

アメリカのPrecision Medicine Initiative

アメリカのオバマ大統領は2015年1月20日に一般教書演説を行いました。その中で、科学技術に関する施策として、個人の医療情報を活用してPrecision Medicine Initiativeを始めることを語っています。この演説により、アメリカの個別化医療の進展に、また大きな一歩が踏み出されたと評価されています。Precision Medicineとはどのような医療なのでしょう。また日本や世界の医療の方向性にどのような影響を与えるのでしょうか。この施策とその意図や背景を検討しました。

Precision Medicineは「精密医療」と訳される場合もありますが、まだ一般に認知されたネーミングではありません。個人の遺伝子情報などを含む詳細な情報を基に「より精密な対応を行う医療」という意味と捉えると、個別化医療(予防・先制医療を含む)、あるいはゲノム医療の延長線上の概念と考えるほうがわかりやすいでしょう。

しかし、今回よく使われているPersonalized Medicine(個別化医療)という言葉を使わずに Precision Medicineという言葉を使ったことには意図があるようです。

Personalized Medicineは、ヒトゲノム情報などを用いて、疾患への罹患性や薬物感受性等の遺伝子多型情報を基に、個人に適した治療を提供することを目指した医療です。近年、次世代シーケンサー(Next Generation Sequencer、NGS)解析などの著しい進歩により、個人ゲノムやその他の生体分子情報が精密・迅速に分析されるようになり、疾病の原因や発症の過程が分子レベルでより詳細に理解されるようになってきました。これらのオミックスなど生体分子情報を含めた膨大なデータの解析情報研究に基づいて、患者のより精密な診断(疾患の詳細サブグループ分け)を行い、そのサブグループごとの治療や予防(先制医療)の確立を目指すという「個人の詳細な情報をもとにした医療」が考えられていて、これがPersonalized Medicineを一步進めたPrecision Medicineであるという説明がなされています[1][2]。

アメリカのホワイトハウスから次のようなコメントが出されています。『従来型医療(“one-size-fits-all”型医療)は“平均的な患者”のためにデザインされており、すべての患者に有効な治療とはいえなかったが、Precision Medicine Initiativeは従来型医療からの脱却を促し、医療の世界に変革をもたらします』。

つまり、Precision Medicine Initiativeは患者により適した医療を提供するという医療現場や患者のメリットをまず考えた医療戦略です。NGSなどの解析技術の進歩により膨大なデータを入手することができる一方、現場の医師は逆に医療処置に困惑する可能性もあり、この膨大な医療情報の活用を適切に医療現場で進めるために、患者のサブグループ分類の確立とそのサブグループごとの治療や予防法の確立に焦点を置いています。

アメリカのプライベート医療保険会社(Health Maintenance Organization、HMO)では、たとえば腎炎を6つのタイプに分類して、そのタイプ別に最もコストエフェクティブな治療法を推奨しているところがありますが、その方法に通じるものがあるように感じます。

「Data Science」[3]を国家レベルで駆使して、医療全体を患者ごとの個別の医療関連詳細情報の分析によって最善の選択ができる体制に変えていこうというものです。

今回のPrecision Medicine Initiativeはアメリカにおいてオバマケアにならぶ医療分野での重大施策とっていいと思います。

オバマ大統領が教書演説で語ったこの医療施策について、アメリカのホワイトハウスの大統領Webサイトで「ファクトシート」が示されています(表1)。

[1] N.Engl.J.Med. (Feb. 26.2015.) Francis S.Collins “A New Initiative on Precision Medicine”

[2] N.Engl.J.Med. (June.4.2015.) J.Larry Jameson “Precision Medicine—Personalized, Problematic, and Promising”

[3] ここでは、アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health、NIH)のCollins長官が述べた「指数的に増大する様々な種類の生命医療関連データに対するアクセスの統合・分析を行い、新たな価値を作り出す科学」という意味で、「Data Science」を使っている。

表1 ファクトシート(Precision Medicine Initiative)の概要

[Initiative立ち上げに当たっての主要な投資](2016年度大統領予算案において、以下の機関に対して、総額2億1500万ドルを拠出する)

・**国立衛生研究所(NIH; National Institute of Health)に1億3000万ドル**

100万人以上のボランティアによる全米研究コホートの展開が対象。

・**国立がん研究所(NCI; National Cancer Institute)に7000万ドル**

がん発現をもたらすゲノム(genomic drivers)の同定を拡充し、がん治療法のより効果的な開発に向けた取組みを進める。

・**食品医薬品局(FDA)に1000万ドル**

専門情報を取り込んだ高品質のデータベースの開発を実施し、Precision Medicine分野のイノベーションを促進し、公共福祉保護のための規制体制を支援する。

