

対談

臨床医学研究とシンセシオロジー

医学研究の分野においては、基礎的研究の成果を治療というかたちで社会に活かす研究のことを臨床研究と呼んでいます。我が国におけるこの臨床研究の状況がどのようになっているのか、国立精神・神経医療研究センターの樋口理事長と本誌小野編集委員長が対談し、医学領域における臨床研究とシンセシオロジーとの共通の目標などについて話し合いました。

シンセシオロジー編集委員会

出席者 (独) 国立精神・神経医療研究センター 樋口 輝彦理事長・総長
Synthesiology 編集委員会 小野 晃編集委員長
司会 Synthesiology 編集委員会 赤松 幹之編集幹事

司会 科学的研究成果を社会に活かすためには、従来の分析的な純粋基礎研究だけでなく、それら要素的技術を構成・統合する方法論を見出す研究が重要であると考えています。医学研究にも基礎研究と臨床研究がありますが、この二つは本質的に学問として違うものなのか、そもそも臨床研究とはどのようなものかということからご説明いただけますか。

第2種基礎研究と臨床医学

樋口 患者さんを治療するために新たな治療法を開発したり、病気の原因を究明して新たな治療法につなげる、それが医学研究の本質的なものです。医学研究には、疾患そのものにダイレクトに関わり、それを解明しようとするアプローチと、人間の体や疾患を構成している要素的な基本・基礎を十分に解明し、その知識と技術をもって実際の人の病気にもう一度立ち向かっていくというアプローチがありますが、基礎医学は、あくまでも正常の細胞の果たす機能、正常の神経の働き方を研究し、臨床研究は基本的には病態や病気の組織を対象とするものです。

基礎医学は歴史的に古くから存在しています。病気の原因を知るために生理学ができたわけではなく、「人の体はどのようなふうになっているのか」「心臓はなぜ自発的にビートを繰り返しているのか」ということ自体に人間は大きな関心と興味を持っていたから、大昔から研究が始まっていたのだと思うのです。

一方、臨床医学は、基礎医学で得られた情報と知識によって、病的な状態は生理的な機能がどう変化して起こったのかを理解することに応用しようとするものです。人や疾患を直接対象とし、健常者と病気を持った人との間でその違いを明確にする、場合によっては、ある薬がほんとうに効くのか、プラセボ（偽薬効果：薬を飲むことの心理効果で、薬効がなくても自然治癒効果以上の効果が出ること）と差がないかを何百人、何千人を対象にして行う大規模臨床研究もあります。

司会 疾患モデルの動物を使う臨床研究もありますが、大規模な、最終的に人の治療に使うかどうかを研究する別のタイプの臨床研究もあるということですね。



小野 晃氏 (左)、赤松 幹之氏 (中央)、樋口 輝彦氏 (右)

小野 今の基礎医学と臨床医学というお話は、我々の第1種基礎研究と第2種基礎研究に似ているような気がします。純粹基礎研究は夢があり、夢を達成した人はノーベル賞をもらえることもあるし、研究費もそこそこついてきます。しかし、その成果が現実の産業界で製品になり、社会に使われるようになるまでには時間的・技術的なギャップが非常に大きい。社会的価値を実現するためには、分析的手法だけでなく構成的・統合的手法が必要であると考えています。

樋口 第2種基礎研究が応用研究と呼ばれるものだとすると、臨床研究で動物モデルや病的細胞を使う研究はそこに位置付けられると思います。実際に人を対象として検証していく大規模臨床研究は「製品化研究」に近いですね。私は、世の中に出していくところの研究が足りないと考えています。例えば、抗がん剤一つとってみても、動物にがんをつくって、この薬を使ったらがんが消えましたということが証明できたとしても、それが人のがんで果たして本当に効くのか、副作用は出ないのかということをお試ししてみないと薬にはなりません。

司会 人間を使って治療の効果があるかを確かめるという意味では、疾患指向型研究のカテゴリーになるのでしょうか。病気のメカニズム解明に近いのでしょうか。

樋口 メカニズム解明とはちょっと違うアプローチかもしれませんが。人を対象にしても、病態研究と治療研究があります。例えば、アルツハイマー病の病態を研究するためには、昔は死後の脳の組織を顕微鏡で見ることしかできませんでした。しかし、現在は、画像技術の進歩によって、生きている患者の脳画像を見ることができるようになり、それを用いてアルツハイマーの病態を研究することが可能になっています。これは人を対象にした病態研究ですが、まだ治療研究ではありません。治療研究になってくると、こ



