

次世代スーパーコンピューティングシンポジウム

2009

2009年10月8日

分科会D

予測する生命科学、医療、創薬基盤
—アナログ感覚重視、経験主義から
予測可能、精緻な「理論医学」への
転換—

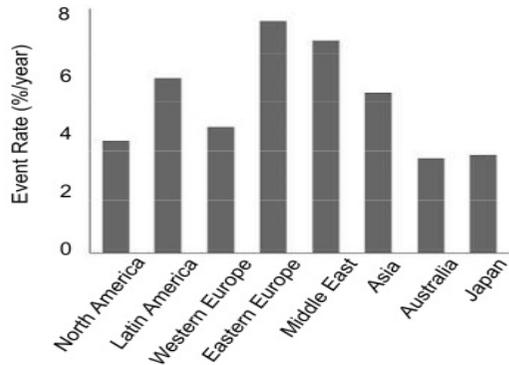
東海大学医学部内科学系

後藤信哉

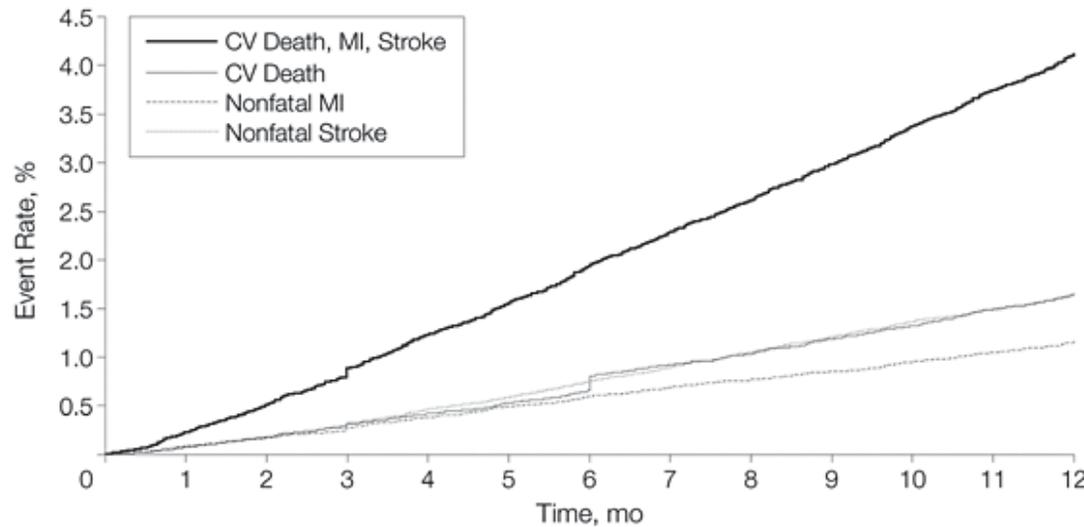
スーパーコンピューティングの医療導入による 2つの期待

- 1) 遺伝的背景、リスク因子への曝露の状況の異なる個人を対象としたテーラーメイド医療の実現
- 2) 経験の蓄積では予測できない画期的な創薬標的の創出

世界44ヶ国の臨床医と協力して作成した約6万8千例の心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化／血栓性疾患の臨床データベースは臨床医学の領域にて高く評価されました（発表論文は既に233+97回引用されています）



日本から登録された症例のイベント発症率は世界最低水準です



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CV Death, MI, Stroke	64692	64296	63642	62196	60265	50706	23538						
CV Death	64749	64555	64194	63029	61339	51798	24099						
Nonfatal MI	64723	64471	64045	62702	61122	51577	23983						
Nonfatal Stroke	64718	64466	63979	62576	60910	51360	23889						

One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis

Ph. Gabriel Steg, MD
 Deepak L. Bhatt, MD
 Peter W. F. Wilson, MD
 Ralph D'Agostino, Sr, MD
 E. Magnus Ohman, MD
 Joachim Röther, MD
 Chiau-Suong Liao, MD, PhD
 Alan T. Hirsch, MD
 Jean-Louis Mas, MD
 Yasuo Ikeda, MD
 Michael J. Pencina, PhD
 Shinya Goto, MD
 for the REACH Registry Investigators

A THEROTHROMBOSIS (CORONARY artery disease [CAD], cerebrovascular disease [CVD], and peripheral arterial disease [PAD])

Context Few data document current cardiovascular (CV) event rates in stable patients with atherothrombosis in a community setting. Differential event rates for patients with documented coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disease (CVD), or peripheral arterial disease (PAD) or those at risk of these diseases have not been previously evaluated in a single international cohort.

Objective To establish contemporary, international, 1-year CV event rates in outpatients with established arterial disease or with multiple risk factors for atherothrombosis.

Design, Setting, and Participants The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry is an international, prospective cohort of 68 236 patients with either established atherosclerotic arterial disease (CAD, PAD, CVD; n=55 814) or at least 3 risk factors for atherothrombosis (n=12 422), who were enrolled from 5587 physician practices in 44 countries in 2003-2004.

Main Outcome Measures Rates of CV death, myocardial infarction (MI), and stroke.

Results As of July 2006, 1-year outcomes were available for 95.22% (n=64 977) of participants. Cardiovascular death, MI, or stroke rates were 4.24% overall: 4.69% for those with established atherosclerotic arterial disease vs 2.15% for patients with multiple risk factors only. Among patients with established disease, CV death, MI, or stroke rates were 4.52% for patients with CAD, 6.47% for patients with CVD, and 5.35% for patients with PAD. The incidences of the end point of CV death, MI, or stroke or of hospitalization for atherothrombotic event(s) were 15.20% for CAD, 14.53% for CVD, and 21.14% for PAD patients with established disease. These event rates increased with the number of symptomatic arterial disease locations, ranging from 5.31% for patients with risk factors only to 12.58% for patients with 1, 21.14% for patients with 2, and 26.27% for patients with 3 symptomatic arterial disease locations (P<.001 for trend).

Conclusions In this large, contemporary, international study, outpatients with established atherosclerotic arterial disease, or at risk of atherothrombosis, experienced relatively high annual CV event rates. Multiple disease locations increased the 1-year risk of CV events.