・**全米医療情報技術調整官室(ONC; Office of the National Coordinator for Health Information Technology)に500万ドル**

プライバシー問題に対処して、異なるシステム間の安全なデータの共有を可能とする相互運用性(インターオペラビリティ)に関する標準と要件を開発する。

[Initiativeが目指す目標]

- | | |
|--------------------------|---------|
| ・より大規模かつより優れたがん治療 | ・規制の見直し |
| ・ボランティアによる全米規模のコホート研究の設置 | ・官民連携 |
| ・プライバシーの保護 | |

アメリカが進める医療戦略

アメリカはPrecision Medicineの推進をアメリカの科学技術・イノベーションの重要テーマとして位置付けました。この施策は、がん治療を始めとする医療の革新を進め、また将来の医療費の増加を抑え、そしてこの生命科学分野のイノベーションをいち早く取り込んで今後の成長産業を創生するといった複数の目的を持っています。

もちろん、この大統領発言が唐突に発せられた訳ではありません。すでにNIHでは2013年からBig Data to Knowledge (BD2K) initiativeが始まっていて、NIHは医療データの「Data Science」を推し進める中心機関となるCenter of Excellence for Big Data Computing (COE)をアメリカ国内11カ所に創設しています^[4]。またその「Data Scientist」の人材養成プログラムにより人材の増員を図り、Data Discovery Index (DDI) コンソーシアムを創設して、データベースの整備や活用のしやすさの開発にも力を入れています。

NIHが支援する関連プロジェクトとしてElectronic Medical Records and Genomics (eMERGE) コンソーシアムが作られています。ここでは電子カルテ (Electric Medical Record、EMR) と遺伝子情報の統合・活用を進めようとしています。2007年からの4年間(フェーズI)での根本的な課題は「EMRシステムがゲノム解析のための情報リソースとして活用できるか」ということでしたが、コラボレーションネットワークを確立することに成功し、2011年からフェーズII(2015年7月まで)に移行しています。現在の重要な目標は「遺伝子検査をEMRに組み込む際の諸課題の対応」であり、遺伝子を始めた生体分子情報の臨床での活用を向上するための最善の方法を研究しています。eMERGEコンソーシアムメンバーであるアメリカのフィラデルフィア小児病院やメイヨークリニックといった病院では個別化医療の取組みが始まっています^[5]。

NIHのFrancis Collins長官は「ビッグデータの時代が到来した。NIHがこの革命を作り上げる。指数的に増大するさまざまな種類の生命医療関連データに対するアクセスの統合・分析にNIHが主導的な役割を果たす」と、これからのゲノム・オミックスなどの生命医療データを活用した「Data Science」の重要性と推進の決意を述べています。

Precision Medicineを進めるためには、いわゆるゲノム・オミックス医療の推進が必須ですが、その指標となる遺伝子検査の状況を見ても、すでに世界的にアメリカの優位な現状が見えています。

遺伝子検査やタンパク/ペプチド検査といったいわゆる「次世代診断・検査」の2013年のグローバル市場を分析してみると、解析技術別の市場の71%は遺伝子解析が占めています。解析のデバイスはリアルタイムPCRやDNAマイクロアレイな

[4] BD2K initiativeの「Data Science」の中心となるCOE11施設を巻末に記載している(資料1)。

[5] eMERGEコンソーシアムの参加施設とそのPersonalized Molecular解析の状況を巻末に記載している(資料2)。

ど多数ありますが、解析技術の中心はNGSです。また21%はセルフフリーDNA解析が占めていますが、セルフフリーDNA解析はNGSを用いる遺伝子解析のカテゴリーと見なせるので、実に次世代診断・検査の9割以上で遺伝子解析技術が用いられているという状況です。

またその地域別の市場を見るとアメリカが85%、ヨーロッパが10%、その他が5%と圧倒的にアメリカの比重が高くなっています。このことは個別化医療(予防・先制医療を含む)を実践できている国が、現在アメリカをはじめとする限られた国であることを示しています。中でもアメリカの一極集中が際立っています[6]。