樋口 輝彦氏

れはほとんど臨床研究の範疇です。

司会 病態研究までは、ある疾患という自然現象を対象にしたメカニズムを解明するわけですから、第1種基礎研究に近いのでしょうか。それを治療に変換するところが第2種基礎研究に変わるところなのでしょうね。

病態研究から治療への橋渡しをするTMC

小野 医学の世界では、一人の研究者は病態研究だけ、あるいは治療研究だけを行うのでしょうか。それとも病態研究から治療研究まで一貫してすることはあるのでしょうか。

樋口 両方あります。国立精神・神経センターの神経研究所の例で申し上げますと、筋ジストロフィーという疾患は遺伝する病気で、ようやくジストロフィンという遺伝子が見つかりました。それから十数年経って、どういう異常蛋白ができて筋肉が萎縮していくのかということが見えてきたのですが、同じ研究者が治療研究までつなげようとしていません。

司会 樋口先生から見せていただいた日本の臨床研究のデータをみて気になるのは、インパクトファクターの高い基礎医学研究4誌(2000～2005年)における日本の発表論文数は世界4位なのに、臨床医学研究3誌では8位で論文数も少ないですね。

樋口 基礎研究で素晴らしい論文が積み上がっていても、臨床のほうに応用編が一向に出てこない。最終的に人に役立つものとして出てこないとおかしいではないかという認識は強まっています。産総研さんと共通した認識がそこにはあるのだらうと思うのです。

当センターは、病院と二つの研究所から構成されていますが、かつて研究所はもっぱら基礎研究を中心に展開しており、日々の臨床を行っている病院との間にほとんど接点がありませんでした。しかし、独立行政法人化を機に、「基礎研究から応用研究を経て臨床研究」をやろうではないかという認識がこの5、6年の間にできあがり、その要としてトランスレーショナル・メディカルセンター(TMC)が平成21年にスタートしました。TMCでは、精神・神経・筋・発達障害分野の臨床研究についてトランスレーショナル・メディスン推進のため、研究と臨床を結びつけること、治験や臨床研究を推進することが重要とされています。

日本でなぜ大規模臨床研究が進まないのか

司会 先ほどの筋ジストロフィーのケースもそうですが、治療方法のアイデアとなるような基礎研究が多くあるのに、かたや、臨床に応用できるものが出てこない。大規模臨床研究も含めて、日本で臨床研究が進まないのはなぜでしょうか。

樋口 研究者は、「オリジナリティのあるクオリティの高い研究をクオリティの高いジャーナルに掲載する」ことが仕事として評価されます。大規模な臨床研究は、三、四十人が関わって、デザインも非常に用意周到に準備して、大勢の患者さんをリクルートして、そして初めて成り立つという世界ですから、研究者としてはものすごく生産性が悪い。一つの臨床研究を終わらせるのに、場合によっては5、6年かかります。しかも、そこですばらしい結果が得られたとしても、ファーストオーサーは1人です。他の三、四十人の人たちにとっては、割いたエネルギーに対する評価を考えれば自分一人でデザインして、動物を使って数カ月でいい研究をして、ファーストオーサーになってネイチャー、サイエンスに出したほうがずっと効率がいいし、評価も高い。こういう認識になるのは、ある意味では当然なのでしょうが、それがこの領域を遅らせてきた理由の一つです。アメリカでは、そこに研究費や人を投入し、しかもオーサーもかなりの数を並べて、この研究に関わったということで評価される。その辺の違いもあるのだらうと思うのですが、日本は決定的に遅れました。

司会 今の大規模臨床研究が進まない理由は、『Synthesiology』の発刊の趣旨とも非常に関係が深いように思いますが、小野編集委員長はどう思いますか。

小野 臨床研究が遅れた要因の一つに「研究者としての論文生産性」というお話がありましたが、産総研も第1種基礎研究と製品化研究の橋渡しとしての第2種基礎研究



小野 晃氏

の推進を柱にしようとしたとき、「研究者として評価してほしい。この領域でジャーナルがありません。どうするのですか」と言われました。そして、『Synthesiology』ができたのです。まだささやかなものですが、この雑誌に掲載される論文は、我々がいわゆる基礎科学と言ってきた論文とどこが違うのか、どこにオリジナリティがあるのかということ突き詰めて考えました。また査読者の名前を明らかにしています。一般の学術ジャーナルは、公平性を担保するために、査読者は匿名、著者の名前も査読者に対して匿名にする傾向ですが、我々はその逆を行ったのですね。どういう点が評価されたのか、あるいは評価されなかったのかということに関して完全にオープンにしてしまう。透明性を担保したのですが、実は公平性のほうにもいい影響がありまして、査読者は自分の名前が出るとなると、変な質問ができないし、偏ったコメントができなくなる(笑)。

