ゲノム医療の実現に向けて：

ゲノム医療の論理と倫理を支えるべき知識情報システム
 Toward Clinical Medicine with Genomic Science:
 An Intelligent Information System to Support the Logic and the Ethics

○清水哲男^{*}，立野玲子^{†*}，佐々木 晃^{*}，坂本隆子^{*}，
 景川明佳[‡]，塚本俊之[‡]，中谷 純^{*%}

○Tetsuo Shimizu^{*}，Reiko Minamikawa-Tachino^{†*}，Akira Sasaki^{*}，Takako Sakamoto^{*}，
 Sayaka Kagekawa[‡]，Toshiyuki Tsukamoto[‡]，Jun Nakaya^{*%}

^{*}東京大学医科学研究所

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

[†]（財）東京都臨床医学総合研究所

The Metropolitan Institute of Medical Science

[‡]（株）富士通アドバンスソリューションズ

Fujitsu Advanced Solutions Limited

[%]神戸大学大学院医学系研究科

Kobe University Graduate School of Medicine

Abstract

Clinical medicine with genomic science is defined as clinical application of genomic findings. Translational research (TR) is required to narrow the gap between clinical medicine and genomic findings. There are multi-disciplinary approaches to understanding the complex biology of whole organisms in their natural environments. These approaches rely on knowledge covered by conventional analytical techniques of life science and by bioinformatics and computer science. Sharing the whole knowledge is essential for the multi-disciplinary approaches. The purpose of TR is also testing to apply novel therapeutic strategies to humans, which are developed through experimentation. The ethics is indispensable to the operation of TR. We propose to develop research environment, that is, an intelligent information system to support TR. In this paper, a system concept of the intelligent information system is discussed in the view of the logic and the ethics.

1. はじめに

システムとは，ギリシア古代自然学，インド古代仏教哲学に淵源する概念である。今日では，情報科学技術だけでなく，社会科学，生命科学にも共通する法則であり，構造であり得ると考えられている。特に，生命科学においては，生命体の全階層にシステムとしての構造体が備わっていると予想されている。さらに，ゲノム医科学の登場とともに，医科学の諸原理を解明する方法としてシステムズ・バイオロジーが注目され，その手法が医療情報システムへ応用されようとしている。ゲノム医科学による医療，すなわちゲノム医療を支えるべき知識情報システムのあり方をその論理的基礎と倫理的基礎から展望する。

2. ゲノム医療とは何か

人体は約 100 兆個の細胞の集合体としてのシステムであると考えられる。このシステムを統一体として統合し、秩序づけ、ミクロコスモスとしている根源的実体である基体は、各細胞がもつ DNA という巨大分子上の A,T,G,C と記号化された分子の配列パターンである。これの総体がゲノム情報である。各細胞内では、このゲノム情報から産出されるタンパク質が生体内の機能物質として細胞の構造形成や代謝機能を担っている。細胞を構築する細胞内小器官はこのような機能物質のネットワークによって結合され、さらに制御されている。個々の細胞では、pathway と呼ばれる細胞内ネットワークの活性化/不活性化を制御することによってその生命体として統一された活動が維持されている。細胞の集合体である組織は、シグナル伝達物質によって情報を交換しあい、相互作用しあってそれぞれの細胞の機能を制御しあう情報処理ネットワークを構築している。それは言わば細胞の社会システムであることが明らかになりつつある。すなわち、生命体とは多階層的ネットワークシステムであり、各階層に応じて細胞内ネットワークの統一体である細胞と呼ばれるシステム、その細胞がネットワーク的に関連しあった組織と呼ばれるシステム、組織の機能的統一体である器官と呼ばれるシステム、そして器官をネットワーク的に統合し制御してはじめて機能する統一体である個体というシステムと考えられるようになりつつある。むしろ、ヒト個体も、自然環境とネットワーク的に相互作用しつつ活動することによってはじめて**生きている**といえる。個体を含む自然環境いわゆる生物多様性自体もまたシステムと考えられる。

