

的に合致させ、ヘルスケアと差別化していくかの問題、さらに4つ目として、これからの個別化医療を進めるにあたって、膨大な個人のゲノムを含めた情報のビッグデータ化に対するセキュリティの確立と、その扱い方の規制化あるいは横断的な学会レベルでのそのコンセンサスの確立・ガイドライン作り、さらには省庁レベルの指導などが挙げられる。現状では、どれ一つとして方向が見えず、模索中である状況にあるようであるが、このような状況の中で、本年4月からスタートする日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development ; AMED）設立に向けての準備がなされており、前述した課題の一つ一つはおそらくは AMED が実際に動いて解決すべき課題も含まれるだろう。その中でヒューマンサイエンス振興財団創薬資源調査班の調査活動の一環として、提言し行動していくことは一製薬企業の立場を超えて大変重要な使命であると痛感している。

【参考文献】

- 1) Welcome Trust Case Control Consortium et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447: 661-678.
- 2) <http://www.genome.gov/GWASStudies/>
- 3) Sato N., et al.: Likelihood ratio-based integrated personal risk assessment of type 2 diabetes. *Endocr J.* 2014 ;61:967-88.
- 4) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、平成25年2月8日全部改正、文部科学省・厚生労働省・経済産業省
- 5) 「疫学研究に関する倫理指針」平成20年12月1日一部改正文部科学省・厚生労働省 Q&A 平成19年11月1日
<http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/>
「臨床研究に関する倫理指針」平成20年12月1日一部改正
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shinshin.pdf>
- 6) Green C.R., et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 ;15:565-74.
- 7) Burke W., et al. Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genet Med.* 2013;15:854-859.
- 8) Johnson KJ., et al. Return of results from genomic sequencing: A policy discussion of secondary findings for cancer predisposition. *J Cancer Policy.* 2014 ;2:75-80.
- 9) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての Q&A 指針
8. 遺伝情報の開示、平成25年4月22日
- 10) 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へ: 診療と治療社、東京、2012年
- 11) *Time* May 27, 2013

(3)ベンチャー企業のコホート研究への取組み

ヒアリング先： ヒュービットジェノミクス株式会社
一圓 剛 代表取締役社長

要約

コホート研究に関して、その総論的な意義や課題を久山町コホート研究とヒュービットジェノミクスの取組みを中心に解説した。コホート研究には医学・遺伝学・免疫学などの科学的に緻密な評価と、蓄積データの理論的な解析が不可欠であるが、現在の日本の医療制度を背景とした問題点が山積している。そのなかでも久山町コホート研究は成功を収めた研究であり、これには小規模ではあるが正確・精密な評価や継続的な取組みが効果的であった。今後は、個人の遺伝子情報と自分記録を含めた医療情報の活用を有機的に進めていく必要がある。患者のデータからアクセスする創薬や医療はプラチナ産業とも言われており、民間企業の積極的な参入が不可欠であり期待されている。

1. はじめに

日本におけるコホート研究を二つに大別すると、健常人・住民コホート研究と疾患コホート研究がある。健常人・住民コホート研究の代表例は、九州大学の久山町研究、国立がん研究センターの多目的コホート研究、東北大学の東北メディカル・メガバンク、山形大学の山形分子疫学コホート、京都大学のながはま 0 次予防コホート研究などである。疾患コホート研究の代表例は、理化学研究所のオーダーメイド医療実現化プロジェクト、国立がん研究センターのがん検診受診者コホート、愛知医科大学などの JACC study がん特定領域大規模コホート研究、千葉県がんセンターのがんの分子疫学コホート調査研究事業、横浜市立大の心疾患における酸化ストレスに関する前向きコホート研究、九州大学の喫煙関連呼吸器難病に対する前向きコホート研究、国立精神神経医療研究センターの精神障害・精神保健に関する疫学・コホート研究などである。

今回、久山町研究をはじめ多くのコホート研究にいろいろな形で関与しているヒュービットジェノミクス株式会社の一圓 剛氏にコホート研究全般の現状と今後の課題に関してのヒアリングを行ったのでその内容をまとめる。

2. 久山町コホート研究からの教訓

(1) コホート研究は何故大事か、久山町コホートの歴史から

久山町コホート研究では 40 歳以上の 85%が健診を受けており、死亡者の 90%が剖検される。加えて追跡率は 99.9%であり、今まで追跡出来ずに調査対象から外れたのは 3 名だけである。この追跡率の高さから、精度の高い認知証の発症率予測を出している。1985 年・1990 年・2000 年の時点での久山町のデータから、認知症になったかどうかを調べ、発症率を計算したところ、2005 年時点の要介護の認知症患者の推定人口は 300 万人と推計された。厚生労働省は当初 150 万人と推計していたが、近年では久山町の推計と同じ 300～400 万人へと改定している。

久山町がこのような正確な統計を出せた背景には、研究の継続性が大きな要因となって

いる。研究の発端は、50年前に勝木司馬之助氏が熊本大学から九州大学医学部第二内科教授に移籍した際、米国から帰国していた荒木淑郎氏より剖検データを基に統計解析ができるということを知り、荒木氏と共に日本での脳出血と脳梗塞の発症数のエビデンスを確かめる研究を米国 NIH に申請したことに始まる。

研究の継続性については、町が本研究に多大な協力を行ったことが非常に大きい。通常の疫学研究では行政からの支援は限られているが、久山町では5代の町長（江口浩平氏・小早川新氏・佐伯勝重氏・鮎川正義氏・久芳菊司氏）が、いずれも健康畑出身者であったこともあり、久山町研究をサポートし続けた。コホートを設定した時に一番問題になるのはその自治体の首長が代わり、180度施策が変わることである。多くの政治家は先代の施策を否定するが、50年間、5代に渡り継続するのは容易ではない。特に、2代目の小早川氏は、第4代経団連会長の土光敏夫氏のブレインであったが、非常にユニークな町政を行った。久山町は非常に財政が困難な状況であり、十年前までプールがなかったが、プール作るくらいであれば川を泳げるようにする。上水道を綺麗にして福岡市に水を売却し、その代わり下水道処理を無料で福岡に依頼する。保育園も無いが、子供を育てるのは親と家族の責任であるとし、皆で育てる環境をつくる。但し生活に困った人を預かることは行わない。風邪にかかると自費であるが、子供の3,000円を超す医療費は、すべて町が負担するなどがある。このように、歴代の町長が久山町研究の鍵を握った。また、九州大学の教授も5代続き、病理学教室も5代目、保健師も5代目、開業医はその子息らが引き継いでおり、久山町研究は、50年間続いている。

（2）久山町の医療体制

久山町では、住民は一般的に開業医が診療しており、医師の手に負えないときには患者を九州大学付属病院に紹介している。また、九州大学での調査データは開業医に送られている。すなわち、住民のデータを開業医と九州大学が共通で見るという非常にシンプルな形である。もし開業医でしか見ることが出来なければそれぞれにデータベースが存在することになり、電子カルテがあったとしても互いに参照できない。つまり、久山町では今の電子カルテによる共通化をアナログで行っているのである。

（3）久山町研究の費用と成果

久山町研究の費用面については、当初米国 NIH から研究費を得ていたが、1973年～2001年は九州大学から450万円、久山町から2,800万円が提供された。また、別途、久山町が健康診断の費用を捻出している。

久山町研究の成果としては、脳卒中の原因遺伝子が2006年にGWASで見つかった際にその論文のコントロールデータとして使われたのが最初である。その後 Nature Genetics 誌で疫学研究として初めて掲載され、最近では毎年 The Lancet 誌 2 報ずつ、The New England Journal of Medicine 誌、Nature Genetics 誌等に論文が出てきつつあり、2006年は合計13報、2010年は合計35報の論文数がある。

（4）久山町研究の成功要因

久山町研究における大きな成功要因は、地域のカルチャーに加え、個人情報大切に扱

うなど様々な研究関係者が努力をしてきたことである。さらに、上記のような公的資金に運営を依存しない自立性と、社会における合意形成も要因として挙げられる。久山町研究では過去に、当時の疫学研究者が遺伝子解析をするには同意が必要だと知らなかったため住民に無断で遺伝子解析を行っていたことがある。このことが問題になり、研究関係者らが住民世帯全戸に謝りに行ったが、その時に、「良い研究をやっているのだから続けて欲しい」という町民側の要望の声が大きく出てきたため、継続させることができた。現在では久山町での遺伝子検査は、5年毎の定期診断で得られた試料を理化学研究所の久保 充明氏らが解析しており、その他研究のコントロールデータとしても非常に有用なものとなっている。また、完全な情報公開も重要な要因の1つである（図1）。