そのアメリカが100万人以上のボランティアによるコホート研究やがんの治療アプローチの開発に大きな特別な予算を付けて推進しようとしています。予算的には新たな100万人コホートを実施できる額には遠く及びませんが、すでに進めているコホート研究等の統合化も見据え、大規模なバイオバンクを新規に創設して1つの巨大なデータベースを構築しようとするものです。このバイオバンクの導入に当たって国立学術研究会議(National Research Council, NRC)は医療記録を持っているアメリカの成人100万人を対象に、医療・遺伝子情報を含む大規模研究データベースを構築することを提案しています。すでに「eMERGE」プロジェクトで、複数の施設の電子カルテとゲノムデータを組み合わせた個別化医療の取り組みが進められていますので、その方法を用いた国家的データベースの構築が提案されています。また、現在最もゲノム医療が進んだ領域であるがん領域のゲノム研究に対して、新たな追加的予算が付けられました。

さらに予算額は大きくはありませんが、アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)にPrecision Medicine推進を見越したレギュレーションやそのためのデータベースの整備をする予算、全米医療情報技術調整官室(Office of the National Coordinator for Health Information Technology, ONC)に個人情報保護などの整備のための予算と、基盤整備の核となる推進内容に特別な予算を付けたことも意義深いと感じます。

今回のオバマ大統領の一般教書演説や、すでに大きな展開が図られているNIH、アカデミアの動きを含めた一連の取り組みは、アメリカがこの分野の膨大なデータの「Data Science」を推し進め、基礎研究から産業技術イノベーションに至るすべてのイニシアチブをとり続ける決意を感じるものです。

Precision Medicine Initiativeによる「医療」の変化

Precision Medicineが浸透することによって、医療はどのように変わっていくのでしょうか。

ゲノム医療では生まれながらの個人のゲノム情報の差異(遺伝子多型や変異)によって、患者一人ひとりに対する「個別化医療」の実現が目指されてきました。単一遺伝子性の遺伝疾患や先天性代謝疾患などで成果が見られ、薬剤反応性に関する遺伝子多型の発見によって、薬剤効果が出る患者と出ない患者の区別ができるといった一定の前進はありましたが、多くの多因子疾患では「個別化医療」の成果はあまり上がらず、進展は限定的であったと考えられています。

その後遺伝子発現プロファイル(トランスクリプトーム)、プロテオームなどのいわゆるオミックス情報が広く収集可能になるにしたがって、現在では「オミックス医療」の研究が主流となりつつあります。疾患オミックスプロファイルは早期診断、至適治療、予後予測を正確かつ迅速に判断できると期待されており、すでに乳がんなどの臨床において先制医療に応用されています。

さらに、近年は個々の遺伝子などの分子的差異や異常が直接的に病態(臨床表現型=臨床フェノタイプ)を形成するのではなく、それら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や歪み」が疾患つまり臨床フェノタイプを発症させるという概念が提唱されています。これからのPrecision Medicineでは、これらオミックス情報や分子ネットワークの知見なども含めて、患者の診断・サブグループ分け、そして個々人に最適の予防や治療が実施されることを目指していくと考えられています。

話しは少し飛躍しますが、「発症した後の臨床フェノタイプ」によって体系づけられた従来の「疾病」の考え方も、根底から覆られる可能性があると考えられています。オミックスなどの分子情報によって、従来1つの疾病と認識されていたものがさらに細分化されることが想定されますし、全く違う疾患だと思われていたものが、実は類似の分子ネットワークの異常という面を持ち、疾病分類では類似範疇に分類されるといったことが起きてくることも考えられます。

