

近年、検出機器や情報解析などのテクノロジーの進歩により、ゲノム情報や他のオミックス（遺伝子転写物、蛋白質、代謝物など）情報をもとにした疾患の分子レベルの理解が進みつつあります。このようなライフサイエンスの進歩により、将来、疾患発症の精密な予測が可能になると予想されています。医薬品の研究開発においては、発症を予防するための新たな創薬の可能性が示唆されます。本稿では、近年提唱されている新しい予防医療について紹介し、その中での創薬の可能性について考えました。

はじめに

近年、人口の高齢化や医療技術の進歩などによる医療費の高騰が懸念され、財政の健全化と医療の充実を両立させることが先進国を中心に大きな課題となっています。医療費の高騰を抑えつつ健康長寿社会を実現するための最善の方法は、人々が病気にかからないことと考えられます。疾患を発症する前に、あるいは重症化する前に予防的な介入ができれば、健康寿命の延伸と医療費の低減に大きな効果が期待されます。

予防医療の概念

図1に、予防医療の基本的な概念を示します。疾患の予防は一次予防から三次予防の三段階からなります。

一次予防は、健康な段階で行う予防で、疾病の発生を未然に防ぐことを目的とし、健康増進と特異的予防に分かれます。健康増進には生活習慣の改善（生活環境改善、適切な食生活、運動・活動の励行、適正飲酒、禁煙など）、特異的予防には予防接種、消毒、職業病対策、公害防止対策などがあります。二次予防は、重症化すると治療が困難または大きなコストのかかる疾患を早期に発見・処置するもので、早期発見と早期治療に分かれます。三次予防は、顕在化した疾患の進行抑制、再発を防止するもので、機能低下防止、治療、リハビリテーションなどが含まれます。

健康寿命を延伸するためには、疾患が顕在化する前の、より早期の予防的介入が必要になると考えられます。このため、今後は一次予防、二次予防の重要性が増すと考えられます。

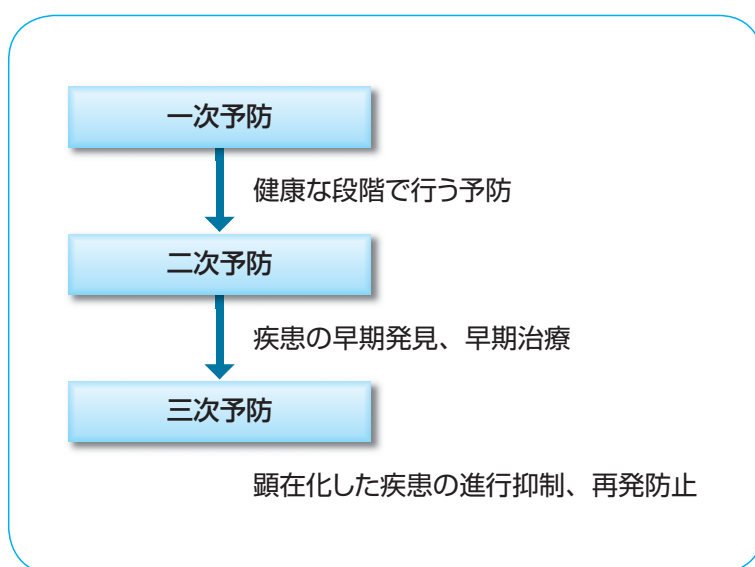


図1 予防医療の概念

出所：HS財団平成13年度予防医療に関する調査をもとに作成。

新しい予防医療

従来の予防医療は、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ました。近年、従来の予防医療を発展させた新しい予防医療の概念が出てきています。

井村ら¹⁾は先制医療 (preemptive medicine) という概念を提唱しています。先制医療とは、個人の遺伝子情報やバイオマーカーを用いて疾患の発症を高い精度で予測し、症状や重大な組織の障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を行い、発症を防止するか遅らせるという概念です(図2)。

また、Hoodら²⁾は、生命現象をシステム工学的手法で解析するシステムバイオロジーを基盤としてP4 Medicineという概念を提唱しています。P4はpre-

dictive、preventive、personalized、participatoryの略であり、予測的、予防的、個別化および参加型の医療を示すものです。先制医療と同様に、個人の遺伝子情報およびバイオマーカーを用いた精密な予測による予防的な医療介入、さらに、患者自身による情報の理解と医療への参加が提唱されています(表1)。