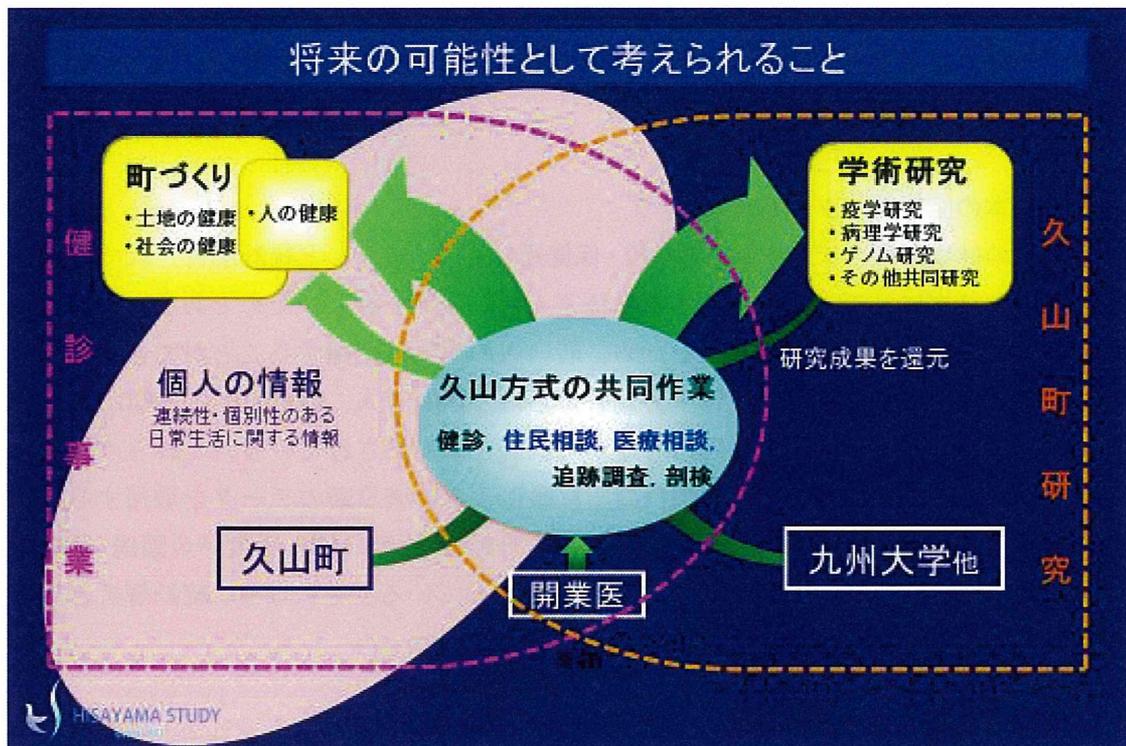


図1. 久山町研究と久山町健康事業

(ヒュービットジェノミクス社・一圓剛氏提供資料)

3. コホート研究に関する課題と意見

(1) 長期の格差

「Inequality in long run (長期の格差)」、この言葉は2014年5月23日のScience誌の表紙を飾ったフランスの経済学者 Thomas Piketty の論文中的言葉である。Piketty は、「科学が進み社会構造が屈折する中で、貧富の格差が拡大する。貧困層が30%を超えた時に必ず革命が起きており、現在の米国にとっては重大な危機である。」と指摘している。Science誌の論文では、この長期の格差を解決する方法が科学の中にあるかということ論点としている。

その結論は、「正しい情報に基づいた分析、多様性・突発性の克服こそが貧富の格差を無くしうる唯一のキーワードである」と書かれている。Piketty の論文の背景には、収入、資産、税など経済活動に関するビッグデータの解析があり、格差問題が自由な社会の当然

の結果ではなく、解決すべき問題であることを強調している。

一圓氏は、疫学データは医薬品の開発や使用のために使うのではなくて、社会構造を変えるために使うべきであると考えている。

(2) 革新的イノベーション創出プログラム

2014年度の「革新的イノベーション創出プログラム (Center of Innovation Science and Technology based Radical Innovation and Entrepreneurship Program ; COI STREAM)」の中でコホート研究の応募は 13 件ある。COI は大学の研究でイノベーションを起こすことを目的としているが、イノベーションの矛先がビッグデータ、医療データ、遺伝子データ、オミックスデータへと変化してきている。COI STREAM のガバニング委員長である前東京大学総長の小宮山 宏氏は、集団のデータを集め解析をすることで、ビッグデータ解析が可能になるとともに、より大きな社会問題を解決する突破口になるのではないかと意見を挙げている。

(3) 日本の医療データの分析

小学校の健康診断のデータは、小学校・保健所にあり、ほとんど統計解析されていない。その理由は日本にはデータを分析する職種と人材が極めて少ないためである。また、多くの健診の対象者は 40 歳以上であるため、若い人の病気は把握することができていない。例えば糖尿病の罹患率について厚生労働省からは 1,280 万人、1,000 万人、960 万人、840 万人、550 万人という数字が、同じ省庁から統計として出されている。これらの数字を検証するには、一般的に去年受けた国民健康保険による健康診断のデータを取得する必要があるが、国保加入者の健康診断の受診率は 30% である。国保の加入者数が全国民(母集団)の約半分とすると、たった 15% のデータで予測をしていることになり、統計解析として無理が生じている状況にある。

(4) 日常生活のデータ

「紫式部は何を食べていたか」などを題材にした本がある。その本を基に平安時代の貴族が食べていた食事を再現したところ、炊飯を食べ、瓜の漬物を食べ、おやつに蘇(乳製品)を食べていた。蘇は 2,500kcal くらいあり、高カロリーであるため、合計すると現在の食事よりカロリーが高い。また、この時期の書物に水を欲して発汗し多尿で最後に死亡する飲水病と思われる記載があり、糖尿病を罹患していた人も存在していたと考えられる。一方、日本で最も貧しかった時代は戦後であり、昭和 10 年(1935 年)代から昭和 30 年代くらいが最も栄養が少ない時代であった。そのような時代背景を基に疫学統計を行うのが、フランスやイギリスでは流行しており、出生時の体重が軽いほど糖尿病になりやすいという研究報告などが出されている。

(5) 医療情報の利活用の構図

医療情報は様々なところにあるが、統合して誰が使うかを分かるようにする必要がある。基本的に健康保険料は 3 割を自身が負担するが、7 割は国や健康保険組合の負担であること考えると、国が持つべきだとの意見も多い。しかしそのリソースは個人であるため、健

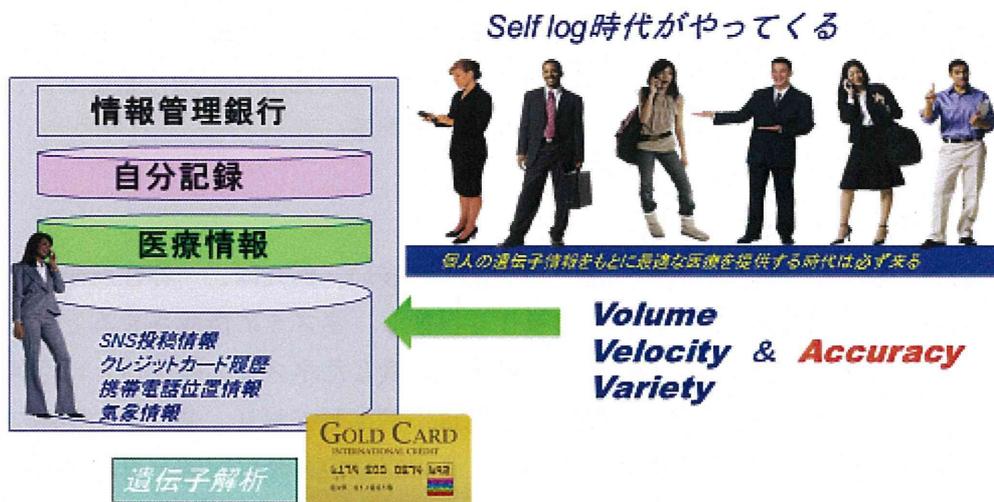
康診断のデータを個人に返して貰い、それを預かるビジネスがあってもいいのではないかとというのが一圓氏の考えである。