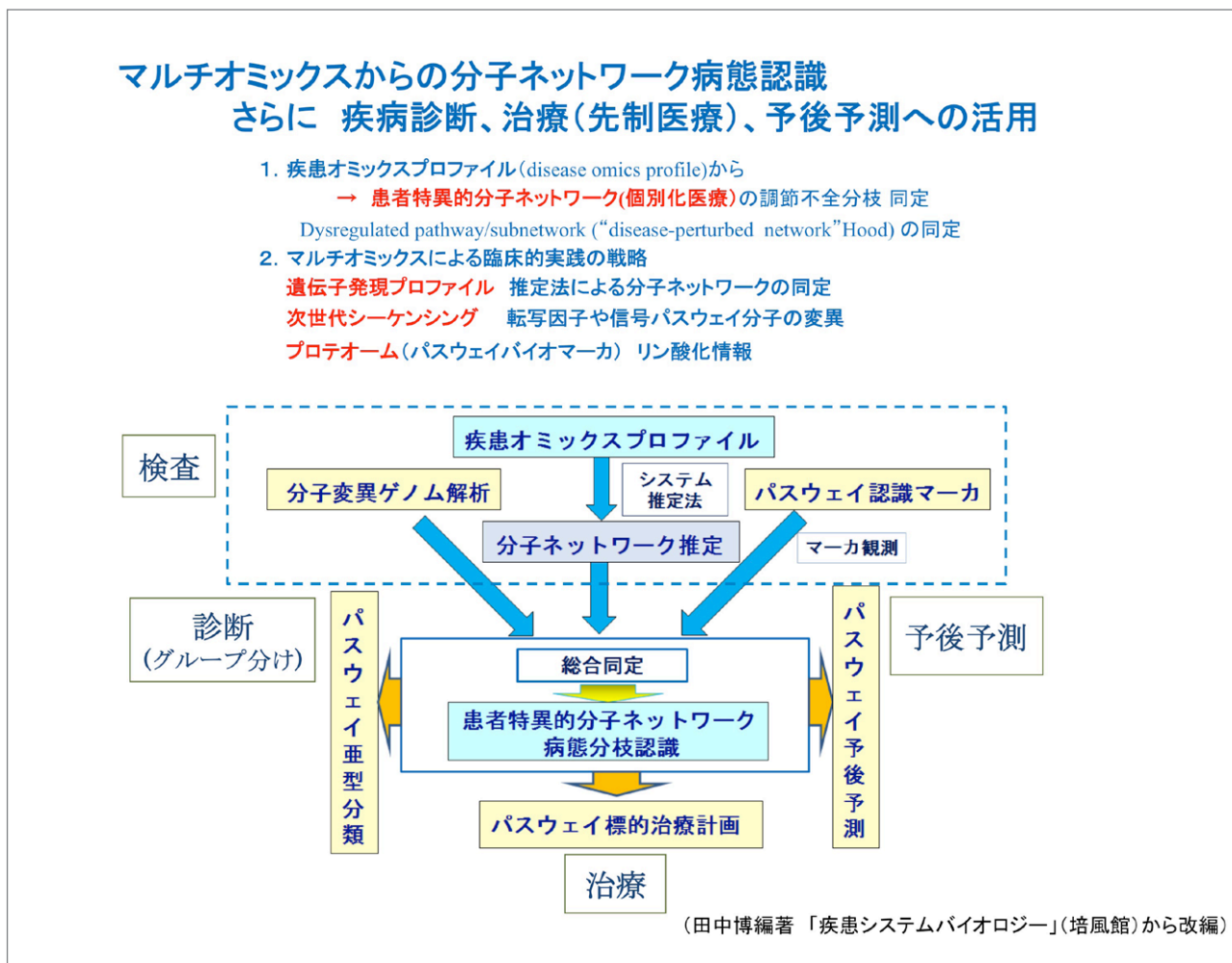
また、臨床フェノタイプが発現していない状態であっても、分子ネットワークの調整不全や歪みはすでに発生している(い

[6] 予防医療・個別化医療のための次世代診断・検査開発とビジネス展開の方向性(2014年6月)シード・プランニング

いわゆる「未病」状態)、そこへの介入を目指すことで、病気と治療の概念も変わってくるのが推測されます。すなわち、分子レベルの異常や変化を早期に検知して、正常化へ変える医療(先制医療)が台頭してくることが考えられます。

このようにマルチオミックスを解析し、分子ネットワークの異常を病態として同定する医学アプローチは「システム分子医学」[7]と呼ばれています。それらの情報からの診断・治療・予後予測に至る関係図は図1のようになります。

図1 生命分子情報を取り入れたPrecision Medicine



この図からPrecision Medicine の進め方を考えてみます。まず患者(あるいは健常者)に対してオミックスプロファイルなどの「検査」を行い、患者特異的な分子ネットワークの調節不全分枝を同定して、パスウェイ亜型分類により「診断」を行います。これにより患者の疾患サブグループが決定されます。次にそのサブグループごとに作られているパスウェイ標的の治療計画に沿った「治療(発症前であれば先制医療)」を行います。そして同時にパスウェイの治療後の「予後予測」を行い、患者のフォローを行っていくといった個別化医療が想定できます。これが究極のPrecision Medicineとなると考えられます。

このような医療に近づいていくためには、疾患とオミックスやそのネットワーク情報(網羅的生命分子情報[8])などの関係を解明するための「Data Science」の進展が必要です。また医療現場で患者さんの医療情報や分子情報の統合、活用を行え

