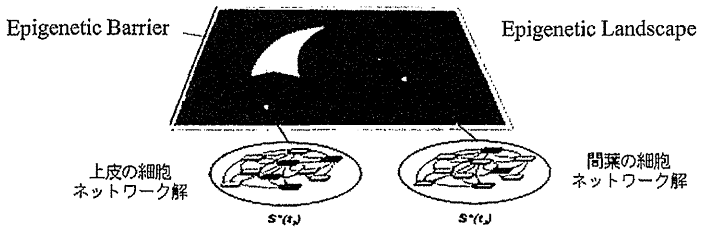


図3　「定量的 Waddington エピゲノム地形」(qWEL)理論より見た EMT

化して，細胞外環境のリモデリングがなされる．こうした細胞分子ネットワークの大域的な構造変換は，物理学でいう「相転移」ともいうべき現象である．この変化により，細胞の運動能の亢進や細胞外基質の蓄積がもたらされる．この細胞の運動能の亢進はがん細胞の浸潤・転移，細胞外基質の蓄積は線維症と関連し，がんの転移・浸潤はこの発生の基本機構である上皮間葉転換が基本機序を構成していると考えられる[3]．

これを「定量的 Waddigton エピゲノム地形理論」(qWEL 理論)から考えると，上皮という細胞分子ネットワーク状態空間における安定解状態点からエピゲノム障壁を乗り越えて，間葉細胞の細胞分子ネットワーク安定会へとアトラクター遷移を起こしたと理解される(図3)．

② EMT 過程における発現変動より見た細胞分子ネットワークの構造変化

著者らは以上の見方に基づき，DNA マイクロアレイの時系列遺伝子発現データを使って，上皮間葉転換における細胞分子ネットワークの変換過程を分析した．

培養細胞のなかには，サイトカインと呼ばれる生物活性物質(TNF-α, TGF-β)を振りかけると上皮間葉転換を起こす培養細胞(ヒト網膜色素上皮培養細胞：ARPE-19)がある．これを使って実験的に上皮間葉転換を起こし，遺伝子発現プロファイルを 0, 1, 6, 16, 24, 42, 60 時間後に亘って Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 マクロアレイによって測定した(図4,[4])．この遺伝子発現プロファイルの時系列データを解析し，遺伝子発現プロファイルから相互情報量に基づいて細胞分子ネットワークを推定する ARACNe を適用したところ，4082 の遺伝子調節関係から構成される遺伝子間のネットワークが推定された．

推定された遺伝子間のネットワークのうち，TRANSPATH の転写調節関係であるものを抽出したところ，337 の転写調節関係から構成される上皮間葉転換の転写調節ネットワークを推定した．代表的な遺伝子間のネットワークについては図5に示した．

推定された上皮間葉転換の転写調節ネットワークについて，上皮間葉転換の初期では，E-カドヘリン Cdh1，ケラチン KRT18 の上皮マーカが発現していたが，その後，発現が喪失していった．snail1/2, twist1/2, Zeb1, Klf8 は E-カドヘリン Cdh1 を発現抑制することが知られているが，実際，遺伝子調節関係にあることがわかった．中期では，Sp1 は vim を発現誘導することが知られ，Sp1 の発現がノックダウンされると上皮間葉転換が進行しないことが知られているが，実際，Sp1 と vim が転写調節関係にあった．一方，TGF シグナル伝達系としては，途中から TGF 受容体(TGFβR2)が発現誘導され，Smad2 との遺伝子調節関係にあった．Smad2 の下流で ECM 産生が誘導され，上皮間葉転換が進行することは既知である．後期では，フィブロネクチン FN1, CD44, マトリックスメタロプロテアーゼ MMP9, コラーゲン Col1A1/A2 の間葉マーカが発現誘導された．これらの間葉マーカは今回の解析で Sp1, Znf148 により転写調節されていることが見いだされた．

このように EMT は，「細胞分子ネットワーク状態空間」の中に形成された「定量的 Waddington エピゲノム地形」という確率ポテンシャル場における「相転移」的なアトラクター遷移と考えられる．

EMT は，がんの進行によるゲノムの不安定性を受けて，このバリアを低下させ，細胞タイプ間の移行を容易にしていると考えられる．上皮安定解を不安定化し，上皮安定解の安定性を超えていかにして間葉安定解へ移行するかは，エピジェネティックな修飾やゲノムの不安定性が関与していると考えられ，また，上皮安定解から間葉安定解へ"安定に"移行するには，上皮間葉転換を sustainable に進行させる機構が内在していると考えられる．