社会インフラとして様々なところでの仕組みが考えられている。従来の仕組みは医療情報を単純に社会インフラとしてデータをまとめたものである。これに対し学会会議などでは、将来の社会像として医療情報に対し、デポジットを利用するシステムであるためお金がかかるが、ICカードなどでアクセスが可能になる時代が来るのではないかと議論されている。この仕組みは情報管理銀行と呼ばれている。個人が情報を持っていても理解も使用もできないが、何れかの場所に保管しておくことで、将来の専門臨床医による診断の際に役に立つと考えられる。

「糖尿病に自覚症状はない」とよく言われている。しかし糖尿病になった患者の経時的記録を見ると面白い出来事が見えてくる。例えばストレスを受けた時に直ちに空腹時血糖が上昇するが、HbA1cはそれから数ヶ月経たないと上昇しない。また、その人たちが休暇を取りインスリンを投与されると元に戻る。このような糖尿病が存在するという事は、糖尿病を発症した際に、どのような自覚症状があるかということを見なければならず、これらは自分記録を含めたデータでしか分からない。

一圓氏らは、患者が健康な時点から毎年健診を受けてもらいつつ、SNSで情報を集めるということのあるコホート研究の中で検討している。これが将来どの程度、他のコホート研究に浸透するかは分からないが、これに遺伝子データが加わるととてつもないビッグデータになる。がんに限っては体細胞変異を解析することが診断上有用になってきた時代になっているが、遺伝子データはいつでも取得できるので、今は遺伝子解析の情報よりも、医療情報を取るためにお金をかけるべきと考えている（図2）。

発展系として自分記録管理→情報をどう考えるか？



情報が莫大な価値を生み出す時代が近づいている。
情報を分析しなければ、適切な手を打てない時代になっている。

図2. 自分記録管理：医療情報と自分記録の保管と活用

(ヒュービットジェノミックス社・一圓剛氏提供資料)

(6) 考えられるプラチナ産業

一圓氏が考える最適な IT・健康・予防モデルは、久山町と野村総合研究所による「健康みらい予報」であり、生活習慣病発症予測システムとしてすでに構築出来ている。使用コストの問題はあるが、例えばこれをオープンソースで誰でも使えるようにして、自分の身長・体重等のデータを入れると、遺伝子データ抜きでも自分が将来どれくらいの確率で罹患するかが分かるようになる。

また、遺伝子データ抜きで予測を行ったデータを 1 とすると、遺伝子データを入れると 1.2 倍ほど精度は高くなる。1.2 倍は、例えば 120 万人の患者を 100 万人に減らすことができるという意味を持つため、遺伝子データをこれに統合させていくことには意義がある。

このようなプラチナ産業となりうる「医療情報の個人管理システム」や「新たな就労モデルロボット社会」、「IT 健康住宅モデル」、「グローバル製薬企業」等について、幾つかの勉強会を作って取り組んでいる。

(7) カルテ情報の取り扱い

東京大学医学部第三内科教授、沖中重雄氏は、「目の前の苦しむ患者の中に明日の医学がある」と発言している。カルテの中に書きこまれた文章は非常に重要であり、現在、疫学を研究する際に、医師の書き込んだ情報を電子カルテから引き出すことがなされている。カルテの内容は、例えば「狭心症があった。顔面に冷や汗がでた。病院に行った。血管が詰まっていた。治療して治った。」というものである。統計の数字だけでは細かいヒストリーは分からず、心臓の音がどうだったかも分からないが、このようなカルテの情報を引き出すだけで、かなり有意義な情報が得られる。

(8) 個別医療や予防医療への展開

乳がん患者の診断と治療で最近使われるようになった、分子標的薬、コンパニオン診断薬、ファーマコゲノミクスは、いずれも日本で出来た言葉で、同じ概念であるが種々の言葉が使われている)。しかし、共通する考え方は、的確に効く患者に、効く薬を与え、予防できる人には予防するという非常にシンプルなものである。

(9) 遺伝子情報の取り扱い

遺伝子情報の取り扱いについては考慮すべきことが多い。例えば、一卵性双生児の肥満と痩せについての論文では¹⁾、子供たちの糞便を採取し、ネズミに摂取させると太った子供の糞便を食したネズミは太り、痩せた子供の糞便を食したネズミは痩せるという報告がなされている。すなわち、この現象には腸内細菌叢が関与しており、遺伝子に関係ない肥満の要因が存在することが証明されたのである。この実験の検証は困難と思われるが、対応する方法はある。東京大学附属小学校では、双子を優先的に入学させており、親は子供のデータの使用に対して、同意書を書いている。これらの双子に関する莫大なデータがあり、追跡もできる。例えば「一卵性双生児間では、数学の成績は一致しない」「近くにいる程性格は似なくなるが、片方を祖父母の家に離すと性格は似る」というようなデータがある。また、勉強の成績データは 69 年間分もあるが、まだ十分に解析されていない。

このように色々なところに研究のヒントがあるが、遺伝子のデータ解析の研究に入る前

に、サンプルの性質が研究目的に合致しているかどうかを確認することが重要である。

(10) インターネットによる臨床研究や市販後調査

ALS 患者にリチウム製剤が有効かどうかという臨床試験を行った際、オンライン患者コミュニティ PatientsLikeMe がネットで患者を募った。応募の ALS 患者に対し、医師によるアンケートをインターネットによるアンケートで統計解析したところ、臨床試験と同じデータが得られた。アンケートの整合性や統計解析に若干問題があるという指摘もあるが、FDA は「このような評価の方法もある」との意見を出している。つまり、市販後調査を患者ダイレクトで行える時代が到来する可能性がある。多大な費用がかかる臨床研究や市販後調査を代替できるのかどうかについて、また、臨床研究や市販後調査との関係をどう説明していくかを統計学的に検討していくこととなる。

4. コホート研究においてその他の考慮すべき点

当調査班からの質問に対する、一圓氏の意見を以下にまとめた。

(1) コホート研究とケースコントロール研究

ケースコントロール研究の課題は、疾患群の定義である。バイオマーカー探索ならばゲノムコホート研究、創薬ターゲットのバリデーション等は、ケースコントロール研究が良い。

最近の新薬開発の大ヒットに、帝人ファーマの「TMX-67」（開発コード、一般名：フェブキソスタット）がある。現時点では痛風・高尿酸血症治療剤となっている。キサランチオキシダーゼ活性を阻害したら尿酸を下げるということは分かっていたが、痛風の病態がどうなるかはまだ実は分かっている。この化合物はもともと「タンパク 3000 プロジェクト」で、キサランチオキシダーゼのピュアな結晶が得られたことで、発見に至った。現在、様々な疫学データが出てきており、尿酸が高いことが様々な疾患のリスクになっているということが分かってきた。最近、血糖値等を下げたために隠れていたリスクなのか、あるいは他の要因かはわからないが、そのようなものが疫学研究から分かってくる。

(2) 日本のコホート研究と海外のコホート研究

deCODE（アイスランド）、エストニア、イギリス、フランスでのコホート研究は、規模が大きく、情報もかなり精度が高い。日本の研究は、統計が弱いと思われる。

(3) 今後のコホート研究について

100 万人ゲノムコホート研究では、皆でお金を出す方向で動いている。国でお金を出すのは無理だと考える。どのようなスキームで可能なかとなるが、最近では患者の会で良い会が出来てきている。例えば久山町、有田町、舟形町等は町がお金を捻出している。涙ぐましい努力をしている。後になって、「良いデータがあるので使わせて下さい」とはならないため、汗をかいて協力しておくことが重要である。

提言では、「企業が資金を出せるとは思っていない」と記載した。最近様々なところで提案があり、文部科学省や厚生労働省に研究者の先生方が面談に行くが、しかしながら文

部科学省や厚生労働省は2年で担当が変わるため、細かい部分はあまり考慮せずに予算をどのように抑えるかばかりを考えている。細かい部分を知らずに、同時に3年後に成果を提出と言う。3年後にデータが出るものを疫学研究とは言わないため、無理だということになる。