自然環境システム内のヒト個体というシステム論的生命観においては、ヒト個体が病気になるとは、該当する個体が環境と相互作用した結果から生じる何らかの適応不全症状であると考えられる。その病因は、個体を形成する多階層的ネットワークシステムのいずれかの階層に存在する環境適応機能の一部の異常、あるいは欠失である。このような機能の異常や欠失の究極の原因は、その根源的基体であるヒトゲノム情報に局在する異常や欠失に深く関係すると予測される。従って、ヒトゲノム情報に局在する異常が、細胞、組織、器官、そして最終的には個体において、どのような異常としていかに発現していくかを科学的に理解することによって、個体の病理が完全に理解できると期待されている。これがゲノム病理である。

ある疾病に関するゲノム病理の理解は、その診断法や治療法の確立のための第一歩である。ゲノム病理の解明があつてこそ、ゲノム診断法、ゲノム治療法が成立し、ついにゲノム医療が成立する。ゲノム医療にはゲノム情報に遡った正確な診断と個人の特性に応じた最適な治療を安全に施すという人類の大きな夢が託されている。

3. ゲノム医療のためのトランスレーショナルリサーチ(TR)が抱える課題

ヒトゲノム情報の解読によって、生命における情報が明らかにされ、医学、生物学、薬学などの生命科学だけでなく、情報科学からもゲノム医科学の研究が進められている。2004 年に全ヒトゲノムの解読が終了した現在、ゲノム医科学での成果・知識を臨床の現場において実践しようとするゲノム医療への期待が寄せられている。しかし、実際にゲノム医療を実現するには、人体への安全性、治療としての再現性などの乗り越えるべき巨大な問題群が存在する。それらの問題群を乗り越え、研究と臨床の双方向への橋渡しを担うのがトランスレーショナルリサーチ (TR: Translational Research) である。米国 NIH (National Institute of Health) は、ゲノム医療の TR を、ヒトゲノム応

用のクリティカル・パスと位置づけ、積極的に取り組む姿勢を鮮明にしている。

TR は、情報科学などの研究者と医師、看護師、薬剤師などの医療スタッフとの協働によって推進される。このような異なった専門分野をもつ広範囲の関係者間での知識の共有、治療計画立案、その進行及び実施管理などが TR の立案、遂行での成否の鍵となる。生命における情報の必須性の観点からも情報知識の管理は大きな課題のひとつである。

さらに、ゲノム医療における新しい診断法や治療法は、人類にとって初めての体験であり、必然的に人体実験の側面をもたざるをえない。現代医療における倫理では、1)自律、2)無危害、3)善行、4)正義の4つの要件が充たすべきものとして定義されている[1]。TR としての言わば人体実験においても現代医療倫理の4つの要件が充たされることは当然であり、それ以上の被検者の人権と自律の尊重が遵守されるべきである。そして、状況を正確に判断し、いかに安全かつ科学的に効率よく遂行するかという論理が、従前にも増して倫理に深く関与することを認識すべきである。倫理の涵養(かんよう)にも連なる TR を遂行するための的確な論理の構築がふたつ目の課題である。

4. TR と古代仏教哲学

TR での課題に対応するための論理と倫理は、古代仏教哲学での論理と倫理に求めることができる。この始源は、ヒポクラテスらの自然治癒派に求められ、その学問的基礎はタレス以来のギリシア自然学に淵源し、プラトンの『ティマイオス』[2]において完成しそれに代表される。その基本的な考え方においては、人体とは数と図形の永遠の循環運動の統一体である一つのミクロコスモス(宇宙)とされ、すなわち、人体=小宇宙、という生命観に基づいていると推察される。ヒポクラテス派においては、人体が自らの免疫力と再生力によって自然に治癒することを基本とし、食餌療法によってこれを助けるという無危害と善行性として強調されて、現代医療の論理と倫理に至っている。このような古代ギリシアに発生した自然治癒派の医療の論理と倫理に匹敵する方法論が古代仏教哲学にも存在する。