これらの新しい予防医療の概念は、テクノロジーの進歩により、将来可能になると予想される医療のあり方を示すもので、今後重要な意味を持つようになると考えられます。このような革新的な医療に医薬品が役割を果たすことができれば、製薬産業が健康寿命の延伸に貢献するうえで大きな意義があると考えられます。

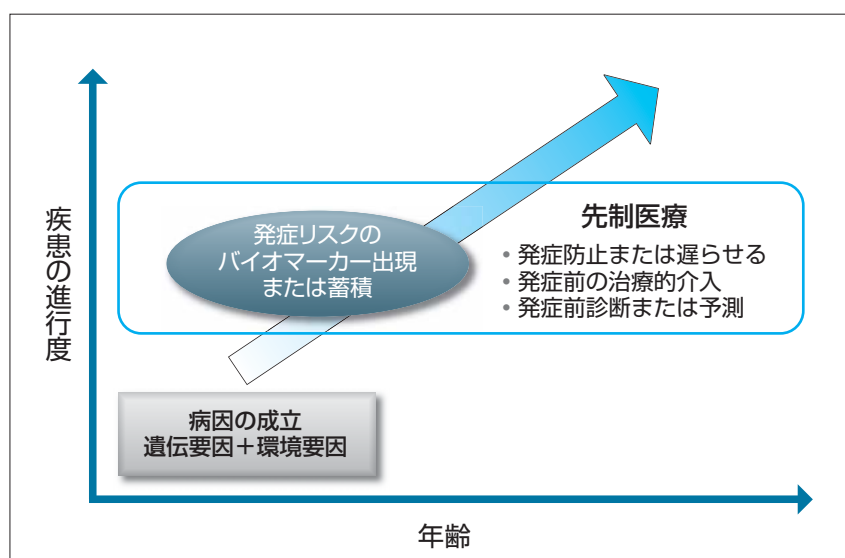


図2 先制医療

出所：井村祐夫 編. 日本の未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ. 診断と治療社. (2012)をもとに作成。

表1 P4 Medicine

予測的(predictive)	遺伝子情報及びバイオマーカーによる精密な予測
予防的(preventive)	精密な予測に基づく予防的介入
個別化(personalized)	遺伝要因及び環境要因による個別化
参加型(participatory)	個人による情報の理解と医療への参加

1) 井村祐夫 編. 日本の未来を拓く医療：治療医学から先制医療へ. 診断と治療社. (2012)

2) Auffray, C., Charron, D., Hood, L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. Genome Medicine. 2, 57 (2010)

網羅的ゲノム解析による 疾患感受性遺伝子探索

近年、遺伝子の塩基配列解析コストは急速に低下しており、近い将来、多くの方が自分のゲノム情報（全遺伝情報）を調べることが可能になると予想されています。個人のゲノム情報は一生涯不変の基本となる最も重要な情報のため、臨床応用が可能になれば予防医療における有用性は極めて大きいと考えられます。そこで、疾患原因の解明に関して、近年急速に進んでいる疾患の発症に関与する遺伝子（感受性遺伝子）の探索について現状を調査しました。