これからは患者や人が疫学研究を支える時代になると思う。典型的な例では、一型糖尿病の患者の会で井上 龍夫氏がやられている会があるが、ここは年間自前で年間1億円を集めて研究者にファンディングしている。これは凄い会で、何故ここまで力があるのかとも思う。患者の徹底した管理を実施している。そのために東北大震災において、インスリンが無くて亡くなった人は一人もいない。全員にヘリコプターでインスリンを届けた。患者の会はそれほど力がある。そのような会が今後も出てくるのではないかと思う。

日本にはお金持ちの方は意外と多いが、そのような人たちが何故ファンドにお金を出さない環境になっているかを考えると、そのようなところにヒントがあると思う。

(4) ビッグデータの創薬研究ツールとしての可能性について

製薬会社が「薬を作るためにこのようなデータが欲しい」という言い方をしようだが、一圓氏は「それほど欲しいデータであれば自分で取ったらどうか」と思う。国として大事であるのは、使えるかどうかは別にして健康福祉と予防に役立つデータを作ることへの支援である。その中で使ってもいいというデータを使わせてもらえる企業がどう創薬に活用していくかは今後大事だと思う。

(5) 疫学研究倫理指針の改訂と今後のコホート研究に与える影響

疫学研究指針は変わってもあまり関係ないと思う。むしろ臨床研究で介入がある場合に影響があるだろう。例えば糖尿病治療薬メトフォルミンだけが、長期投与で糖尿病によるがんの発症を抑えている。薬を前向きに飲ませる場合は、新しい方法を考えないと検査が必須になるため難しいと思う。言えることは、ゲノムが出てきたお陰でそのような研究に関しては二重盲検が必要なくなるということである。理由はゲノムデータを取っているため、メトフォルミンの効果があつた人と効果が無かつた人でゲノムを解析し、効果があつた人がある特殊な遺伝子を持っていることがわかると、メトフォルミンのターゲットがGWASで引っ張り出せる。そうすると臨床データをオープンに取り、遺伝子で振り分けるという二重盲検も可能になるだろうということである。実際にそのような発想でやり始めているベンチャー企業もある。

電子化をしてどれだけ情報を取っていくかについては、シンプルなデータとして臨床情報を得る体制が構築できないと、臨床研究の倫理指針への対応上、困ると思う。

(6) ヒュービットジェノミクスの今後の活動について

SNP解析やGWAS中心から全ゲノム塩基配列解析へ切り替えている。ゲノム解析はタイピングの時代はほぼ終わったが、解析技術や遺伝統計は弱いので、これが一番重要と考えている。遺伝統計学解析は株式会社スタージェンの鎌谷直之氏と多型解析のアルゴリズムで提携しているが、むしろデータのテキストマイニングに力を入れている。

PD-1抗体の出現で、今後は、体細胞変異のエクソンシーケンスが主流になると思う。

(7) コホート研究の倫理審査

地域でコホート研究をやる場合は、臨床機関もヒュービットも各地域で倫理審査委員会での審議を実施し、すべての手順を踏んでいる。

(8) 地域コホート研究での臨床試験受託

新規医薬品で実施することは可能であるが、単独のコホートでは無理があり、かなりの母集団が必要である。

(9) 疾患コホート研究と画像診断について

北海道大学では日立製作所の光トポロジーを活用している。画像診断は極めて大きなマーカーだと思う。認知症では画像解析と患者へのアンケート結果とは一致しない。日立と北海道大学がかなり混み入ったことを考えている。北海道大学は、よく考えたコホートを設計している。

欧米の学会では画像診断が進んでおり、国内は遅れているように思うが、先生方の中に画像診断の開発をしたいという方は多い。画像診断の際に開発したアルゴリズムが単なる機械のおまけになるのかどうかによって企業の利益回収の程度が異なる。先生方の中には、どのようなものを企業が求めているかのディスカッションが出来ないという言い方をする人もいるが、作ったアルゴリズムがどのように利益になるかを企業が上手く言えれば理解されると思う。

久山町は単純に、「やはりアンケートによる診断は間違っている」「では全例を撮ろう」という話でありシンプルである。久山町の画像の解析は、九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター研究管理部門教授の二宮 利治氏が担当されている。

(10) 電子カルテからのデータマイニング

電子カルテからのデータマイニングの例として、認知症患者の言葉のテキスト解析をしている施設がある。認知症の患者がどのような言葉をどの程度の間隔でしゃべった、年齢をとったら同じことを言う、等をすべて分析し、脳機能との相関を見るところまできている。アンケート結果の解析アルゴリズムには立命館大学で開発された、KHcoder というテキストマイニングツールがある。テキストデータに画像解析データを加えたビッグデータによりかなりの確率で診断が付き、そのビッグデータで数年後にどうなるということが分かる時代が来ると思う。

5. 執筆担当者所感

今回、コホート研究に関して、その総論的な意義や課題を久山町コホート研究とヒュービット社の取組みを中心に解説いただき、コホート研究全般の現状と今後の課題に関して理解を深めることができた。また、幅広い事例紹介の中で、ケースコントロール研究の成果が新薬開発研究において役立っていることも実例をもって理解できた。

特に、久山町研究の紹介の中で、全 5 代に渡って町長が研究をサポートし続けたこと、プールを作るくらいであれば川を泳げるようにするといった非常にユニークな町政、遺伝子解析に同意をとらず問題となったが、「良い研究をやっているのだから続けて欲しい」と

いう町民側からの要望が出たことなどが印象に残った。地域に密着し、町民から信頼を得ることでコホート研究が結実するものであることを実感した。

コホート研究は、時間、人、費用、設備に大きな負担がかかる大事業であり、これを支えるシステムをどのように構築していくかが重要な課題であるが、製薬企業は不確定な利益への投資に及び腰であり、国は政党や担当する役人が変わると予算や方針に影響が出る等の問題点があることが判った。講演を通じて、コホート研究を支えるのは、一型糖尿病の患者の会や久山町研究のように患者や人材だと感じた。そして、特に重要な患者の利益としての還元システムは、一圓氏が提唱する、医療データを誰でも使えるオープンソースにして、自分の身長・体重、自然歴としての自分記録や薬歴のデータの入力から、自分が将来どれくらいの確率で罹患するかが分かるようになる、IT・健康・予防モデルすなわち生活習慣病発症予測システム、が成功すれば人々が求める画期的なものになると感じた。

人々への還元システムの実現には、個人の遺伝子情報と自然歴である自分記録を含めた医療情報の活用を有機的に進めていく必要がある。その過程や結果で実現する、患者のデータを活用した創薬や医療は、プラチナ産業とも言われている。すなわち、新規薬剤の開発、オーダーメイド医療、分子標的治療、遺伝子診断や遺伝子治療といった最新の医療や生活習慣病に対する先進医療への貢献だけでなく、遺伝子検査や血液中の未知成分検査を行う機器の開発やその検査結果であるビッグデータを管理、解析する並列コンピューターやそのソフトウェアの開発など、コホート研究の成果が波及する関連研究は非常に多くかつ規模が大きい。コホート研究成果の有機的な活用に多くの産業が意欲を持っていることは想像に難くなく、今後、製薬企業や民間企業が多方面から多目的にかつ積極的に参入を希望するようなシステムが構築されることを期待したい。

【参考文献】

- 1) Human Gut Microbes Alter Mouse Metabolism, Depending On Diet
American Association for the Advancement of Science September 5, 2013

第三章 行政の動向

はじめに

本章では、平成 27 年 1 月 16 日に、日本医療研究開発機構設立委員会、理化学研究所、医薬基盤研究所、産業技術総合研究所の主催で、大阪のグランフロント大阪で開催された創薬支援ネットワークシンポジウム「オールジャパンの創薬支援－創薬立国日本に向けて－」¹⁾、並びに平成 27 年 1 月 19 日に開催された、ヒューマンサイエンス振興財団主催「平成 26 年度第 7 回勉強会講演「平成 27 年度における厚生労働省の医療分野関連予算について」²⁾」での諸講演、さらには、内閣官房健康・医療戦略室のホームページ掲載の資料、その他を参考とし、今後、日本医療研究開発機構が中心に進めていくと見られる医療分野での研究開発振興政策を纏めた。特に重点戦略の一つである、ゲノム医療の実現に関してコホート研究やバイオバンクの果たす役割は大きく、最近、新設された、「ゲノム医療推進協議会」の動きなども今後、注視していく必要がある。