古代仏教は、ゴータマ・ブッダが提唱したとされる苦集滅道からなる**四つの真理(四諦)**から始まる[3]。これは、表1に示すように現代医療における診療行為と完全に対応づけられ、まさに診断治療計画であるクリニカル・パス(clinical path)の PDCA (Plan Do Check Action) サイクルの実行に相当する。

表1: 四つの真理と診療行為との対応

	解釈	現代医療での診療行為
苦	現実の直視	症状の観察・記録による問題点の発見
集	原因の究明	検査による病因の究明
滅	原因の撤去	手術の実施、薬剤の投与などによる治療
道	現況の観察と確認	術後管理、経過観察の管理

また、「これあればかれあり、これなければかれなし」と説かれた**縁起の法**[4]は、病因とその結果である症状の因果関係の「対」関係を主張するものであり、クロード・ベルナール『実験医学序説』における**デテルミニズム**(決定論)[5]、および感染症における**コッホの三原則**[6]とも完全に一致する。

その後、洗練されたアビダルマ仏教哲学は、古代ギリシアに発生したレウキッポスやデモクリトスの原子論の影響を受けたと考えられる。しかし、ギリシア古代原子論が不生不滅な不可分なものを**モノ**としての原子、空虚を空なものと主張するのに対し、アビダルマ仏教哲学は、不可分なものを**コト**、すなわち行為の結果としての事実あるいは事物の生成運動の変化消滅の過程での原子の刹那滅(せつなめつ)として主張することによって独自の発展を遂げている。その後の大乗仏教の始祖といわれるナーガールジュナ(竜樹)から出発する中観派仏教哲学においては、このような不可分なものとしての原子たちは、刹那滅性であるがゆえに不生不滅ではありえず、むしろ空なものであるがゆえにあらぬものに属すると考えられた。さらに、ヴァスバンドウ(世親)らの唯識派仏教哲学は、人々の善意ある行いの種子である不可分なもの、すなわち原子の総体である**自性清浄心**を構想し、それらに満ちた世界を**浄土**と称した[7]。つまり、ゴータマ・ブッダが構想したであろう**四つの真理**が実現して、人々の善意かつ真実の活動が支える未来社会を夢想したと考えられる。あたかもゲノム医療が実現して人々が病気に苦しむことのない世界のようなのである。素朴な**四つの真理**から出発したインド古代仏教哲学は、言わば**コト**による生命観に基づいて医療の本質を明らかにすべき理論を打ち立てているといえる。

このように、古代仏教哲学は、西洋におけるギリシア自然学に基礎を置くヒポクラテス派に淵源し西洋近代実験医学において確立したといえる近代の医療の論理と倫理に全く矛盾していない。それどころか、古代仏教哲学は、現代の数理論理学の起点であり、また論理実証主義の出発点ともなった**論理的原子論**[8]と並行できる概念にまで補完されている。そのために、古代仏教哲学を礎にして現代のゲノム医療におけるTRの論理基盤と倫理基盤が形成できうと考えられる。

5. TRを支援する情報基盤 - e-therapy システム -

古代仏教哲学に論理的基礎と倫理的基礎の背景を置き、TRでの課題に応じていくには、ヒトゲノム情報の膨大さ、それから産出される物質代謝の **pathway** の複雑さ、それを記述する情報量の莫大さ、さらに人体を構成する約 100 兆の細胞数などから、知識情報システムによる支援が強く求められる。