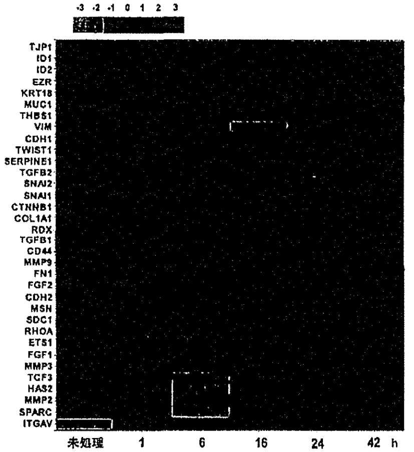


図4　TNF-α, TGF-β により刺激したヒト網膜色素上皮細胞(ARPE-19)の上皮間葉転換の関連遺伝子のヒートマップ[4]

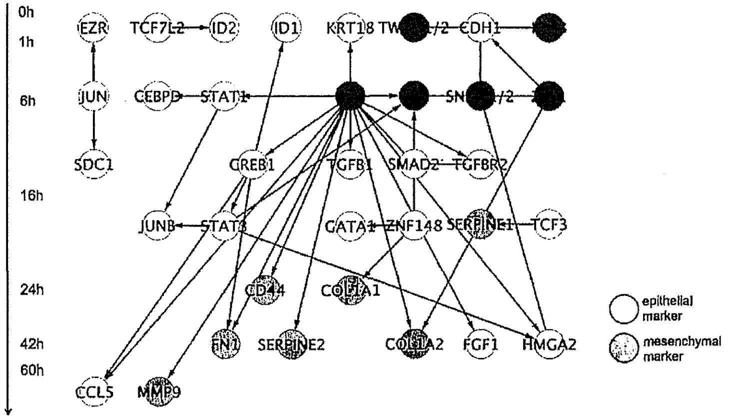


図5　上皮間葉転換の転写調節ネットワークの時間推移の概観

3. タンパク質間相互作用ネットワークの階層構造と薬剤標的分子の位置

(1) タンパク質相互作用ネットワークの3層構造の発見

タンパク質間相互作用ネットワークとは，生体内で相互作用するタンパク質をネットワークで表したものである．タンパク質をノード，相互作用をリンクで表す．タンパク質(ノード)が持っている相互作用(リンク)の数を，そのタンパク質(ノード)の結合次数(degree)といい，結合次数はそのノードの特徴を現す値の一つとして用いられている．また，そのノードの周りの結合の密さ具合を表す指標にクラスター係数がある[5]．そのノードにつながっている周りのノードがお互いに全てつながっていたらクラスター係数は1，まったくつながっていなければ，クラスター係数は0である(付論6参照)．

数学の分野においてネットワークは長年に渡って研究されてきた．最近注目を集めているのはスケールフリーネットワークである[6]．これは，ノード間の結合数が平均的にバラついている(結合次数正規分布)ランダムネットワークとは違って，非常に少数のノードに結合が集中して(hubノード)大半のノードが1や2程度の低次の度数(ブランチ)を示す分布で，ハブーブランチ型ともいわれている．結合次数の分布はハブからブランチにかけて両対数をとると直線になる．地震や雪崩の大きさ(横軸)と頻度(縦軸)の分布はこれに従う．正規分布と違い何らかの臨界的なバランスが壊れたときに発生する事象の頻度分布を表すものと考えられている．生命系では最初に，代謝反応ネットワークがこのようなスケールフリーネットワークであることが見出された．タンパク質相互作用ネットワークもスケールフリーである．

著者らは，タンパク質相互作用ネットワークが，単純なスケールフリー分布ではなく，内部に構造があると考え，次数ウィンドウ移動法によって，次数に依存してノード間のネットワーク構造が密か疎かを次数に依存した部分ネットワークを切り出し，そのクラスター係数を計算したところ，中程度の次数(相互作用数)のたんぱく質間の部分ネットワークは，お互いに密に結合していて，生命分子ネットワークのバックボーンを形成していることが分かった．次数の高いハブタンパク質間はお互いに疎遠で，その相互作用は皆無であった[7]．すなわち，模式的に書くとたんぱく質間相互作用ネットワークは図6の構造をしていることが分かった．3層構造をなし，ハブは低次数層のたんぱく質を部下として従え，一定の機能を果たしているが，中程度次数のタンパク質を介して他のハブの支配するモジュールと連絡している．図7右図に中程度次数層を真ん中に描いた図を示す．