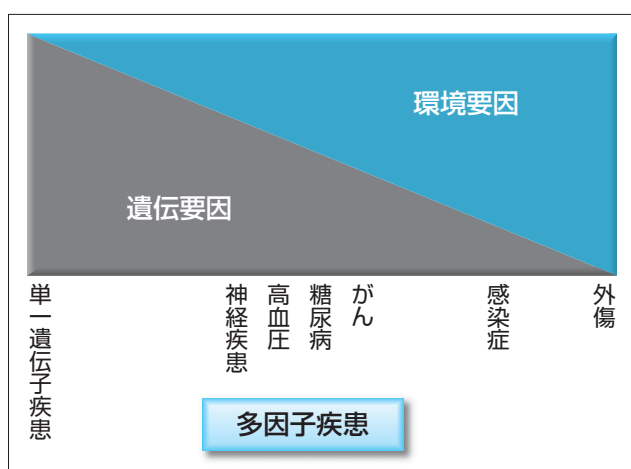


図3 疾患の発症要因

疾患が発症する要因は、遺伝的要因と環境的要因に分けられます。いわゆる遺伝病の多くは単一の遺伝子変異を持つ人のほぼ100%に発症し、遺伝的要因だけで発症する疾患であり、単一遺伝子疾患と呼ばれます。一方で、多くの方が罹患するありふれた疾患、すなわち加齢とともに発症する虚血性心疾患、高血圧、二型糖尿病、骨粗鬆症、がん、神経変性疾患なども、生活習慣などの環境的要因だけではなく、遺伝子の変異に起因する遺伝的要因も深く関与することが明らかになっています。これらは複数の遺伝的要因と環境的要因が関与することから、多因子疾患と呼ばれます(図3)。

単一遺伝子疾患については、発症者に特異的に存在する変異を解析することで、これまで数多くの疾患原因遺伝子が発見されています。一方で、多因子疾患については、感受性遺伝子が複数存在するため、網羅的な解析が必要となります。

近年、ゲノム解析技術（DNAマイクロアレイ³⁾、次世代DNAシーケンサー⁴⁾など）や解析手法（genome-wide association study〈GWAS〉⁵⁾など）の進歩と情報基盤の整備（国際HapMap計画⁶⁾など）によって、網羅的ゲノム解析による多因子疾患の感受性遺伝子の探索を行うことが可能となっています。

図4は2006年から2012年に掲載された科学論文から、網羅的ゲノム解析に関する論文数の年次推移を調べたものです⁷⁾。2008年以降に論文報告が急速

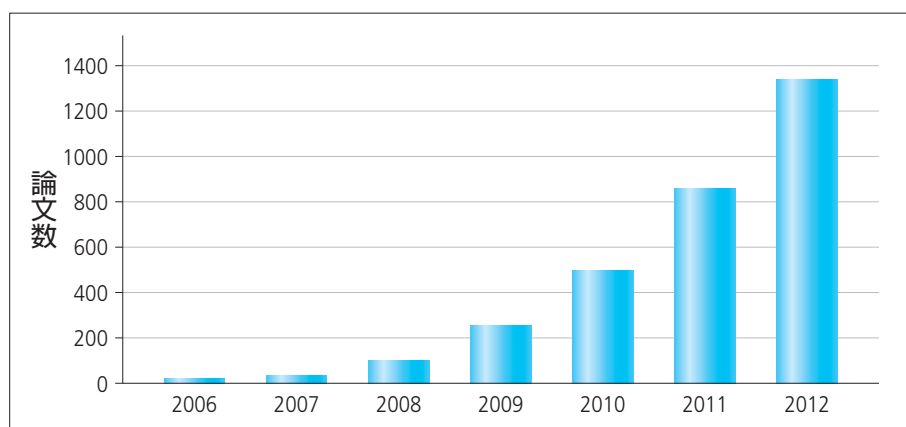


図4 網羅的ゲノム解析関連論文数の年次推移

出所：Web of Science（トムソンロイター）をもとに作成（2013年9月26日現在）。

- 3) DNAマイクロアレイ：多数のDNA断片を基板上に高密度に配置した分析機器。全ゲノムをカバーする形で疾患に関する一塩基多型（SNP）を解析できる。
- 4) 次世代DNAシーケンサー：超大量のDNA塩基配列決定を超高速で行う分析機器。従来の数万から数十万倍の処理能力がある。
- 5) ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study；GWAS）：ゲノム全域をカバーする多型マーカー（SNP等）を用いて遺伝統計学的解析により疾患関連遺伝子等を探索する解析手法。
- 6) ヒトゲノムのSNPパターンを解析し、100万種以上のSNPの頻度や相互関連性の程度を解明して、ヒトゲノム全域に渡るSNPパターンの地図（ハップマップ）が作成された。
- 7) 検索式：GWAS OR "whole genome sequencing" OR "whole exome sequencing"