(1)健康・医療戦略と日本医療研究開発機構

1. 健康・医療戦略推進法

平成 26 年 6 月 24 日に閣議決定された、『日本再興戦略』改訂 2014－未来への挑戦－において、がん、難病・希少疾病、感染症、認知症等の克服に必要なわが国発の優れた革新的医療技術の核となる医薬品・医療機器・再生医療製品等を世界に先駆けて開発し、素早い承認を経て製品化し、同時に世界に輸出することで、日本の革新的医療技術の更なる発展につながる好循環が形成されている社会を目指すことが明記された。それに基づいて、世界最高水準の医療の提供に資する研究開発等により、健康長寿社会の形成を促進することを目的とした「健康・医療戦略推進法」³⁾が平成 26 年 6 月 10 日に公布された。健康・医療戦略推進法案の概要の骨格については、図 1 に示す。

平成 25 年 8 月に閣議決定により設置されていた「健康・医療推進本部」は、「健康・医療戦略推進法」の成立に伴い、平成 26 年 6 月から同法に基づく法定の本部として医療分野の研究開発推進計画の策定を行い、新独立行政法人・「日本医療研究開発機構」の業務運営の基本方針を決定、関係各府省に対しは予算を含めた総合調整を行うなど、司令塔の機能を担っている。

健康・医療戦略推進法案の概要の骨格

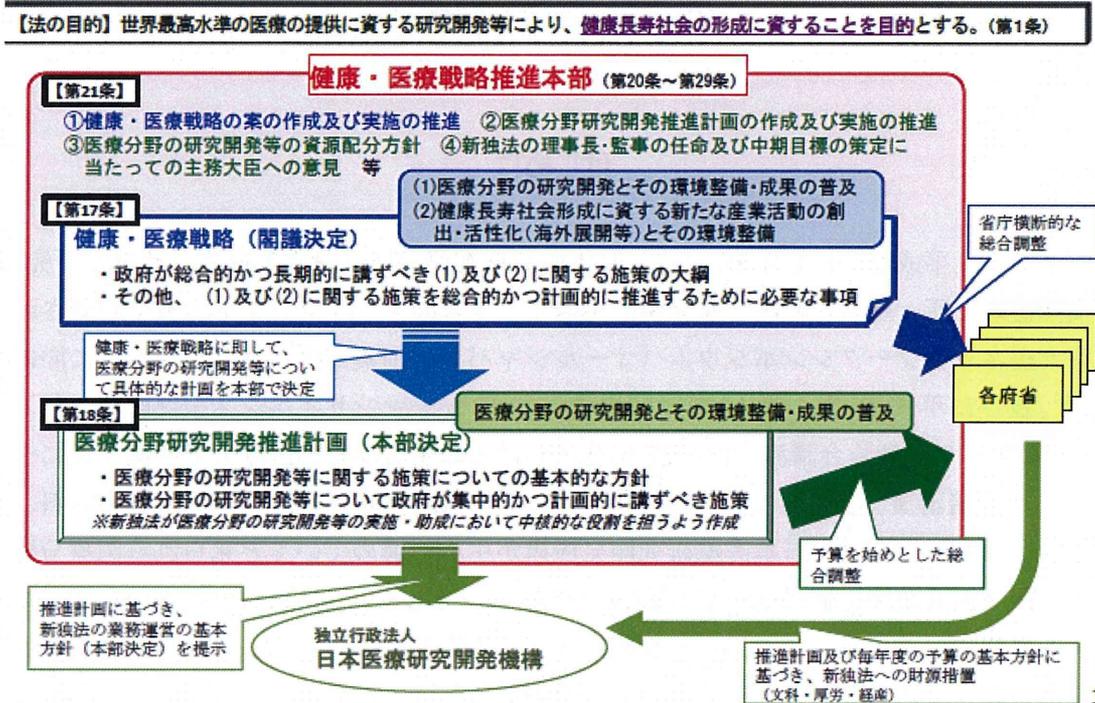


図1. 健康・医療戦略推進法の概要の骨格

(平成26年3月31日、第6回健康・医療戦略参与会合資料⁴⁾より)

2. 新たな医療分野の研究開発体制の全体像

内閣総理大臣を本部長とする健康・医療戦略推進本部の設置により新たな医療分野の研究開発体制が構築され、一元化された総合的な予算要求配分調整が可能となった。図2に示すように、健康・医療戦略推進本部が医療分野の研究開発推進計画を策定、司令塔として総合的な予算要求配分調整を行い、調整費の使途を戦略的・重点的な予算配分を行う観点から決定する。平成26年度予算案においては、国が定めた戦略に基づき日本医療研究開発機構が配分を行うトップダウン型の研究に約1,200億円が計上されており、これに加えて、国の研究機関のインハウス研究に約750億円、研究者の発案によるボトムアップ型の基礎研究に科学研究費助成事業として約650億円、調整費から175億円が医療関係の研究開発に費やされる。

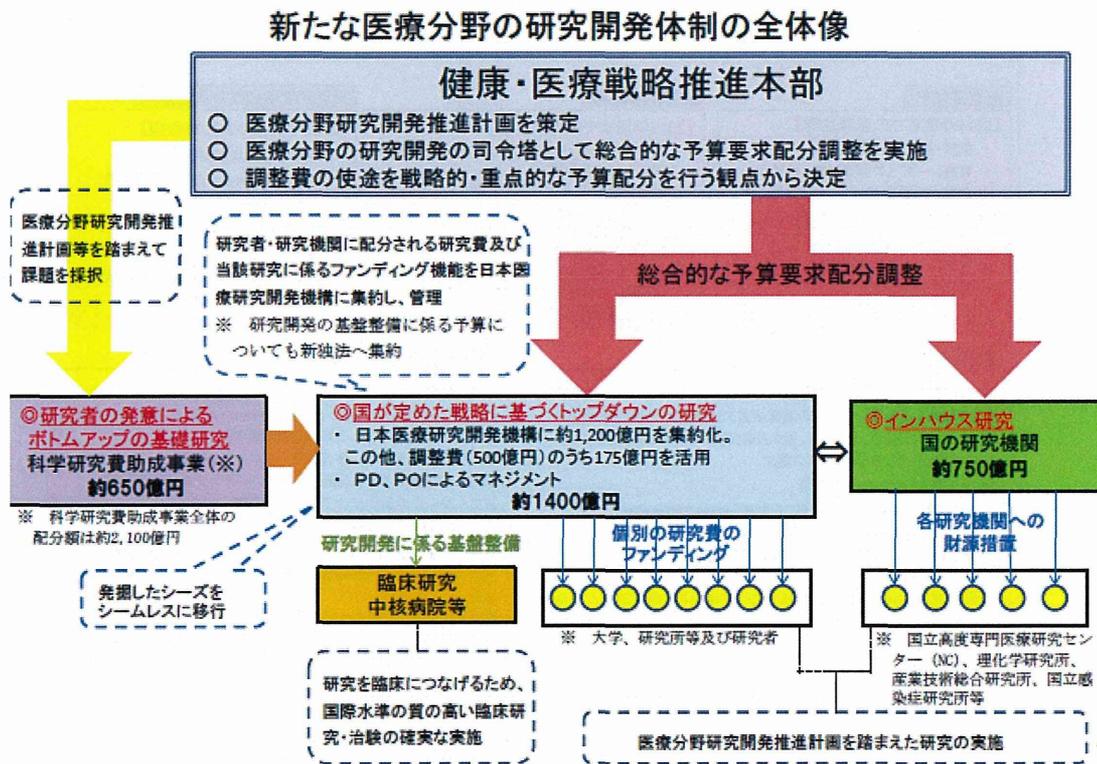


図2. 新たな医療分野の研究開発体制の全体像

(平成26年3月31日、第6回健康・医療戦略参与会合資料⁴⁾より)