JAMA. 2007;297:1197-1206

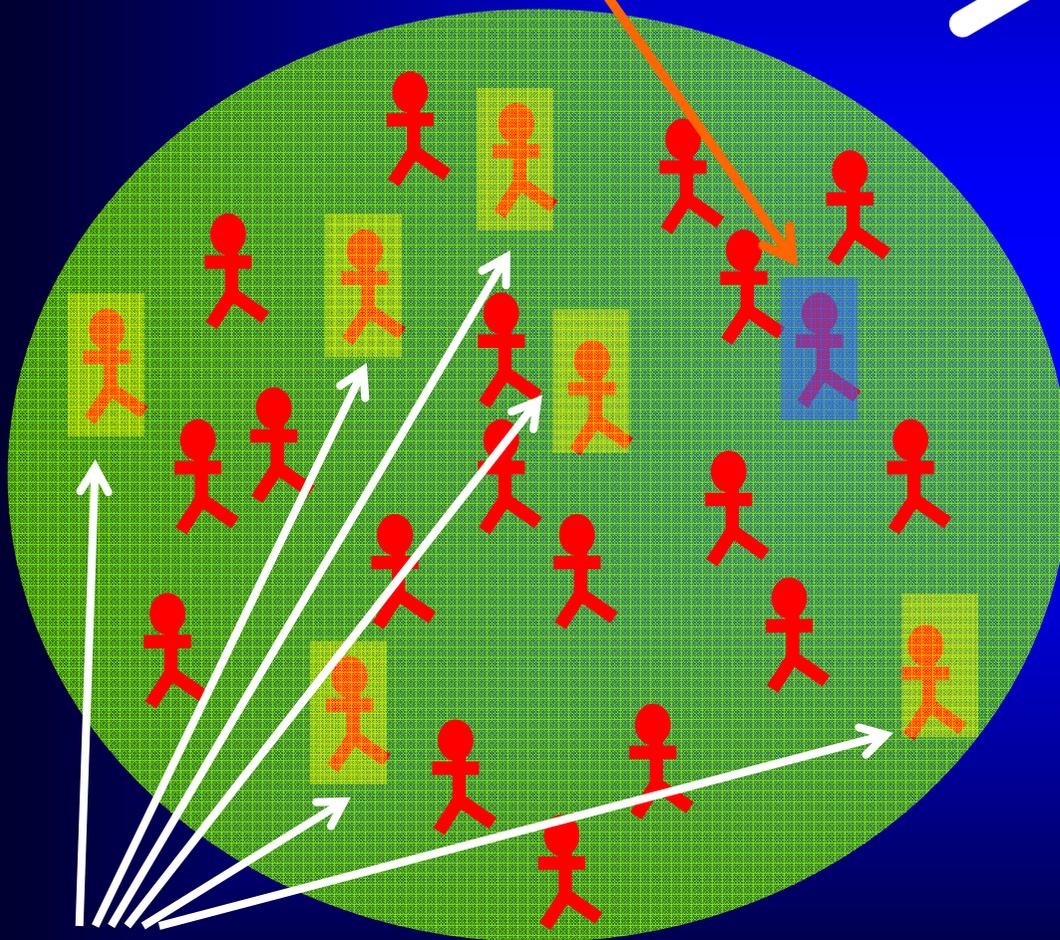
www.jama.com

登録した症例の約4%が、1年間の観察期間内に「心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中」を発症したとの現実を数値化すること「質の高い臨床の科学」とされているのが医療の現状です

過去の経験を数値化して整理する「現在の医療」の理論体系では、
イベントを起こす「個人を予測すること」は不可能です

非介入下

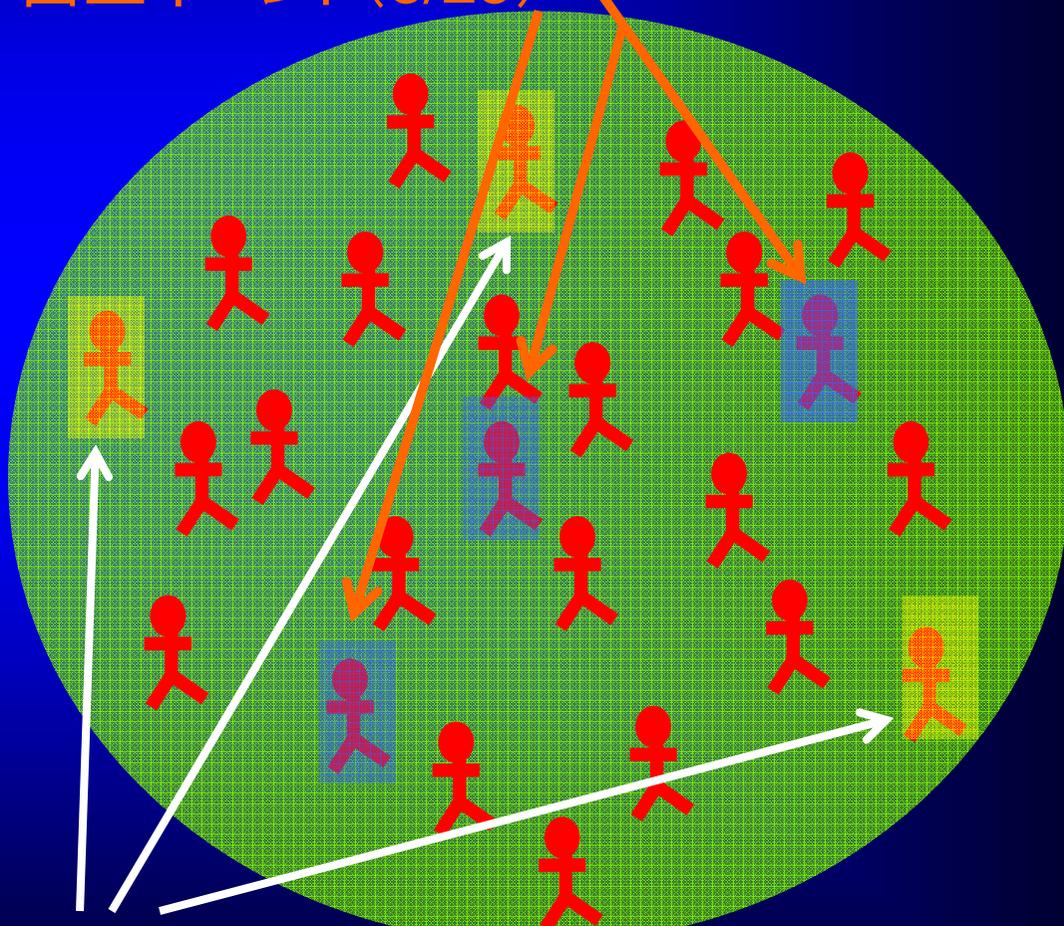
出血イベント(1/25)



血栓イベント(6/25)

医療介入下

出血イベント(3/25)



血栓イベント(3/25)



近い将来、われわれは
個人の設計図である
パーソナルゲノムの情報
は廉価で入手することが
可能とならば

「設計図」から、「リスク因子への曝露」を介して、「疾病の発症に至る経路」を明確化できれば、「個人の疾病発症リスクの予測」、「個人の特性に応じた医療介入」の道が開ける可能性があります（膨大な遺伝子情報を横断的、膨大なリスク因子への曝露情報を時間軸にそって集積するので莫大が計算機パワーを前提としますが）