司会 臨床研究が進まなかった理由は、ほかにもあるでしょうか。

樋口 国家として、そういうものに価値を置き、資金を投入し、そして人を育てるということをしてこなかったことです。

製薬会社も大規模臨床研究をしますが、それは最終的に薬になって大勢の患者さんが使ってくれる場合に限りません。患者数は少ないけれども重篤な疾患には国のサポートが必要です。最近スタートした「医師主導型治験」は製薬メーカーが直接関与せずに、パブリックな研究費を得て、医師が主体に行っています。

人を育てるということでは、教育のシステムは今でも十分とは言えません。臨床研究を行うためには生物統計や疫学統計の専門家が必要ですが、大学に講座がない。そのため、ほとんどの人は海外で勉強して、帰ってくると就職先として製薬会社に行きます。また、大型臨床研究をするには、どれくらいの統計値で有意差がつくのか、そのために症例がどれくらい必要かというデザインをしなければいけません。臨床疫学を専門とする大学の講座は5指に満たない。研究者としてのモチベーションという面も大きいけれども、臨床研究に対する環境が整っていなかったし、重要性を国も大学も研究所も共有できていなかった。その結果、日本はどんどん遅れていったわけです。

小野 ドラッグ・ラグという言葉をよく聞きます。

樋口 日本では臨床研究を行う体制が十分整っていないため、外国で使える薬が日本で使えないということです。

司会 アメリカで医学系の基礎研究がすごく盛んになり、その後にトランスレーショナル・リサーチということが言われ出したと思うのですが、それは遺伝子絡みの研究が起きたからでしょうか。

樋口 遺伝子解析で応用研究の可能性を持ったものが出てきたという、大きなブレイクスルーがありました。遺伝子の学問があそこまで行かなかつたら、バイオ系の研究にあまり大きな変化をもたらさなかつたかもしれません。

司会 要素還元的な解明がものをつくることにつながるレベルまで解明できるようになった、それがかたや物理学の素粒子という世界であり、医学の場合はそれが遺伝子だと思ふのです。メカニズムのエレメントとしてそこまで解明できたので、いろいろなアイデアが出てくるようになってきたということですね。

樋口 どうやったら臨床研究のほうへもっと迅速に流せるのか。トランスレーショナル・リサーチと声高に言われるようになった背景には、それが確かにあります。

しかし、精神疾患の多くや、糖尿病などの慢性疾患、生活習慣病的なものは、環境と遺伝子の両方が関与している領域ですから、もっと複雑系です。

臨床研究の推進を実現するために必要なこと

司会 基礎研究から臨床研究へ移っていく重要性は社会的には理解されているけれども、日本の場合、トランスレーションする部分の教育がないことや、研究者のマインドに課題があるということですね。では、同じ研究者が基礎研究から臨床研究に移る、あるいは基礎的な研究をしている医者が臨床研究に移るということについて抵抗はあるのでしょうか。

樋口 関心はあると思いますが、そこに携わろうとする



赤松 幹之 氏

と自分の本業はそっちのけでやらないといけません。特に、研究者が応用編のところに出ていくのは難しいですから、チームが必要です。研究者がクリニカル・トライアルのところまで自ら関与するということはおそらく難しいので、共通したマインドを持った研究者と実際の臨床家と、その間に介在する、治験でいえば我々が言うところのCRC (Clinical Research Coordinator) などを中心にチームをつくって動いていかないと難しいでしょうね。

小野 それは国研や独法研究所の役割になってくるのでしょうか。

樋口 そう思います。大規模な研究所と病院とを持っているナショナルセンターがそれに一番フィットするので、そういう中でチームを組んで、それぞれの役割を果たす人たちが共同して関与するというやり方が求められるでしょう。それはぜひやりたいと、ナショナルセンターは表明しています。大学は一つの研究室単位で動いているのでちょっと難しいかもしれません。