3. 医療分野研究開発等施策における達成目標

健康・医療戦略推進本部が決定した「医療分野研究開発推進計画」では、医療分野での研究開発等の施策について、「基礎研究成果を実用化につなぐ体制の構築」、「医薬品、医療機器開発の新たな仕組みの構築」などをはじめとする10の基本方針及び具体的な達成目標が示されている。

基礎研究から実用化ベースへ一貫してつなぐプロジェクトとしては、①医薬品創出、②医療機器開発、③革新的な医療技術創出拠点、④再生医療、⑤オーダーメイド・ゲノム医療、⑥がん、⑦精神・神経疾患、⑧新興・再興感染症、⑨難病、の9つが実施されることになる。これらのプロジェクトの達成目標の一部を図3に示す。達成目標の中の医薬品創出では、2015年度までに相談シーズ評価 400件、有望シーズへの創薬支援 40件、企業への導出(ライセンスアウト) 1件と設定されている。2020年頃までとなると、相談シーズ評価 1,500件、有望シーズへの創薬支援 200件、企業への導出(ライセンスアウト) 5件、創薬ターゲットの同定 10件、と非常に具体的な数値目標が設定されている。

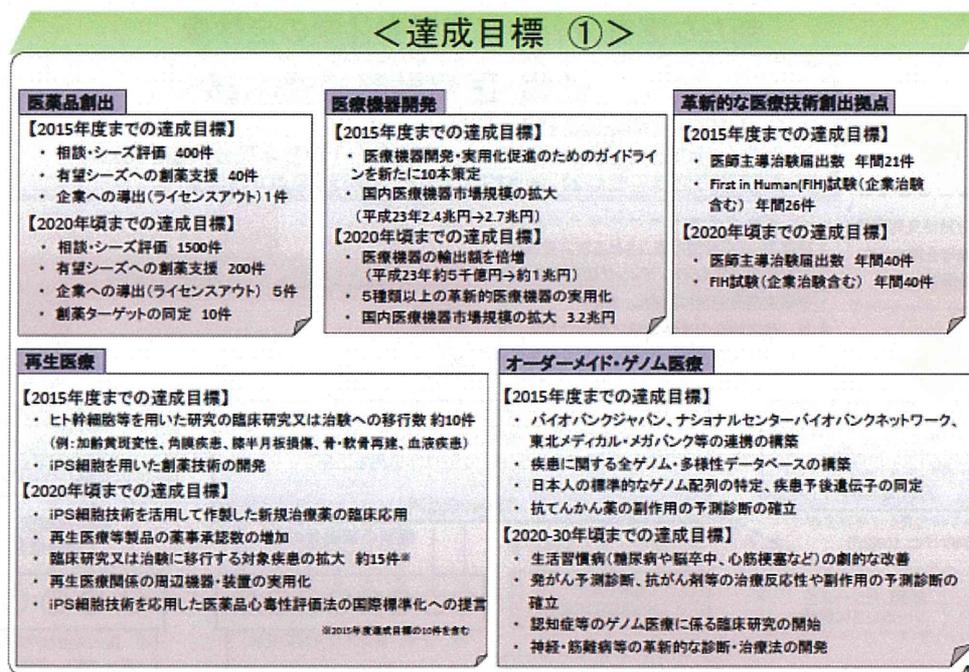


図3. 医療分野の研究開発等施策の達成目標

(平成 26 年 7 月 22 日、第 2 回健康・医療戦略推進本部資料⁵⁾ より)

4. 独立行政法人日本医療研究開発機構

健康・医療推進本部により提示された基本方針に基づいて、医療分野の研究開発及びその環境の整備・助言等の業務を行うための独立行政法人日本医療研究開発機構の設立を目的とした「独立行政法人日本医療研究開発機構法」⁶⁾ が平成 26 年 5 月 23 日に成立し、これに基づく独立行政法人の設立が平成 27 年 4 月 1 日に予定されている (図 4)。

独立行政法人日本医療研究開発機構法案

医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施・助成等の業務を行うことを目的とする独立行政法人日本医療研究開発機構を設立することとし、その名称、目的、業務の範囲等について定める。

法律案の概要

- (独)日本医療研究開発機構の設立(第1条～第3条)**
 - 医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施、助成等の業務を行うことを目的とする、独立行政法人日本医療研究開発機構を設立し、その名称、目的、業務の範囲等に関する事項について定める。
- (独)日本医療研究開発機構の業務(第16条)**
 - ① 医療分野の研究開発及びその環境の整備を行うこと
(例:委託事業として、京都大学におけるiPS細胞を使った再生医療の研究及びその研究に必要な研究機器の整備を行うなど)
 - ② ①の業務に係る成果を普及し、及びその活用を促進すること
(例:医薬品開発における基礎的な研究の成果を製薬企業等に紹介し、実用化開発を促進するなど)
 - ③ 医療分野の研究開発及びその環境の整備に対する助成を行うこと
(例:バイオ医薬品の製造技術の開発に対する補助、臨床研究を実施する上での体制の整備のための補助を行うなど)
 - ④ ①～③の業務に附帯する業務を行うこと
(例:国内外における研究開発・技術開発の動向調査、研究成果の広報、研究を通じた国際協力など)
- 健康・医療戦略推進本部の関与(第8条・第20条)**
 - 理事長及び監事の任命並びに中期目標の策定等に当たって、健康・医療戦略推進本部の意見を聴くこととする。

施行期日

- 一部の規定を除き、公布日(附則第1条)**(法人の設立は平成27年4月1日を予定)**

図 4. 独立行政法人日本医療研究開発機構法

(平成 26 年 3 月 31 日、第 7 回健康・医療戦略参与会合資料⁴⁾ より)

5. 創薬立国に向けた日本医療研究開発機構の役割

平成 27 年 1 月 16 日に開催された、創薬支援ネットワークシンポジウム「オールジャパンの創薬支援」の冒頭は、平成 27 年 4 月に発足する日本医療研究開発機構の理事長に指名されている現慶応義塾大学医学部長・教授の末松 誠氏が「創薬立国に向けた日本医療研究開発機構の役割」の演題で基調講演を行った。

日本医療研究開発機構は、医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進、成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境の整備を総合的かつ効果的に行うため、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施、助成等の業務を行うことを目的に設立される。

文部科学省、厚生労働省、経済産業省の医学・医療研究費を一括管理し、創薬や医療機器の実用化プロセスの加速・推進をミッションとして担うことになる。

健康・医療戦略では、(1) 医療分野の研究開発、(2) 新産業の創出、(3) 医療の国際展開、(4) 医療 ICT 化、が掲げられているが、日本医療研究開発機構は「基礎研究と臨床研究の連携を深めるための PDCA サイクルの構築」、「医療の R&D マネジメント」、「再生医療などの世界最先端医療の実現」、「公正な研究を行う仕組みの整備」などが基本方針として掲げられている。ミッションの実現のためには、すでにアカデミア創薬の牽引役として大きく貢献している創薬支援ネットワークなどとの連携が必要である。図 5 に「医療分野の研究開発等の新たな推進体制」を示した。