個人の遺伝的特性と、
リスク因子への定量的曝
露により疾病の発症リス
クが規定される筈です

設計図から
個性を有す
る人体が構
成され



個人に最適
化された医
療介入

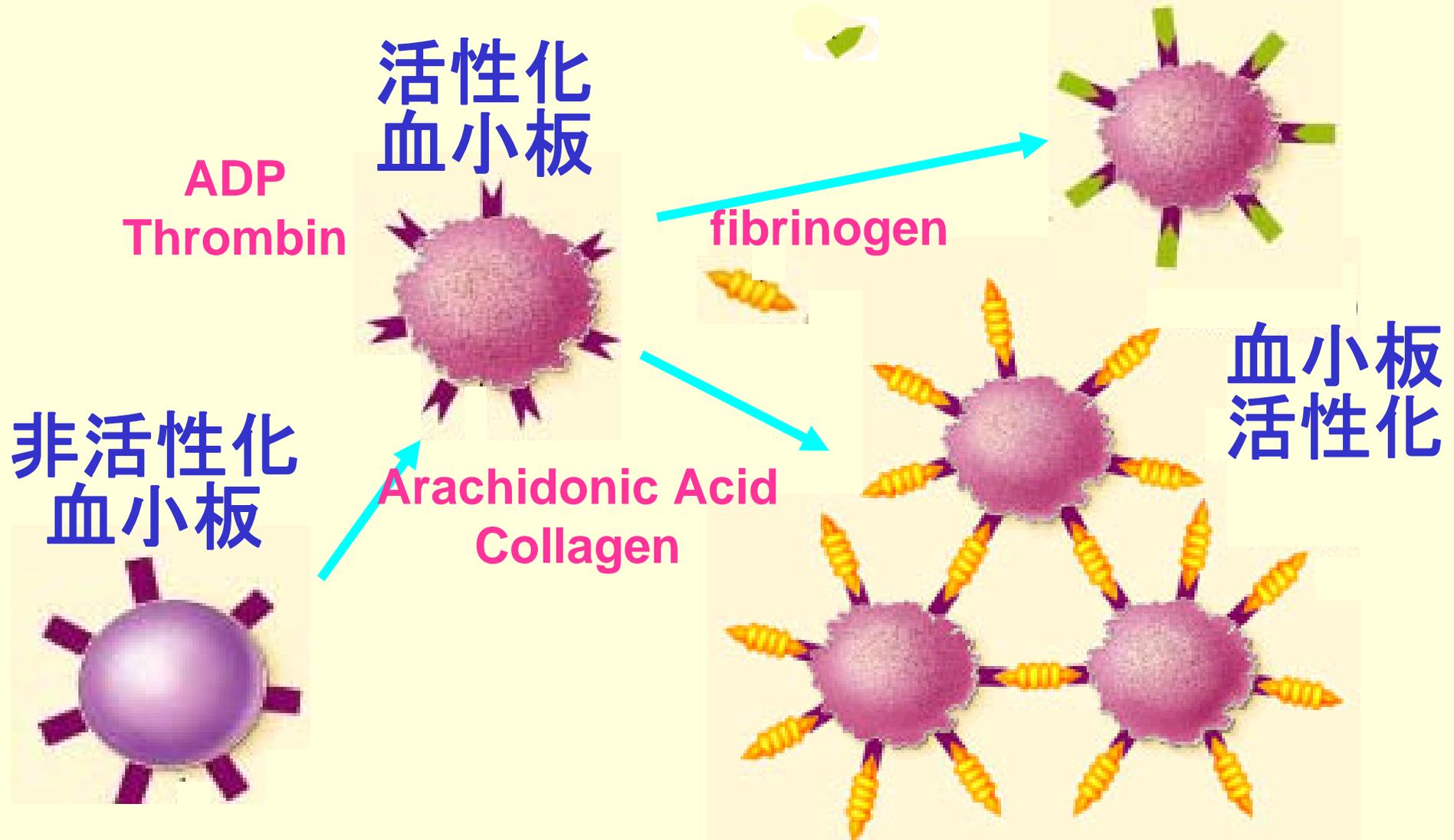


スーパーコンピューティング：予測する医療へ

「分子スケール」の薬剤開発、「細胞スケール
における」評価では、現状役に立つ「創薬」
に直結しません

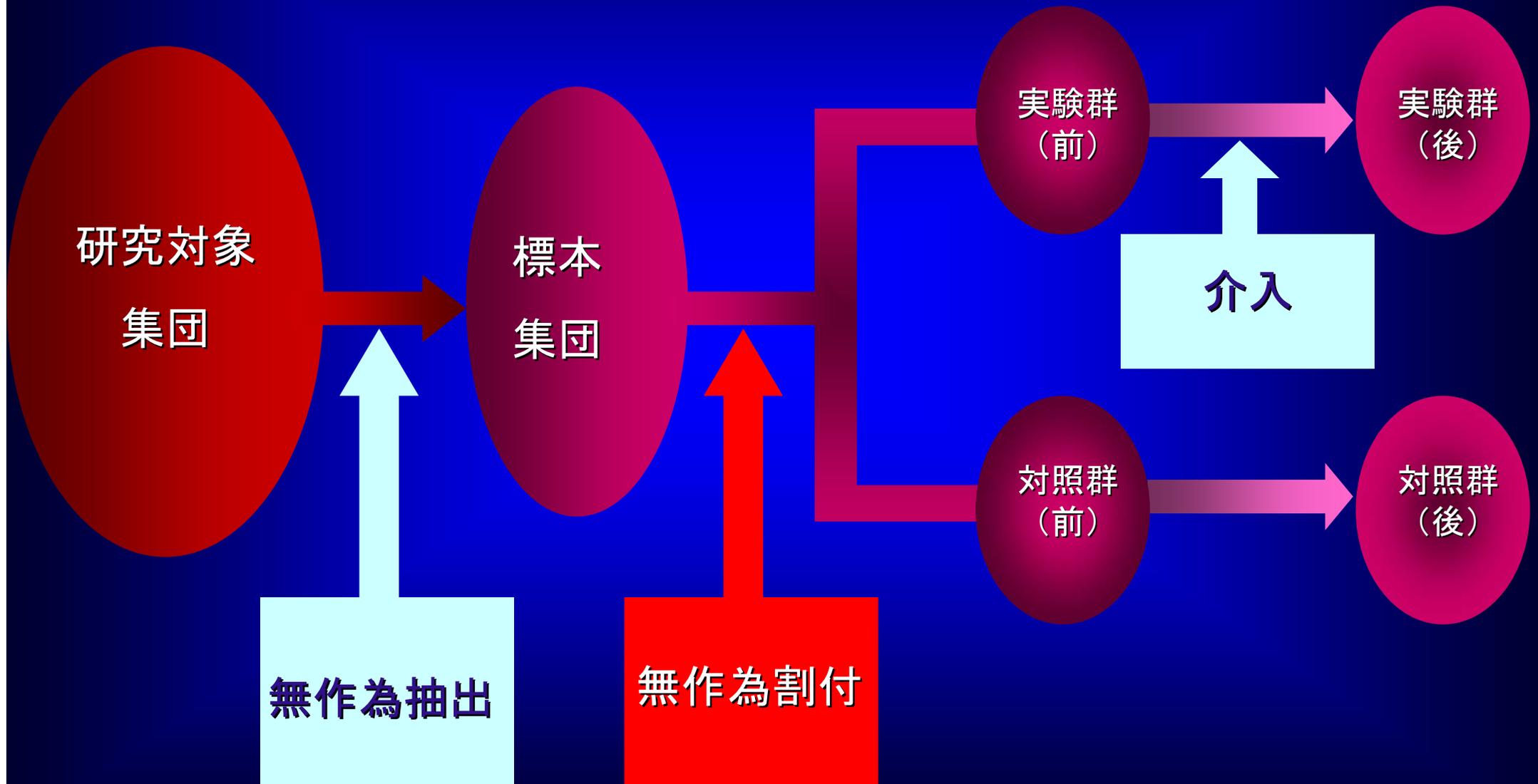
「心筋梗塞、脳梗塞の発症には血小板が必須の役割を演じる」ので血小板の凝集メカニズムを明らかにして、その選択的阻害分子を開発しました