[7] 田中博編著 疾患システムバイオロジー(2012年8月)培風館

[8] 遺伝情報の総体である「ゲノム」という概念を、トランスクリプトームやプロテオームなどのいわゆる「-ome」情報全体にも広げた概念で、これらのすべての情報に対して『網羅的生命分子情報』という表現がされている。ちなみにオミックス(omics)は『網羅的生命分子情報を系統的に扱う生命科学』が本来の意味であるが、近年は網羅的生命分子そのものを表現していることが多い。

るインフラ整備も必要ですし、さらに「医療」と「研究」を同時並行して進行できる医療現場の環境が必要となってくると考えられます。つまり、一般の医療で得られた詳細情報が診療で使われるとともに、次のエビデンスを創る研究データとなるという情報活用環境整備が必要になってくるのです。併せて医療や研究を支えるイノベティブな技術や製品を供給する製薬や医療機器やITといった多くの健康医療関連産業のビジネス、サービスが革新的に進展することも必要となります。

今年1月のオバマ大統領の発言に際して、すでにアメリカは準備を進めてきていることがよくわかります。前に記載したNIHの取り組みも先見的ですし、2009年に公布されたThe Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH)法などの取り組みにより、電子カルテなど医療ITの普及がすでに進展してきています。

もちろん、アメリカにおいてもPrecision Medicineがすぐに一般の医療現場で実践される環境ではないでしょうが、いくつかの先進医療を実践している医療機関から、このようなシステム分子医学などに基づくPrecision Medicineを目標とした医学・医療の革新が進められていくことは間違いありません。

これは医薬品産業の立場からは、バイオ技術が創業スタンスに与えた以上の影響をもたらす可能性が見えてきます。今後の創業戦略や先制医療への対応を考える際に、Precision Medicineの普及予測を踏まえることが必要となってくると考えられます。

日本での取り組みへの期待

日本においても「ゲノム医療実現推進協議会」や「次世代医療ICT基盤協議会」での議論が始まっています。また日本医療研究開発機構が設立され、医療健康にかかわる研究開発の推進体制が強化されていることはご存じのとおりです。

「ゲノム医療実現推進協議会」において、ゲノム解析は基礎科学の段階を経て、「医療においても、遺伝子情報を利用した実用に向けた段階に突入しつつある」という現状認識が述べられています。また、サイエンスに対する研究の進展は世界の先進国と遜色ないものの、ゲノム医療への実用に向けた取り組みは実用化フェーズの研究、研究環境整備の両面です出遅れているという認識が述べられています。近年の研究開発は希少疾病等の遺伝子関与が大きい疾患に焦点を絞った疾患志向的研究に移行しているという認識の基に、医療現場の実用については(遺伝子情報を含めたEHRの整備などの課題に対応しつつ)、まず希少疾病・難病、がん、感染症、未診断疾患等をターゲットとしたゲノム医療の実現を目指すとして述べられています。

この日本でのゲノム医療実現に向けた現状認識と目標をアメリカのPrecision Medicine Initiativeと比較したとき、総論としての方向性は類似しているものの、医療と研究を一体で進めていくというスタンスには若干違いを感じます。

アメリカでは遺伝子関与が大きいがん領域のゲノムドライバ(genomic drivers) [9] 特定への取り組みは拡大しつつも、むしろ多くの多因子疾患に対して患者のサブグループを探索するなかで疾患と生体分子などの関与因子との関係を明確にしていくという目標を掲げています。そしてゲノムなど生体分子情報を活用した医療を一般の医療現場へ広げていくための方策や、そこで得られるいわゆる医療ビッグデータの研究活用という点での施策も、eMERGEプロジェクトやBD2K initiativeを通じて、同時に進める体制を構築しつつある状況です。

日本はこれまでのPersonalized Medicineの認識で研究の焦点を決めて成果を求め、アメリカは一歩進んでPrecision Medicineに研究焦点を移し、「BD2K」の戦略を強く推し進めようとしているように感じます。

この分野のイノベーションや産業活用をアメリカに独占されないためにも、日本の国家戦略の優れた戦略性と目標達成へのスピードアップとが強く望まれるところです。

(医薬産業政策研究所 統括研究員 森田 正実、医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 雅)

[9] がん発症や進展において直接的に重要な役割を果たす遺伝子。ファクトシートでは“Cancer knowledge network”を設立してこの領域の新しい科学的発見や治療判断を共有し、医療活用を高めることが目標とされている。