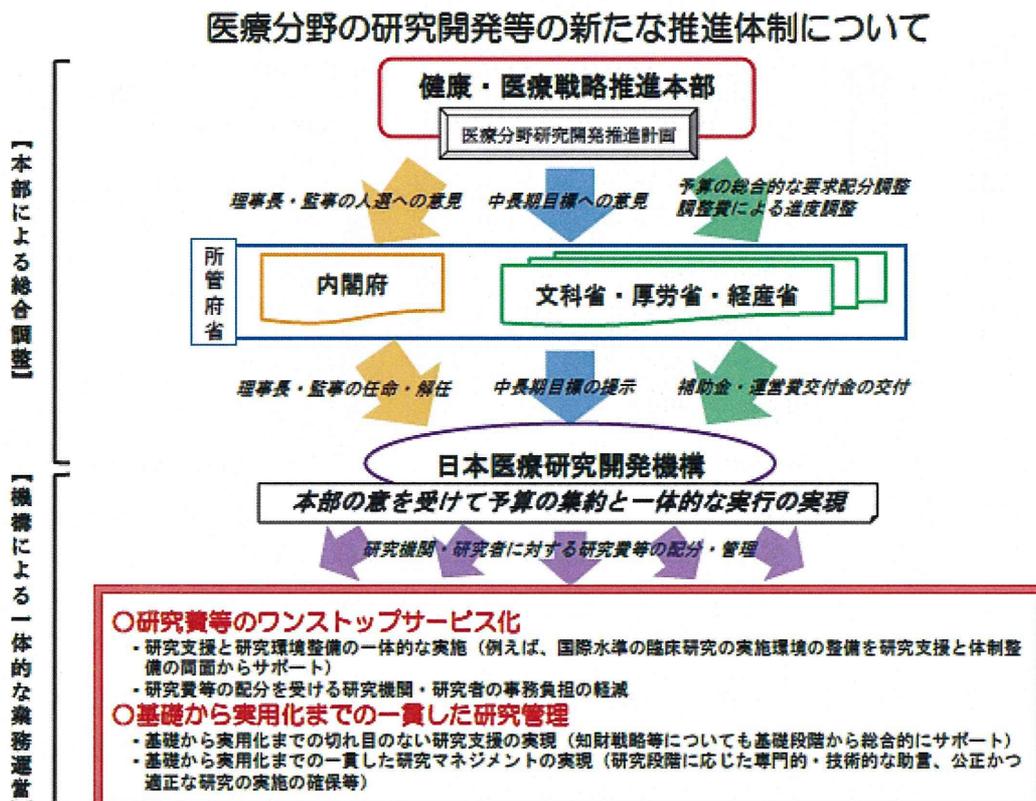


図 5. 医療分野の研究開発等の新たな推進体制

(平成 26 年 12 月 8 日、第 9 回健康・医療戦略参与会合資料⁷⁾ より)

新たに設立される日本医療研究開発機構に求められる機能を以下に示す。

- ① 医療に関する研究開発の実施…プログラムディレクター（PD）、プログラムオフィサー（PO）等を活用したマネジメント機能、PDCA サイクルの徹底、ファンディング機能の集約化、適正な研究実施のための監視・管理機能
- ② 臨床研究等の基盤整備…臨床研究中核病院、早期・探索的臨床試験拠点、橋渡し研究支援拠点の強化・体制整備、EBM（エビデンス）に基づいた予防医療・サービス手法を開発するためのバイオバンク等の整備
- ③ 産業化に向けた支援…知的財産権取得に向けた研究機関への支援機能、実用化に向けた企業連携・連携支援機能
- ④ 国際戦略の推進…国際共同研究の支援機能

日本医療研究開発機構の組織体制については図 6 に示す。

事業部門としては、戦略推進部、産学連携部、国際事業部、バイオバンク事業部、臨床研究・治験基盤事業部、創薬支援戦略部の 6 つが設置され、上述の 4 つの機能を充実させていくものと思われる。

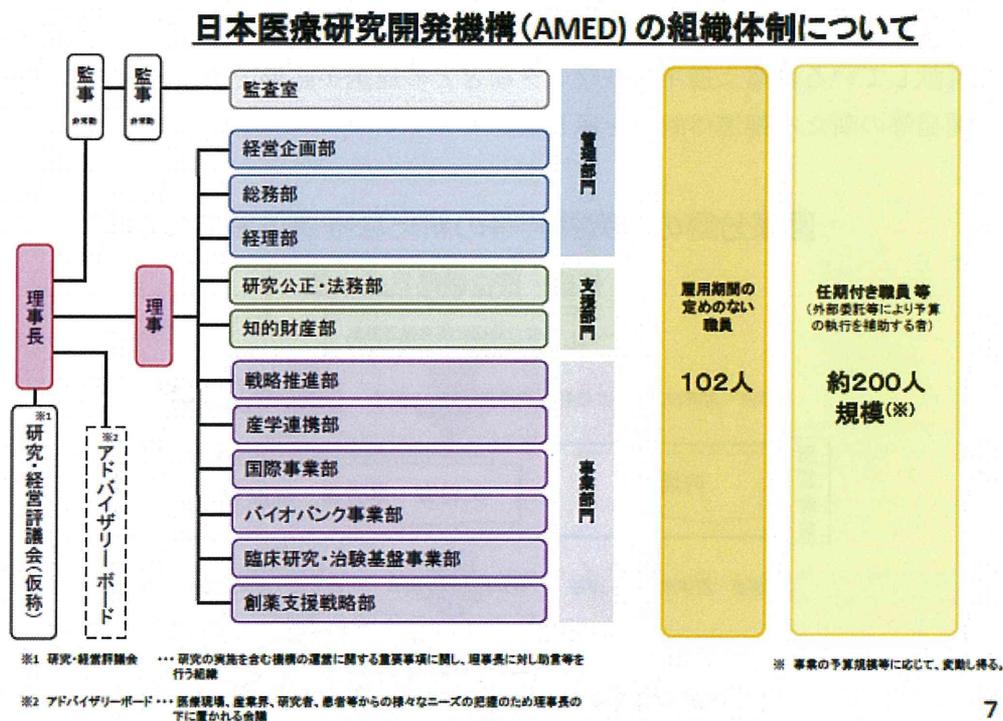


図 6. 日本医療研究開発機構の組織体制

(平成 26 年 12 月 8 日、第 9 回健康・医療戦略参与会合資料⁷⁾ より)

戦略推進部には、医薬品研究課、再生医療研究課、がん研究課、脳と心の研究課、難病研究課、感染症研究課、研究企画課が設置される（図 7）。研究企画課以外の 6 つの研究課がそれぞれの担当事業を推進するにあたり、上記の 5 つの事業部門が横楯機能を発揮し、縦横連携を形成、マトリックス管理・運営を行うことにより全体最適化が図られる。

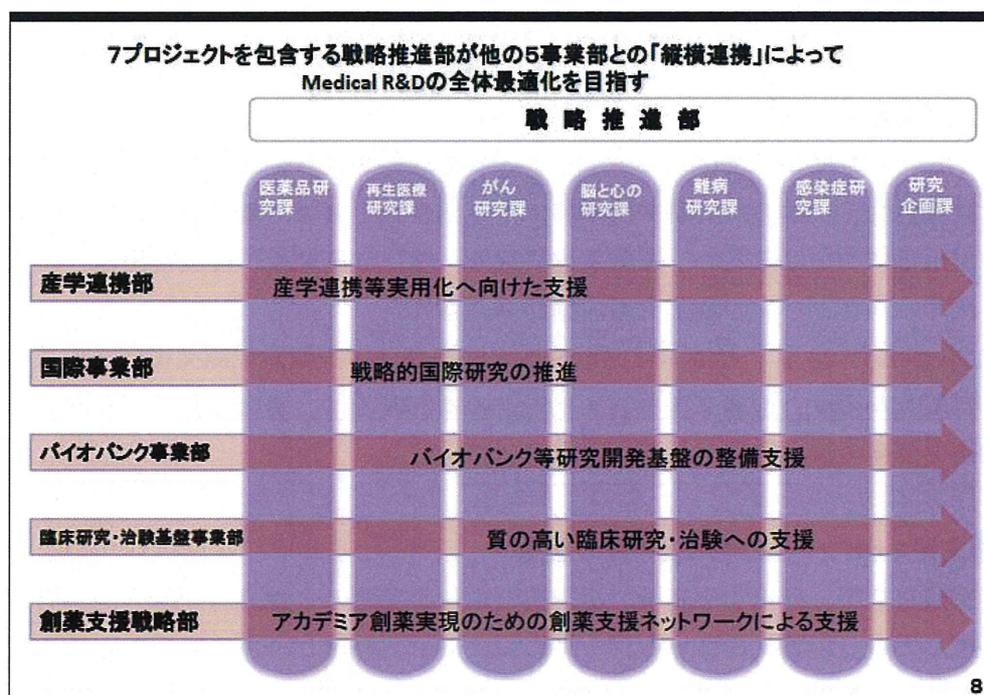


図7. 日本医療研究開発機構のプロジェクト推進のマトリックス管理

(平成26年12月8日、第9回健康・医療戦略参与会合資料⁷⁾より)