GPIIb/IIIa受容体 阻害薬の開発

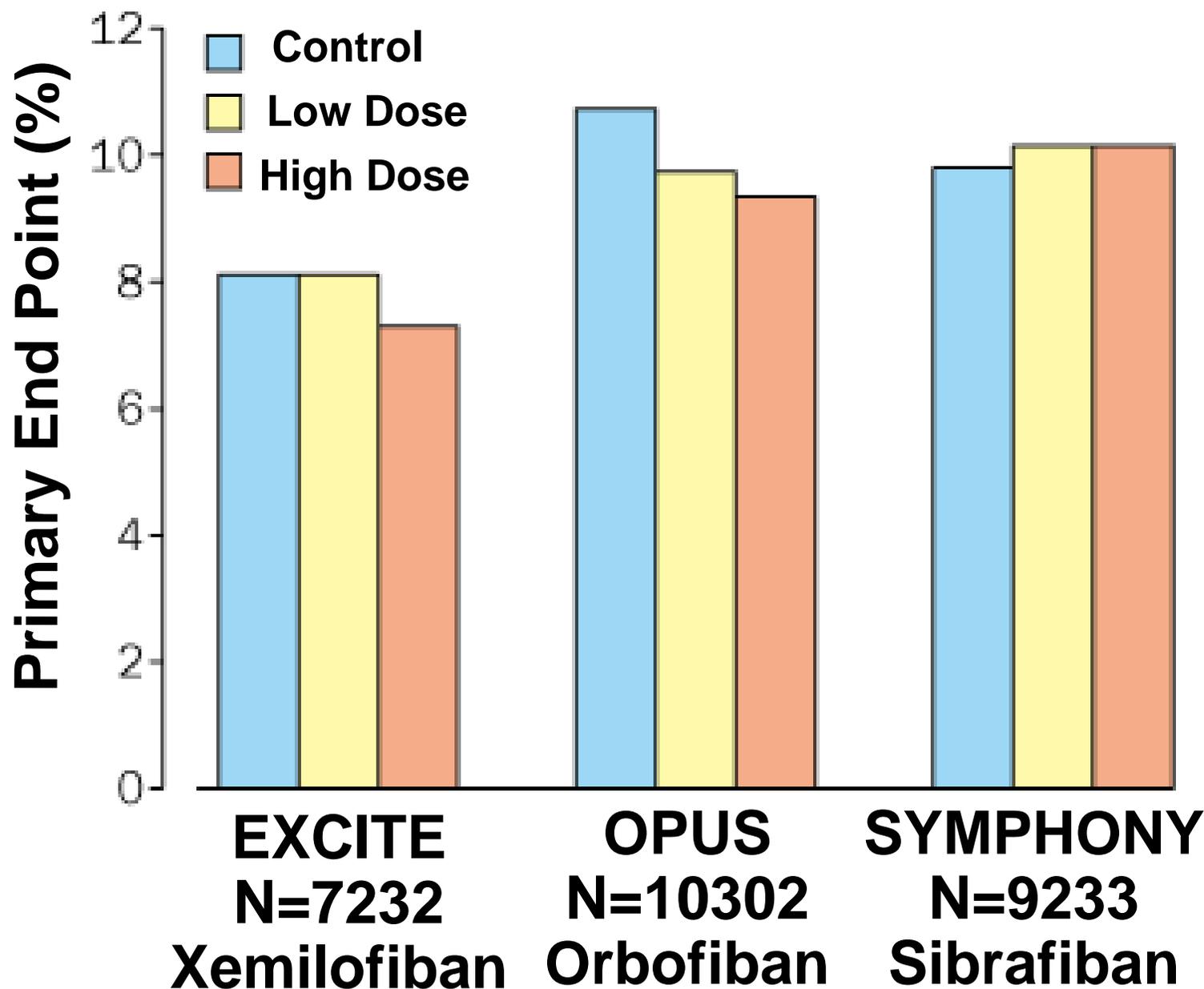


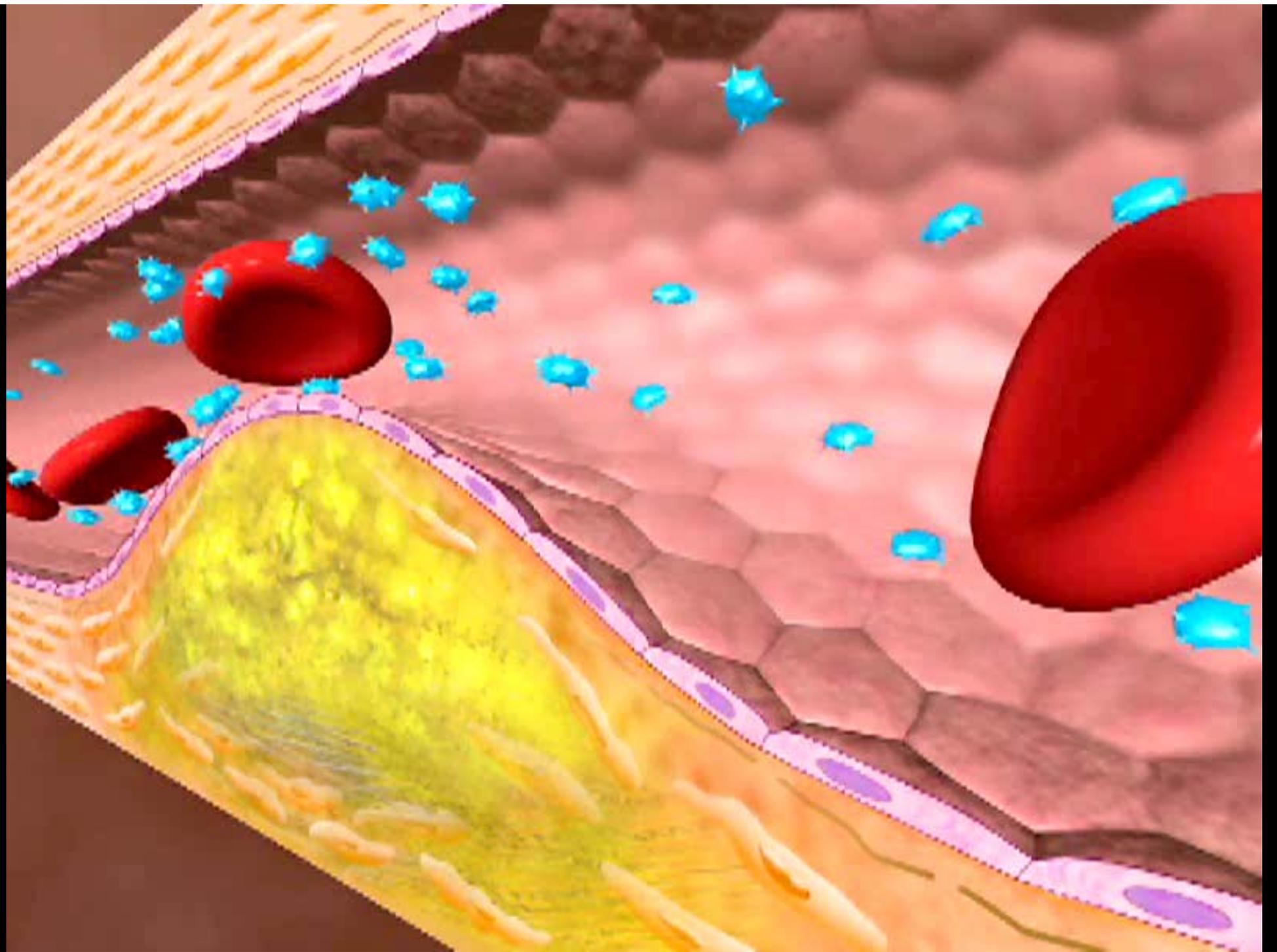
(modified from Yeghiazarians Y, et al. NEJM, 2000)

臨床医は「**無作為二重盲検化ランダム化比較試験**」という方法が新薬の有効性、安全性の科学的検証法としてもっとも信頼できると確信しているので..



血小板の「凝集機能」を完全に阻害する薬剤を論理的に作り出しても、「心筋梗塞、脳梗塞の発症予防」につながらなかったのはなぜでしょうか？





メートルスケールの人体での疾病の発症をナノスケールの薬剤により予防できるか否かを予測するためには、スケールを越えた包括的な医学理論が必要です！

現状では、医学、生物学における「予測」の実現を阻む元凶はどのスケールにあるのでしょうか？

分子スケールの化学では、「物質構造をAからBに変換すれば、その物質の性質が如何に変化するを精密に予測できる」のようですが...