本来、知識情報システムとは、あらゆる自然の事物の階層をその本質を記述することによって、**input, process, output** を有するシステムとして理解することである。システム工学において、自然科学全体とは全自然に関して全人類がもつ全知識情報システムとみなされるならば、人体というマイクロコスモスに関する知識情報システムは、自然科学全体の一部として記述され、考察される。そして、究極的にはコンピュータシステムのうちにそのマイクロコスモスの再現までもを網羅すると考えられる。知識情報システムの目的は、バートランド・ラッセルが「感覚と、感覚の上に築かれた思想を、牢獄の格子としてではなく、窓として考える。われわれはいかに不完全にもせよ、ライプニッツの単子のように世界を映しうる、と私は考える。そして、物を歪めぬ鏡となることにできるかぎりつとめることが、(自然)哲学者の義務である、と考える(括

弧内著者)」[9]と適切に表現される通りである。これに従えば、オントロジー工学を全自然への窓として、全自然を歪めずにコンピュータシステムのうちに再現する知識情報システムの構築を標榜するのが、システム工学を医科学へ応用するシステム医科学といえよう。

このような知識情報システムの開発哲学のもとで、我々は TR を支援する情報基盤である知識情報システム e-therapy の開発を提案する。e-therapy は、ゲノム医療だけでなく未来医療全体の情報基盤となることを期待されるが、まずは、その核心をなすゲノム細胞病理知識ベースシステム e-pathfinder とそれを TR に応用する仕組みとなる TR 施行のためのプロトコル管理システム e-protocol の構築を開始した。これらのシステムは、図 1 に示すようにゲノム医科学と臨床医科学の双方向の橋渡しを担うものである。TR 関係者間での知識の共有、治療計画の進行管理における意義は大きく、関係者から実現に期待が寄せられている。

図1: TRを支援する情報基盤 e-therapy システムの構想モデル

このような e-pathfinder, e-protocol の知識情報システムの運用を通じて TR は進められるが、システム開発者、研究者、医療従事者など、すべての関係者の自性清浄心による実践によって TR での倫理が自ずと形成されるであろう。

6. おわりに

ゲノム医療を支えるべき知識情報システムのあり方をゲノム医学と臨床医学の双方向の橋渡しを担うトランスレーショナルリサーチ (TR) に焦点を絞り, その論理的基礎と倫理的基礎を古代仏教哲学から展望した. TR を支援する情報基盤である e-therapy システムとしてゲノム細胞病理知識ベースシステム e-pathfinder とそれを TR に応用する仕組みとなる TR 施行のためのプロトコル管理システム e-protocol の構築を提案した. これらのシステムによる TR のための情報知識の基盤整備が今後の課題である.

本研究の一部は, 文部科学省「RR2002 トランスレーショナルリサーチのための最新医学ネットワークの確立」補助金の援助を受けて行われた.

参考文献

- [1] グレゴリー・E・ペンス: 医療倫理 1, 2, 宮坂傘道夫, 長岡成夫訳, みすず書房, 2000
- [2] プラトン: テイマイオス, 種田恭子訳, プラトン全集 12, 岩波書店, 1975
- [3] ブッダの最後の旅: 大パリニッパーナ経, 中村元訳, 岩波文庫, 1980
- [4] 岩波仏教辞典第2版, 中村 元ら編, 岩波書店, 2002
- [5] クロード・ベルナール: 実験医学序説, 岩波文庫, 1934
- [6] ポール・ド・クライフ: 微生物の狩人 (上) (下), 秋元寿恵夫訳, 岩波文庫, 1980
- [7] 清水哲男: 現代科学技術と「宗教的霊性」ーゲノム医学と古代仏教, 宗教のゆくえ, 岩波書店, pp.161-189, 2004
- [8] バートランド・ラッセル: 論理的原子論, 論理思想の革命: 理性の分析, 石本新訳編, 東海大学出版会, 1972
- [9] バートランド・ラッセル: 私の哲学の発展, 野田又夫訳, みすずライブラリー, みすず書房, 1997 (バートランド・ラッセル著作集 別巻, 1963 年)