6. ゲノム医療への取組み

平成27年1月21日の健康・医療戦略推進会議において、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画で決定されている、ゲノム医療を実現するための取組みを関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」を設置することが決定され、第1回会合が2月13日に開催されている。構成メンバーは、内閣官房 健康・医療戦略室長を議長に、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の局長・審議官、コホート研究やバイオバンクを実施・運営する大学や国立研究機関の責任者・研究者、医薬品医療機器総合機構理事長が参加、民間からは日本製薬工業協会の代表者が加わっている。

日本医療研究開発機構も上述のように、バイオバンク事業部を設置しており、ゲノム医療実現推進に向けての司令塔機能を果たすことが期待される。

タイミングを合わせるように、米国ではオバマ大統領が年初の一般教書演説にて、Precision Medicine Initiative と称する、個人毎の違いを考慮した予防・治療法を確立するという政策を発表しており、その中で、100万人規模の研究コホートを創設することを明言している。これに匹敵するような画期的な提言が「ゲノム医療実現推進協議会」から発信されるのかどうか、注視しておく必要がある。

(2) オールジャパンでの創薬支援

1. 創薬支援ネットワーク

平成 25 年 5 月に創薬支援ネットワークの本部機能を担う創薬支援戦略室が医薬基盤研究所に設置され、大学や公的研究機関等で生み出された優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるため、医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所を中核としたオールジャパンの創薬支援体制が構築された。

平成 26 年 5 月 23 日に健康・医療戦略推進法及び日本医療研究開発機構法が成立し、平成 27 年 4 月からは、創薬支援ネットワークの本部機能は、新たな独立行政法人である日本医療研究開発機構に移管されることになっている。

2. 創薬支援ネットワークの現状と今後の展開

医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所の 3 独立行政法人が協力、連携して取り組んでいる創薬支援ネットワークにおいては、有望シーズの発掘からターゲットバリデーション、HTS（ハイスループット・スクリーニング）、最適化研究、非臨床試験に至るまでの応用研究を中心に、革新的医薬品の創出を目指した切れ目ない創薬支援を推進している。創薬支援ネットワークを関係府省・関係機関が連携して推進するため、創薬支援ネットワーク協議会が設置された。協議会の構成員は、内閣官房健康・医療戦略室長を議長に、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の審議官、局長クラス、医薬基盤研究所理事長、理化学研究所総括担当理事、産業技術総合研究所ライフサイエンス担当理事、日本製薬工業会会長よりなる。

本事業の特徴は、これまでの研究助成を主とした研究支援とは異なり、豊富な経験と幅広い知識を養ってきた製薬企業出身の創薬支援戦略コーディネイターによる研究開発戦略の策定助言に加え、創薬支援ネットワークによる技術支援、最適化研究や非臨床試験に係る CRO 経費の負担が三位一体となった総合的な支援である。アカデミア発の基礎研究成果を医薬品としての実用化へ繋げるべく、継ぎ目なく支援することが期待される。

平成 26 年 10 月末までの創薬支援実績は、相談・評価によるシーズ評価（目利き評価）件数は 200 件以上を数え、ネットワークによる技術支援を含めた総合支援による支援実施プロジェクトは 22 件に上っている。創薬支援ネットワークの構成と取組みを図 8 に、2014 年 9 月までの創薬支援協議会の主な成果を図 9 に示す。

創薬支援ネットワーク

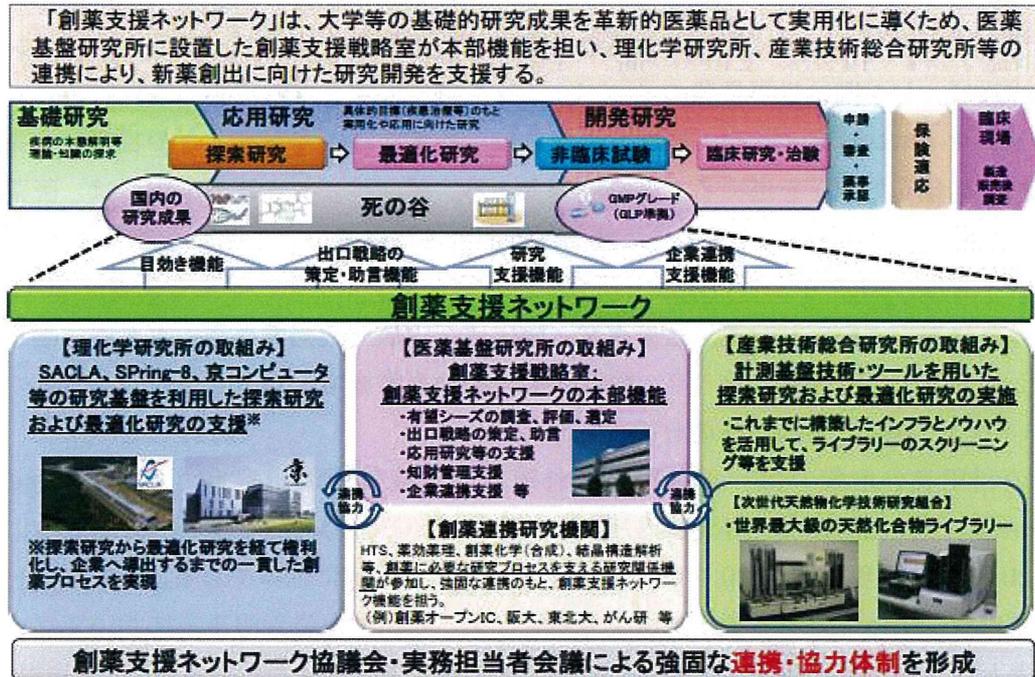


図8. 創薬支援ネットワーク

(平成 26 年 12 月 8 日、第 9 回健康・医療戦略参与会合資料⁸⁾ より)

創薬支援ネットワーク協議会 の主な成果 *2014年9月時点

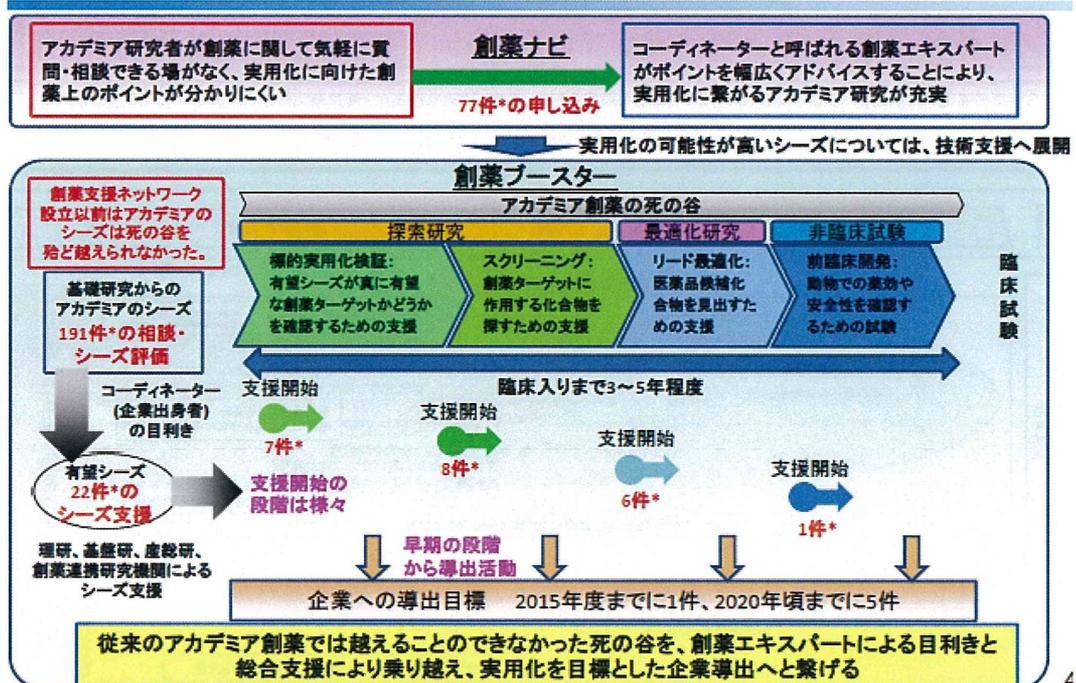


図9. 創薬支援ネットワーク協議会の主な成果

(平成 26 年 12 月 8 日、第 9 回健康・医療戦略参与会合資料⁸⁾ より)