臨床医学の体系は、個々の医師、患者における医療の経験を、「患者集団に介入Aを行えば(行わなければ)結果Bが起こる(起こらない)」との観察科学の体系なので経験していない事象の予測は不可能です

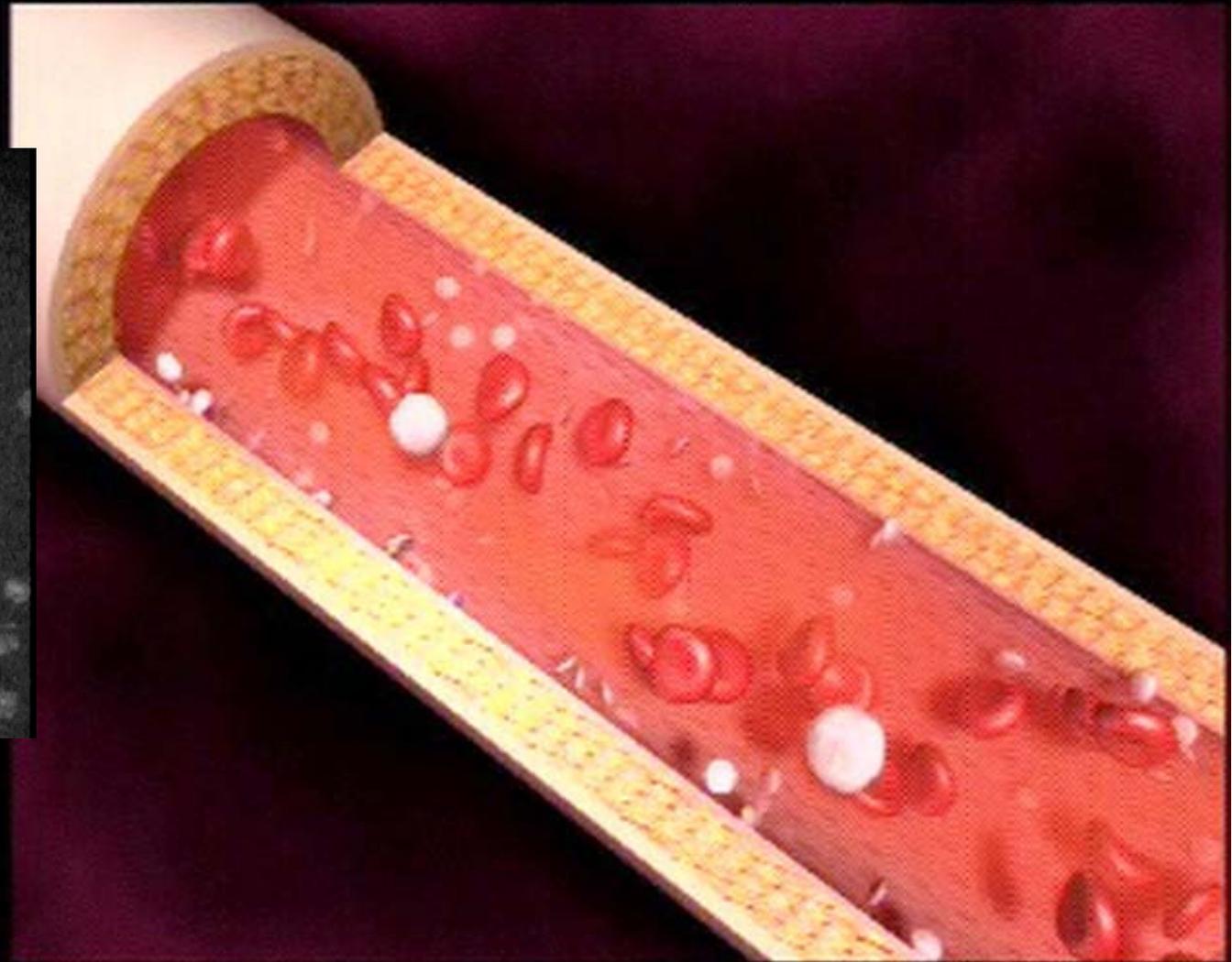
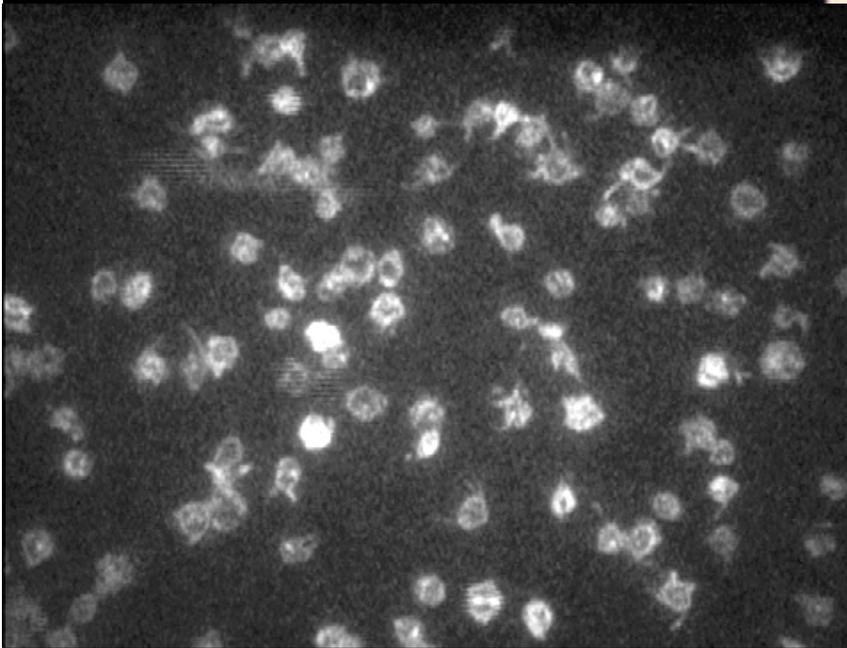
細胞スケールの医学、生物学研究の基本も「細胞に介入Aを行えば(行わなければ)結果Bが起こる(起こらない)」との観察科学の体系なので、化学のレベルの意味での予測は極めて困難です

医学、生物学者に「経験を整理する」という方法論からの「発想の転換」をさせるための教育をどうしたらいいのでしょうか？

心筋梗塞、脳梗塞の発症の初期段階が動脈硬化巣破綻部位への血小板の集積であることは疑いありません

イメージ像

本物の血小板の集積



*(concept adopted from Goto S, et al. J Clin Invest, 1998
and video edited by Goto S)*

生命体は複雑系ではありますが、生命体を構成する諸要素の挙動は、一般的な物理、化学の原則に従います

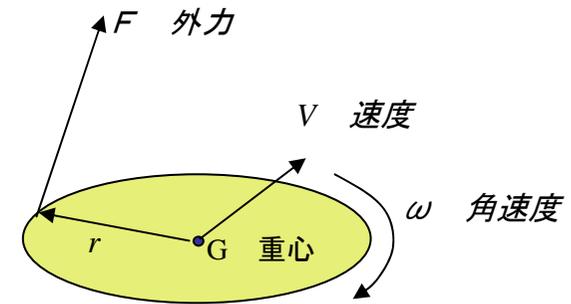
• 細胞スケールにおける血小板の挙動

重心の並進運動

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \mathbf{F} \quad \mathbf{P} = M\mathbf{v}$$