研究所でプロダクトをつくり、それを実際に臨床で検証するという、スタートからゴールまでを一貫してやれる機関はそんなに多くはないでしょうね。

小野 製薬会社が非常に大きな資本を持ってれば、研究から臨床までデザインできるし、大規模臨床研究が行えるということですね。

樋口 日本の製薬メーカーの研究所は研究能力が高いし、非常にアイデアのいいコンパウンドを自分たちでつくるのだけれども、それを国内で検証できない。全部海外に持って行き、逆輸入しているのが現状です。

司会 製薬メーカーから見て日本国内で治験をするためのバリアがあるのでしょうか。

樋口 日本の治験のシステムは時間とコストがかかるということでしょうか。例えば、新しい薬をアメリカへ持っていって半年でファーストステップが終わるのに日本では2年かかるとなると、アメリカでファーストステップを終わらせ、逆輸入することになります。市場も、日本の人口が1億何千万人、中国は13億人、インドも11億人の世界です。そういうことから、国内の開発を手控えて海外へという流れが出てきているのです。治験の空洞化は大きな問題です。

もう一つ、医療機関のキャパシティが非常に小さい。例えば、100例の症例の治験をやろうとすると、日本はたぶ

ん 30 施設くらい見つけておかないとできない。ところが、アメリカやヨーロッパでは、一つの施設で 10 例、15 例でできるのです。

司会 それは病院の規模の大きさの問題なのですか。

樋口 規模というよりも、その医療機関が臨床試験にどれだけ力を注ごうとしているかということです。今は CRC がかなり配置されて、雑用的なことを全部その人たちがやって、医師は評価するだけでよいというふうになったのですが、以前は医師が書類作り等々すべてやっていたので、臨床の時間に加えて、負担が大きく、協力するにも限界があったということがあります。

平成 20 年に日本学術会議から「日本における臨床治験の問題点と今後の対策」という提言が出されていますが、我が国の治験実施体制の不備、そこに関わる医師たちのインセンティブが非常に低いという問題が指摘されています。もっと悪いことは、海外での試験は、初めてということで、その結果は比較的クオリティの高い英文誌のジャーナルに出るのですが、日本ではドラッグ・ラグで遅れているため、三番煎じくらいの試験を国内でやることになってしまっているので、ほとんど名もないジャーナルに掲載するしかない。ただ、最近、やっとグローバルの中に日本が最初から参加して、少なくとも研究代表者は英文誌のオーサーの中に入るといふふうになりつつあります。

臨床研究の推進には研究者のインセンティブとサポートシステムが必要

司会 大学や研究所にいる医師たちにとって、臨床研究をするためのインセンティブはやはり論文でしょうか。

樋口 論文と研究費です。ただ、研究費に制約があって、非常に使い勝手が悪いということはありません。

小野 大変な問題がありそうですが、どういうふうに解決しようとお考ですか。

まずは、ご自身のセンターの中でトランスレーショナル・リサーチセンターを成功させるということが一番であろうと？

樋口 それがまず一番です。それから臨床に携わっている人たちが高いモチベーションを持てるようにする必要があります。臨床研究をするためには相当のエネルギーが必要になります。モチベーションを高めるためにいろいろな意味でのインセンティブと、コーディネーター的な存在を含むサポー

トシステムをつくる必要があるということです。TMC のコンセプトは、研究所の成果を臨床へという方向性を持ってつくられたものですが、逆の流れも必要です。つまり、医師がアイデアを持っていたり、こういう臨床研究をやりたいというときに、デザインも含めてサポートする体制です。

小野 トランスレーショナル・リサーチそのもののオリジナリティや研究としての面白さというのはどんなところにあるのでしょうか。

樋口 先ほどの筋ジストロフィーの研究は、うちの病院で第 1 号の臨床応用を行うことになります。病院もセンターでのオリジナルな仕事だからと協力的です。研究者にとってはものすごくやりがいがある、しかも、発見だけで終わらず、それを臨床応用に具体化するところまで関わられるので、モチベーションは高い。ただ、これがうまくいったので全国で数百例を対象にしてやりたいといったときに、果たしてどれくらいが協力してくれるか。そこは医師主導型の研究の成否にかかります。

小野 医師主導型の研究によって小規模から中規模のところまでは持っていく。そこから、あとは製薬会社に渡してもいい、ということになりますか。

樋口 そういうことです。

社会が受け入れ、支える研究へ

司会 臨床研究は、物事を社会で検証するプロセスなので、「社会全体で支える」という意識が必要だと思うのです。研究者個人としての価値基準だけで行動していると、だれも大規模な検証をする手伝いをしてくれなくなってしまいます。社会自体の意識変革が不可欠なのではないでしょうか。