資料1 Big Data to Knowledge (BD2K) Initiativeの中心となるCOE 11施設

BD2K Initiativeは生物医学ビッグデータから知見を得るために、NIHにより2013年4月に立ち上げられた取り組みであり、2014年度には3200万ドル、2020年までに総額6億5,600万ドルの予算が投じられる予定となっている。主なプログラムとしては、1) Centers of Excellence for Big Data Computing、2) BD2K-LINCS Perturbation Data Coordination and Integration Center、3) BD2K Data Discovery Index Coordination Consortium (DDICC)、4) 研究者のトレーニング がある。全米11か所に創設されているCenters of Excellence for Big Data Computing (COE) を以下に記載する。これらの機関は生物医学研究推進を目的に、データベースの共有、統合、分析および管理のための革新的な方法、研究手法、ソフトウェア及びツールを開発するとともに、それぞれに相互協力する大規模プロジェクトとしてコンソーシアムを形成している。

『11施設』

- i) Big Data for Discovery Science 《The University of Southern California》
- ii) Centers for Big Data in Translational Genomics 《The University of California Santa Cruz》
- iii) Center for Casual Modeling and Discovery of Biomedical Knowledge from Big Data 《The University of Pittsburgh》
- iv) Center for Expanded Data Annotation and Retrieval (CEDAR) 《Stanford University》
- v) The Center for Predictive Computational Phenotyping 《The University of Wisconsin》
- vi) Center of Excellence for Mobile Sensor Data-to-Knowledge (MD2K) 《The University of Memphis》
- vii) A Community Effort to Translate Protein Data to Knowledge: An Integrated Platform 《The University of California Los Angeles》
- viii) ENIGMA Center for Worldwide Medicine, Imaging, and Genomics 《The University of Southern California》
- ix) KnowEng, a Scalable Knowledge Engine for Large-Scale Genomic Data 《The University of Illinois Urbana-Champaign》
- x) The National Center for Mobility Data Integration to Insight (The Mobilize Center) 《Stanford University》
- xi) Patient-Centered Information Commons 《Harvard University Medical School》

資料2 参加施設とPersonalized Molecular解析の状況

機関	登録数	GWAS数 (女性割合)	使用EMR	表現型解析
Children's Hospital of Philadelphia	60,000; 38% AA	45,000 (50.0%)	Epic社製 2001年～	喘息、アトピー性皮膚炎、 注意欠陥多動性障害、脂質代謝異常
Cincinnati Children's Hospital Medical Center; Boston Children's Hospital	10,000; 9.8% AA, 3.3% HL	5,360 (41.9%)	CCHMC: Epic社製 2000年代～ BCH: Cerner社製 1990年代～	自閉症、虫垂炎、小児肥満
Geisinger Health System	22,000; 99.4% EA	4,191 (47.5%)	Epic社製 1996年～	腹部大動脈瘤、高度肥満および 関連症状、肥満手術後の糖尿病の寛解
Group Health, University of Washington	6,381; 3.7% AA	3,606 (57%)	Epic社製 2004年～	認知症、クロストリジウムディフィシル下痢、 帯状疱疹、頸動脈アテローム性動脈硬化症
Marshfield Clinic	20,000; 99% EA	4,693 (58.4%)	内製 1960年～	白内障、緑内障、高血圧性網膜症、 加齢黄斑変性症、ドライアイ
Mayo Clinic	19,000; 93.5% EA	6,934 (38.0%)	GE Centricity社製 Cerner社製	末梢動脈疾患、赤血球指数、冠動脈疾患、 静脈血栓塞栓症、心肺フィットネス、心不全
Mt. Sinai School of Medicine	22,000; 24.1% EA, 30.6% AA, 43.8% HL	6,290 (52.4%)	Epic社製 2000年～	糖尿病、高血圧、慢性腎疾患、腎機能低下、 冠動脈疾患、薬剤誘発性肝障害
Northwestern University	11,000; 67.7% EA, 19.7% AA, 4.8% Asian	4,987 (83.0%)	Epic社製(外来) Cerner社製(入院)	2型糖尿病、憩室症、 下部消化非症候性ポリープ、 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症
Vanderbilt University	158,514; 56% EA, 34% AA	27,173 (58.9%)	内製 2000年～	QRS持続時間、甲状腺機能低下、 治療抵抗性高血圧症、ACE阻害薬による咳、 スタチンによるMI予防

EA: European Americans AA: African Americans HL: Hispanic/Latino