重心周りの回転運動

$$\frac{d\mathbf{L}}{dt} = \mathbf{r} \times \mathbf{F} \quad \mathbf{L} = \mathbf{I}\boldsymbol{\omega}$$



$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_{\text{fluid}} + \mathbf{F}_{\text{contact}} + \mathbf{F}_{\text{adhesion}}$$

\mathbf{P} : 運動量

M : 質量

\mathbf{I} : 慣性テンソル

\mathbf{r} : 外力作用点

\mathbf{v} : 速度

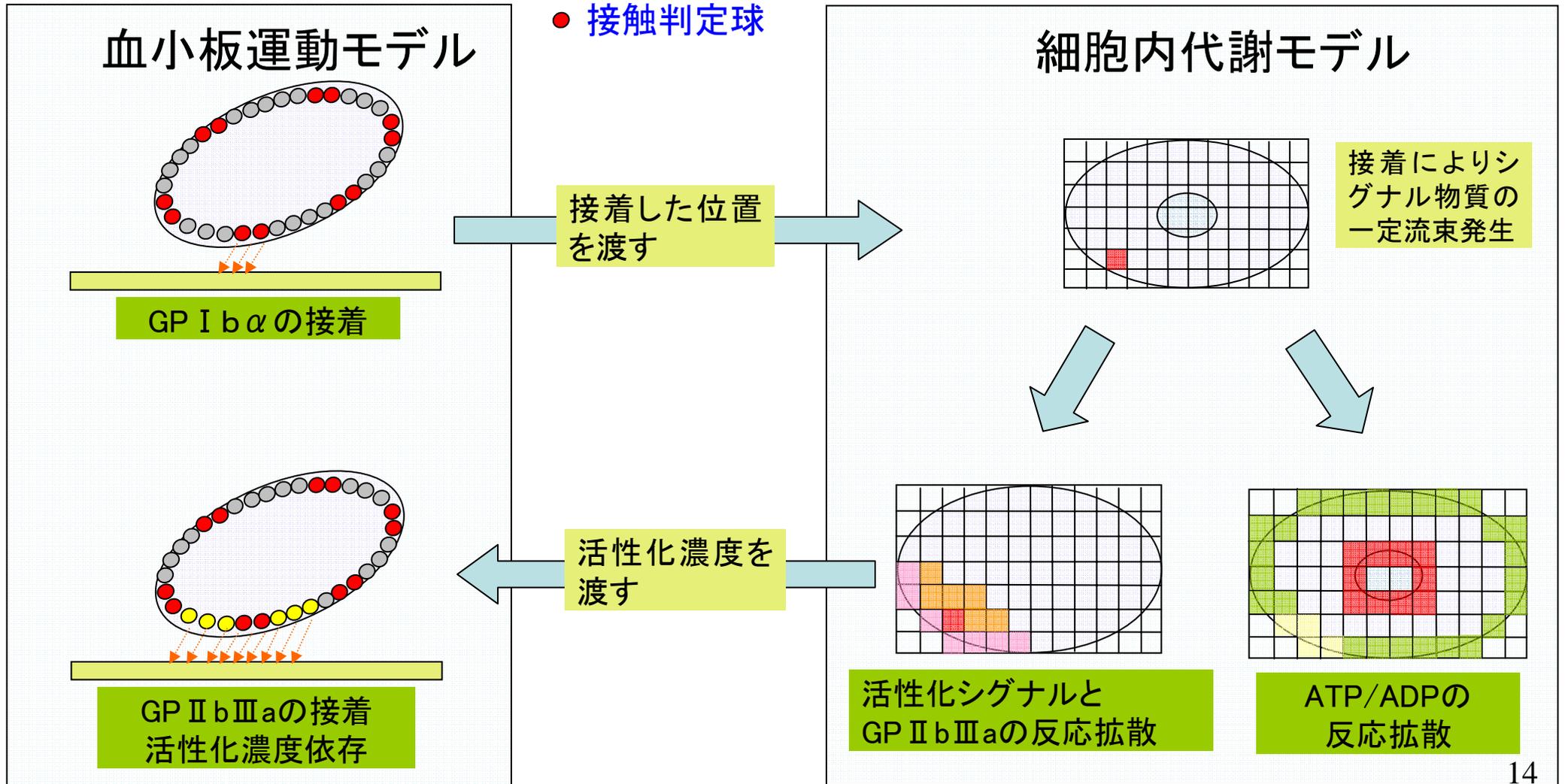
\mathbf{L} : 角運動量

$\boldsymbol{\omega}$: 角速度ベクトル

\mathbf{F} : 外力

物理、化学の諸原則に従う「物質の挙動」との観点から見れば、細胞内の代謝、活性化現象も、血管内の細胞の運動も統一的に理解できる筈です

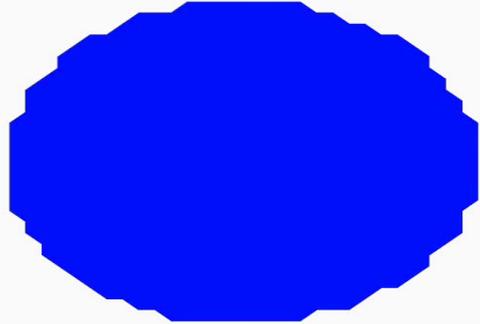
● 接触判定球



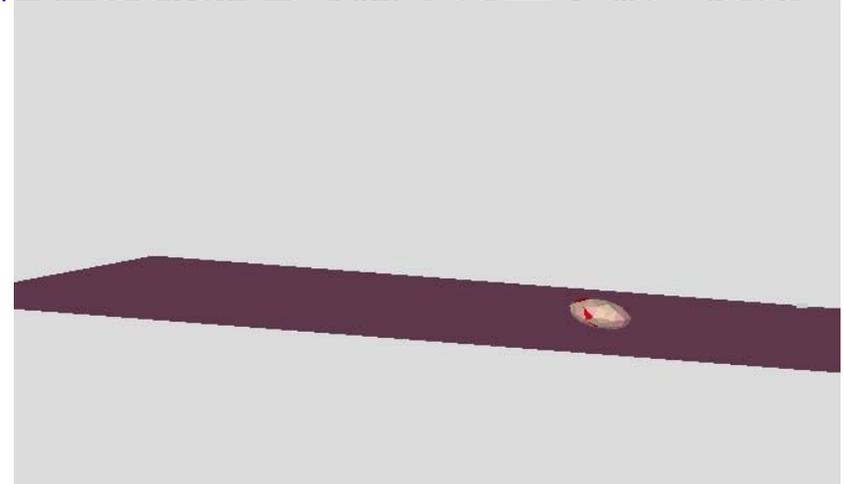
細胞スケール計算と臓器全身スケール計算の連携（計算例）

個別の血小板細胞の 活性化変化の計算

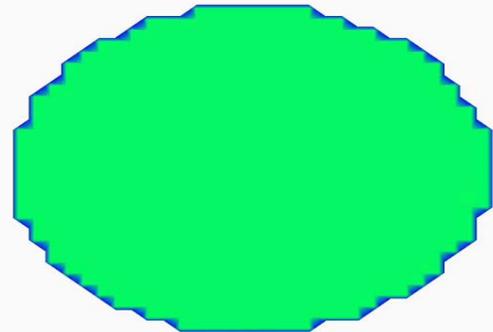
血小板細胞の局所的な活性化開始



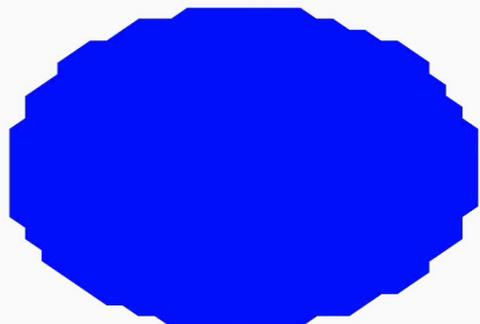
活性化機能を考慮した血小板の流動



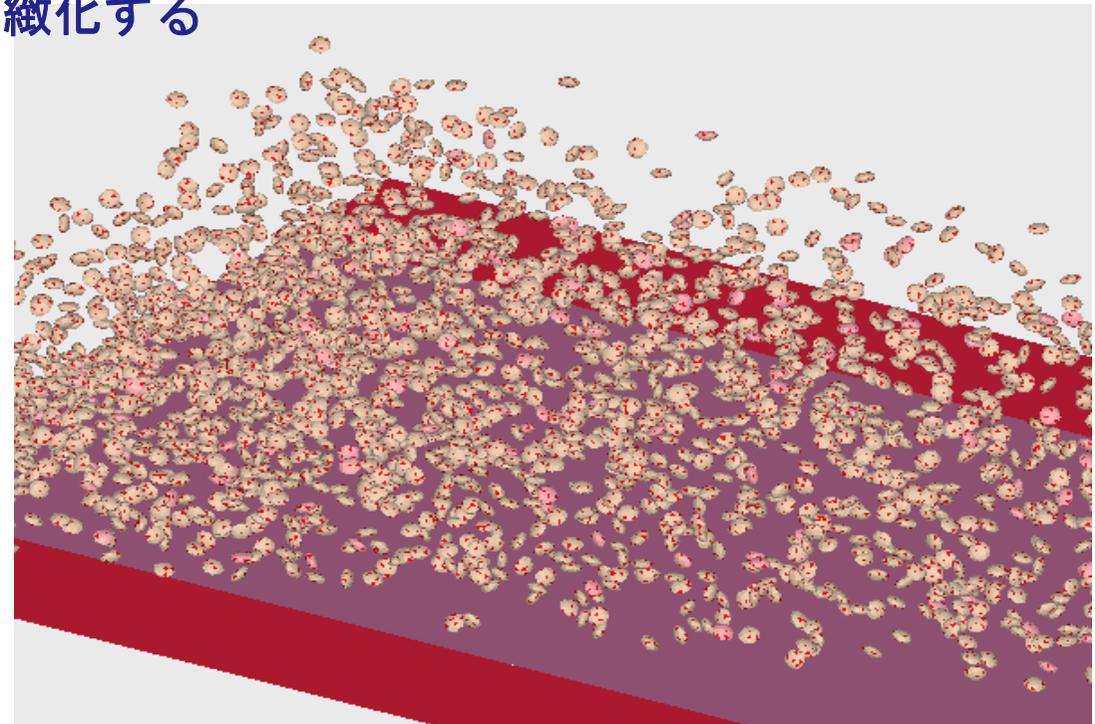
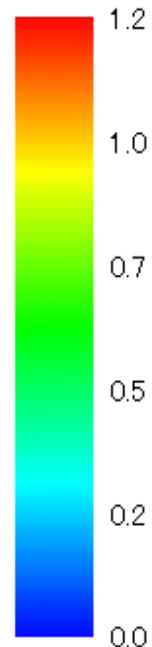
ミトコンドリアからのATP供給と消費