小野 それとリスクに対する考え方ですね。日本のロボット研究は相当にいいレベルにあるのですが、最後の一線が安全性なのです。ロボットメーカーが製品化で二の足を踏んでいるのは、もしも事故が起きたとき、どのくらいの責任を負わなければいけないのか、それはすべて製造者の責任なのか、ということなのです。臨床治験とちょっと似たところがあるような気がしたのですが、リスクはその提供者のみが全面的に負わなければいけないのか、提供された側あるいは社会がある合意の上でリスクを分担していくと考えるのか。

そこがまだないものだから、ロボットが普及しないのです。ロボットの治験が進まないのです(笑)。

樋口 あ、そうなの(笑)。

小野 それで、我々は ISO や JIS の安全基準まではいっていないけれども、一応の安全基準をつくってみよう。できるだけ公的な立場で、可能な限りの安全性を考慮し、この安全性に関してはクリアしたことを示そう、それを「パイロット認証」と言っているのですが、社会的な合意のもとで顧客は使ってみてくださいということを今やろうとしているところなのです。

司会 筑波大学の次世代医療研究開発・教育統合センター (CREIL) の例なのですが、そこでトランスレーショナルリサーチをするときに、茨城県の開業医の先生たちのネットワークを利用して手伝ってもらっています。開業医の先生方にとって臨床研究のお手伝いをするということが先端技術に触れる喜びになっているようです。

ロボットも「リスクはあるかもしれないけれども、評価してくださいね」ということで、一般の方々に最先端技術に触れる喜びを得ていただき、それでうまく回っていくところがあるのではないかと思います。

小野 市民による社会貢献の一つですね。そういうことが医学のほうでも、我々のほうでも要るのかなという感じがします。

司会 今のは一般ユーザーとお医者さんのレベルですが、患者さんはまた違うメンタリティが有りますね。

樋口 患者さんも日本と世界を比べると、いろいろな仕組みの違いがあるから、それは無理もないということもあるのですが、まず保険制度が違います。日本は皆保険ですから、皆さん、等しく治療も受けられる。アメリカでは、オバマさんが変更しようとしていますけれども、基本的にはプライベートに高額な保険料を払って加入します。治療は費用がかからないので、そこに人がドッと集まる。

けれども、もっと本質的なところはボランティア精神でしょうか。欧米では、人の役に立ちたい、社会に貢献したいという、積極的なボランティア精神を強く感じます。日本は治療に参加してくださいということに対してのノリは悪いですね。

司会 リスクとベネフィットのうちのベネフィットは主張するが、リスクはとりたくないという傾向が日本人にはあるように感じますね。

小野 確かに、リスク・ベネフィットがうまく判断できないというのは至るところにあるような気がします。

医療について、国民皆保険は素晴らしい制度ですし、世界一長寿命も実現した。そういう成功体験があるものだから、このままでいけるんじゃないかと思っているのだけれども、そうは簡単にいかないよ、ということでしょうか。

樋口 臓器移植や ODA などの話にも共通していると思います。自分たちも応分の負担をしなければいけないということですね。

小野 日本は安心・安全のいい社会をいち早く実現したと思うのです。それは非常にハッピーであったけれども、理想の社会を実現したがゆえに次に進めない、次のエネルギーが出てこないという、今はそういう状況かもしれません。日本の良い点は良い点として、やはり変わらないといけません。

司会 地球環境自体が変わっていくことにはたと気づいたら、もうついていけなかった、ということが起きかねない。研究者だけがひた走ればいい時代もあったのですが、今は社会的な合意のもとに、社会と一緒に、社会を巻き込んで、考え、行動していくときですね。どうもありがとうございました。

本対談は、2010年7月2日、東京都千代田区にある産総研秋葉原事業所において行われました。

略歴

樋口 輝彦 (ひぐち てるひこ)

1972年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院、埼玉医科大学、群馬大学医学部精神神経学教室、昭和大学藤が丘病院精神神経科教授を経て、1999年国立精神・神経センター国府台病院副院長、翌年院長、2004年国立精神・神経センター武蔵病院院長、2007年国立精神・神経センター総長、2010年4月独立行政法人国立精神・神経医療研究センター理事長・総長現在に至る。日本学術会議会員。他に、日本臨床精神神経薬理学会(副理事長)、日本産業精神保健学会(常任理事)、日本うつ病学会(理事)等の会員。専門は気分障害の薬理・生化学、臨床精神薬理、うつ病の臨床研究。