(2) 薬剤標的のネットワークによる評価

さらに，薬剤標的分子を人のタンパク質間相互作用ネットワーク上にマップしたところ，多数の薬剤標的分子がネットワークの中程度次数タンパク質層，すなわちバックボーン上に存在すること，相互作用数の少ないタンパク質も薬剤標的分子になりうること，そして，相互作用数が大きすぎるハブタンパク質は薬剤標的分子にならないことが判った(図7)．また，抗がん剤の薬剤標的分子の相互作用数は抗がん剤以外の薬剤ターゲットよりも有意に多いことを発見した[7]．これらの結果は，バックボーンに存在するタンパク質は薬剤の標的分子となりやすく，また，薬剤の標的分子の相互作用数はその薬剤の副作用に影響を与えることを示唆する．著者らは人のタンパク質間相互作用ネットワークのバックボーン上に存在するタンパク質のリストの作成を行い *PLoS Computational Biology* 誌上で公開した[7]．このリストは，より効率良く新たな薬剤標的分子を探索するための一助となることが期待される．

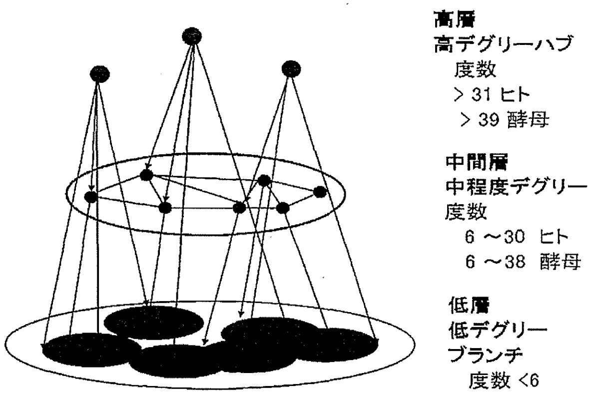


図6 タンパク質相互作用ネットワークの次数による3層構造

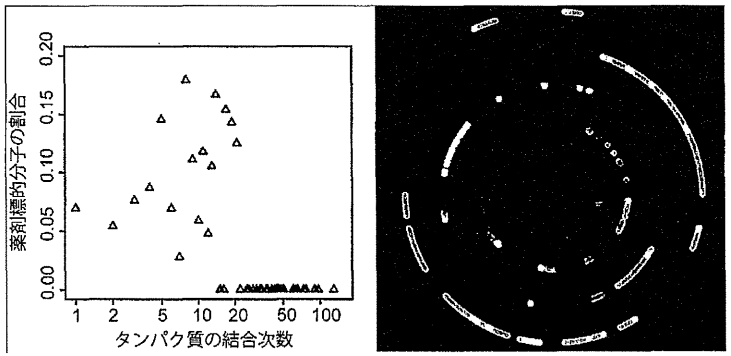


図7 薬剤標的分子とタンパク質間相互作用ネットワークの関係
(左図)横軸はタンパク質の結合次数，縦軸は横軸で表されている結合次数を持つ全タンパク質中での薬剤標的分子の割合を表している．例えば，図から結合次数が1のタンパク質のうち約7%が薬剤標的分子であることがわかる．(右図)人のタンパク質間相互作用ネットワーク上に薬剤標的分子をマップした図．白いノードが薬剤標的分子となるタンパク質を表している．高い結合次数を持つタンパク質を水色のノード，中程度の結合次数のタンパク質を赤いノード，低い結合次数のタンパク質を黄色のノードで示している．赤い中間ノード間の相互作用を赤い線で，赤と水色のノード間の相互作用を緑色の線で，水色と黄色のノード間の相互作用を黄色の線で表している．この2つの図から結合次数が高すぎるタンパク質は薬剤標的分子になることはできないが，中程度の結合次数のタンパク質は薬剤標的分子になりやすいことが判る．

おわりに

細胞分子ネットワークの立場から，疾患や創薬戦略を捉える「システム分子医学」の概念と著者らの研究を示した．システム分子医学は，未来医学の基礎としてますます発展していくものと思われる．

参考文献

[1] Waddington, C. H.(1957). The Strategy of the Genes. London: George Allen & Unwin
[2] Kaufman S., The origins of order: Self organization and selection in evolution, 1993, Oxford press
[3] Guarino M, Rubino B, Ballabio G., The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. Pathology. 2007; 39 (3): 305-18.
[4] Takahashi E, Nagano O, Ishimoto T, Yae T, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates transforming growth factor-beta-dependent epithelial-mesenchymal transition by promoting hyaluronan-CD44-moesin interaction. J Biol Chem. 2010, 285(6): 4060-73.
[5] Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature 393: 440-442
[6] Albert A, Jeong H, Barabasi AL (1999) Diameter of the World-Wide Web. Nature 401: 130-131.
[7] Hase T, Tanaka H, Suzuki Y, Nakagawa S, Kitano H (2009) Structure of protein interaction networks and their implications on drug design. PLoS Computational Biology 5(10) e1000550