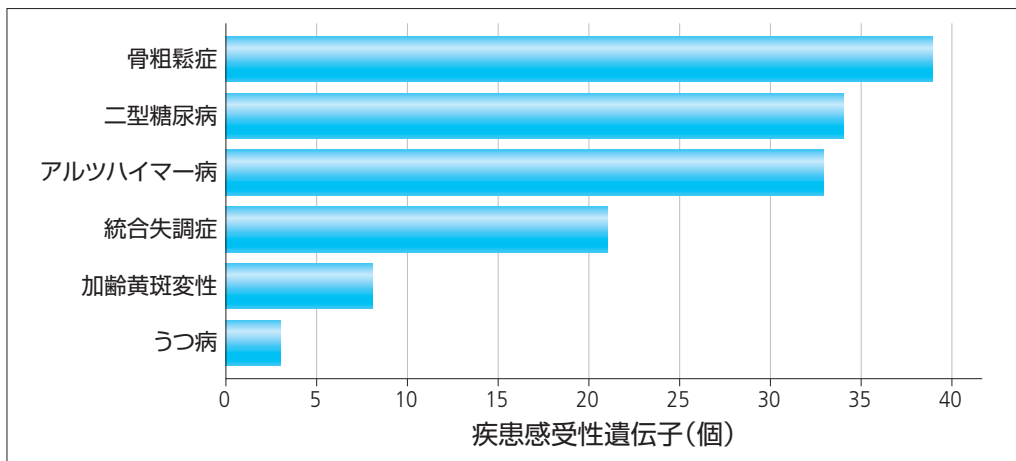


図5 多因子疾患の感受性遺伝子の数

出所：米国国立生物工学情報センター (National Center for Biotechnology Information; NCBI) のデータベース ClinVarをもとに作成(2013年9月26日現在)。

注1：感受性遺伝子が特定されていない遺伝子変異は除いた。

注2：アルツハイマー病は家族性アルツハイマー病原因遺伝子も含む。

注3：感受性遺伝子として、生殖系列の変異を調査した。がんに関しては、がん細胞の体細胞変異が疾患要因の主であるため、ここでは調査対象としなかった。

に増加しており、2012年だけで1,300報以上の論文が報告されています。このことから、多因子疾患の感受性遺伝子に関する情報が急速に蓄積されつつあることがわかります。

それでは、疾患感受性遺伝子はどの程度みつまっているのでしょうか。図5は、多因子疾患の発症に関連する遺伝子変異の報告を調査し、その疾患ごとの遺伝子数を示したものです。骨粗鬆症のように多数の疾患感受性遺伝子が報告されている疾患は、今後の臨床応用が期待されます。一方でうつ病のように報告が少ない疾患もあります。一卵性双生児の疫学研究などから、これらの疾患はいずれも一定の遺伝的要因が確認されている疾患です。今後、多くの多因子疾患について、遺伝的要因の全貌が明らかになると予想されます。

新しい予防医療における創薬

急速に明らかになりつつある疾患の遺伝的要因をどのようにして創薬に結び付けることができるでしょうか。

疾患の原因になり得る遺伝子は、生体にとって本質的に重要である可能性が高く、すでに他の疾患を適応症とした既存薬が存在するか、あるいは創薬がすでに検討されているもの、すなわち既知の標的も

多いと考えられます。従って、他の疾患に対する既存薬あるいは開発化合物の再利用、すなわちドラッグリポジショニングが有効な手段の一つと考えられます。

先行例の一つとしてはSanseau⁸⁾の報告があります。彼らは、GWASで見出された疾患感受性遺伝子991個を選択し、それらの中から前臨床開発から上市薬の標的になっているものを検索し、155個の遺伝子が既知の創薬標的であったと報告しています。このことは、既存薬あるいは開発化合物の応用の可能性が考えられる創薬標的が少なからず存在することを示しています。

まとめ

今回はテクノロジーの進歩により急速に現実味を帯びている疾患の精密な予測と早期介入という新しい予防医療を取り上げました。多因子疾患については、網羅的なゲノム解析によりこの5年で急速に感受性遺伝子が報告されるようになり、創薬への応用が期待されます。急速に進むテクノロジーの進歩と患者および社会の新たなニーズに対応するために、このような革新的な医療を視野に入れた創薬研究を推進することが必要と考えられます。

(医薬産業政策研究所 主任研究員 金子 聡)

8) Sanseau, P. et al. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. Nature Biotechnology. 4, 317 (2012)