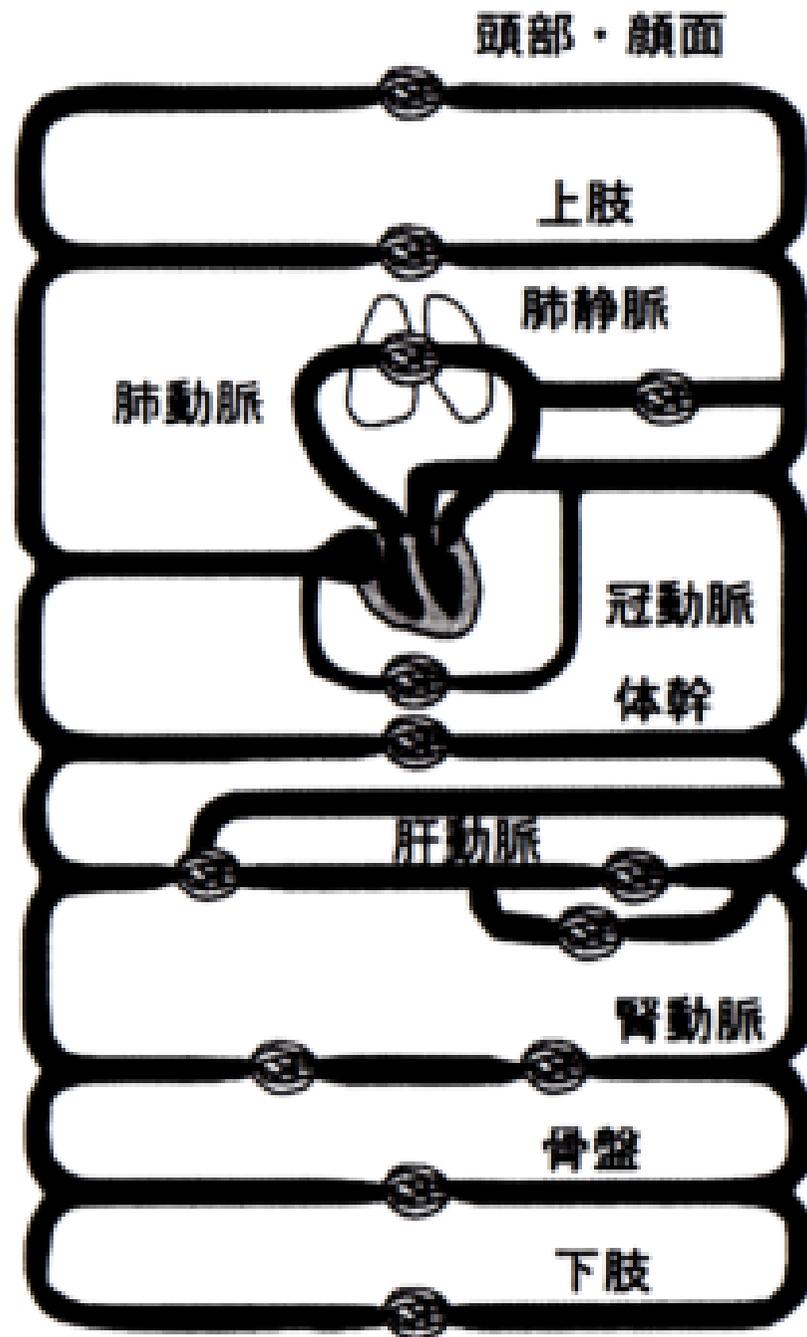


活性化GPIIb/IIIaの局在の経時的変化



数 μm 単位の血小板の微小血管内の流動モデルを実証実験により精緻化する





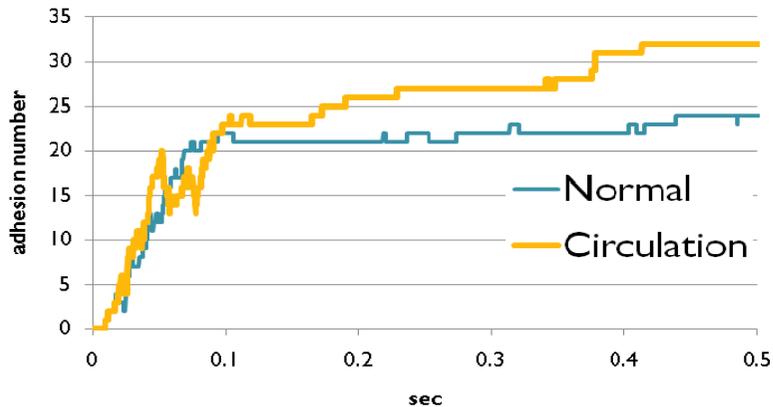
- 1) 心臓から拍出された血液は、約60秒で全身を循環して心臓に戻って来くる
- 2) 冠動脈、脳血管、深部静脈、心房内など血栓形成が問題になる局所に留まる時間は60秒の循環時間のうち1秒にもならない
- 3) 血小板、血液凝固因子など血栓形成性の成分の立場にたてば、循環時間のほとんどの間は直径100 μm 以下の細動脈、毛細血管、細静脈、静脈に居ることになる
- 4) メートル単位の全身循環スケールを、 μm 単位の実証実験により精緻化した血小板細胞を循環させ、mm単位の臓器灌流血管における閉塞血栓形成に関与する因子を明確化させる

心筋梗塞、脳梗塞など疾病の発症メカニズム解明、薬効評価への応用

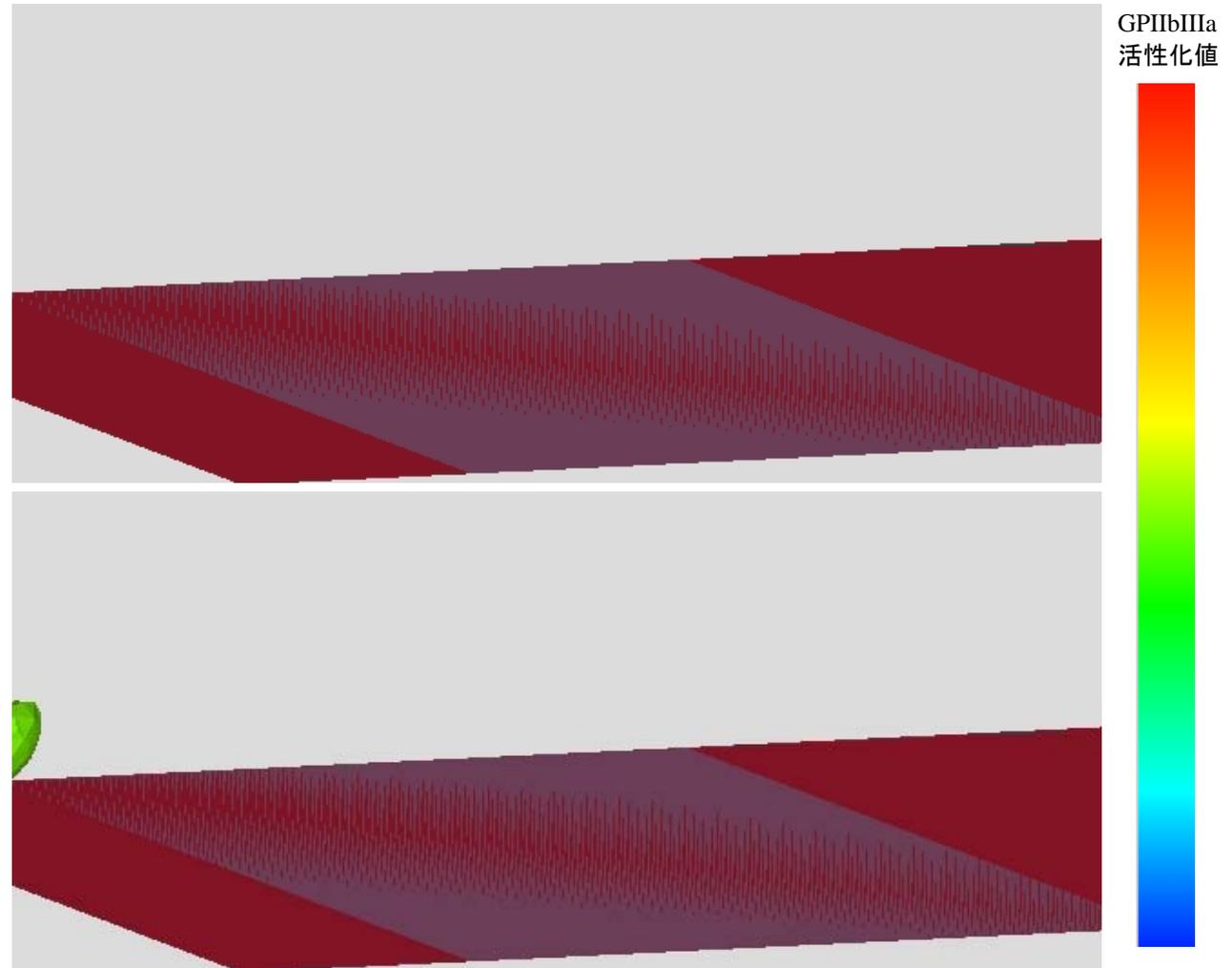
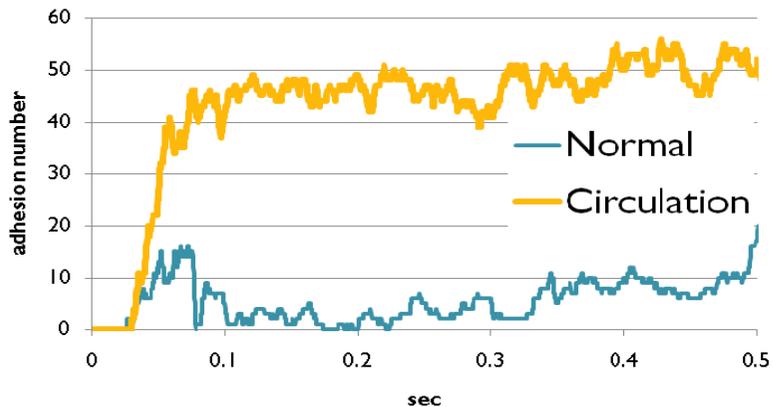
上：非活性化血小板を流動させた場合（**健康人の場合**）

下：全身微小循環過程において部分的に活性化した血小板が流動した場合（**メタボリック症候群陽性**）

壁面との接着数



血小板同士の接着数



全身微小循環障害の起こるメタボリック症候群での、冠動脈、脳血管など局所動脈硬化巣周囲における血栓性の亢進の予測

- 接着血小板の増加
- 接着血小板の層が多重
- 血小板凝集塊の末梢塞栓

現在の臨床医学は、個別の医師による多くの患者集団の経験を整理することにより数値化、普遍化しようとの観察科学の体系により構築されています。科学の基本体系が患者集団に対する経験の整理なので、個別の患者について、結果を予測することは現在の体系では不可能です

新薬の開発も、医師の過去の経験および生物学的な細胞反応の経験を出発点とするため、(医師の経験、生物学者の観察の経験によらない)革命的な創薬は不可能です(惑星の運動の予測、原子力の開発など経験できないレベルでの創造性は現在の臨床医学の体系からは生ない)。

医師、生物学研究者の経験を越えた革命的創薬、デジタル情報である個人のゲノム情報により規定される個々の患者の特性に応じた個別医療のためには、分子—細胞—臓器全身を同一の論理により包括的に理解する新しい理論医学の体系化が必須と考えます