

ミレニアム・ゲノム・プロジェクト
第6回 評価・助言会議 議事要旨(案)

1. 日 時：平成16年4月13日(火) 15:00～18:00

2. 場 所：中央合同庁舎第4号館4階共用第4特別会議室

3. 出席委員 (敬称略・順不同)

[評価・助言会議委員] 岸本議長、豊島副議長、大石委員、竹市委員、寺田委員、中西委員、中村(桂)委員、原田委員、山野井委員

[実施会議メンバー等] 高久議長、中村(祐)委員、廣橋委員、五條堀委員、西川委員、岩淵委員、木村委員(金澤委員代理)、吉田委員、春日委員、三木委員、齋藤委員、澤田委員

4. 議事次第

(1)開会

(2)議事

1) 平成15年度事業実績報告について

実施会議の高久議長から、実施状況の全体概要説明、各項目について各委員から、順次資料を用いて説明があった。

- ・ 全体(高久実施会議議長)
- ・ ヒトゲノム多様性解析プロジェクト(中村(祐)委員)
- ・ 疾患遺伝子プロジェクト(廣橋委員)
 - 痴呆(木村委員[金澤委員代理])
 - がん(吉田委員)
 - 糖尿病(春日委員)
 - 高血圧(三木委員)
 - 喘息(齋藤委員)
 - 薬剤反応性(澤田委員)
- ・ バイオ・インフォマティクスプロジェクト(五條堀委員)
- ・ 発生・分化・再生プロジェクト(西川委員)
- ・ イネゲノムプロジェクト(岩淵委員)

2)平成17年度以降の関連プロジェクトの作業進捗状況について

文部科学省、厚生労働省、農林水産省、経済産業省より、本プロジェクト終了後の研究展開について、説明があった。

3)引き続き全体的な質疑応答、意見交換が行われた。

(3) 閉会

5 . 議事概要

【ヒトゲノム多様性解析プロジェクトおよび疾患遺伝子プロジェクトについて】

岸本議長 最初の目標に掲げた最終目標達成まであと1年だが、どこまで達成されたのか。

中村プロジェクトリーダー SNP のデータベースをつくるということに関しては、当初の目標15万SNP に対して、20万SNP 以上のSNP を見つけて、それをデータベース化。これは当初の目標以上。

疾患関連遺伝子については、理化学研究所はフィージビリティを検証する目的でスタートしたが、結果として世界で最速のスピードで最大のSNP のタイピングデータを出している。それをもとに、既に十幾つの疾患関連遺伝子、あるいは複数の薬剤の副作用に関係する遺伝子を見いだしているので、目標は達成していると考えている。また、このままのペースで行けば、この分野で日本は世界をリードし続けることができると考えている。

中西委員 HapMap Projectはいろいろな国の参加のもとで行われているが、プロジェクトは、どのような相互の連絡体制のもとで行われているのか。人種による違いの問題はあるのか。

中村プロジェクトリーダー このプロジェクトの対象は、白人90人、アジア人として日本人と中国人が45人ずつ、それからアフリカのナイジェリアが90人という形で合計270名のデータをとってSNP 地図をつくることになっている。そのデータを入力するフォーマットは世界的に統一されていて、国際的にまとめられ、全世界の研究者に公開している。具体的には、染色体ごとに担当が決められ、アメリカが30%、日本は25%、イギリスが25%、中国とカナダが10%ずつという分担になっている。日本は7本の染色体に関して25%に相当する部分を受け持っている。その領域に関して5キロベースに1つずつSNP を配置したようなデータをつくるということがゴール。ゴールは13万8,000ぐらい

だが、既に11万程度までデータを産出。最も着実に成果を出している。

岸本議長 リウマチなど、非常にヘテロジニアスな病気は、関連遺伝子で全て説明できるようになるのか。

中村プロジェクトリーダー 病気になりにくい人、なりやすい人の差を1つの遺伝子だけでは説明するのは難しい。易罹患性遺伝子が複数わかったときに、それを組み合わせれば疾患を起こす仕組みが説明でき、個別のリスクについても判定できると考えている。

岸本議長 SNPのタイピングをずっと突き詰めていくと、病気になり易さの診断が全てできるのか。

中村プロジェクトリーダー 病気のフェノタイプは同じであっても、パスウェイは違うと思う。例えば、クローン病では症状や病態は白人と日本人で差はないが、ある遺伝子の変化は、白人に見られるが、日本人では認められない。喘息でも既に、薬によって効いたり効かなかったりする例というのは見つけられているが、それは明らかに人種によって差がある。また、インフルエンザ脳症も、日本人には年間数百人発生するが、白人にはほとんど認められない。したがって、遺伝暗号の変化は、明らかに人種的に違いがあるし、それに伴って病気を起こすパスウェイも違うと思う。

山野井委員 例えば、高血圧で、非常に関連遺伝子が多いのではないかと予測されると言われたが、次のステップとして最終的にはテーラーメイド医療に結びつけようとする場合、そんなに関連遺伝子が多い場合、どういうやり方でゲノムからの解析でつなげ得るのか。

高血圧循環器疾患に関する遺伝子という一覧表が出たが、1つの遺伝子が複数の病気に絡んでいるが、それは1つの大きなグループの病気だから、どこかで起こった場合には、次々とかこういう症状になるのか、それとも1つの遺伝子が循環器系の色々な病気のそれぞれに効いているのか、それがこういう結果から今後わかるのか。

三木サブリーダー まだ仮説だが、メイジャーの遺伝子がある場合、クロアチアの例では、8から16種あるが、多分幾つかはレニン - アンジオテンシン系、交感神経系に由来する遺伝子なので、それらの組み合わせで起こると思う。そこへ環境因子が入る。現在のところ加齢と肥満だけだが、それを解析するようなアルゴリズムなどが余りない。遺伝子も2つの交互作用までは解析できるが、3つ以上の交互作用には非常に難しい状態。それは今、世界各国で方法が開発されているところ。

2番目は、やはり高血圧というのはインシュリン抵抗性の一部で、糖尿病、高脂血症、肥満などと共通するベースがあると思う。その基礎になるのは、やはり動脈硬化や血管

内皮の状態だと思う。アンジオテンシン変換酵素や、アンジオテンシンノーゲンというのは、ほかの疾患、糖尿病性腎症とかそういうのでも関連してくるので、どこかのカスケードはクロスオーバーしている可能性は十分あると思う。それを遺伝子の方から攻めていって、全く網羅的にやってくると、思わぬカスケードが見つかる可能性は十分あると思う。

中西委員 プロジェクトごとに進め方が異なったり、また、これから新たに解析を広げるといふものもあるが、ミレニアム・プロジェクトが最終年度を迎えるにあたってプロジェクト総体としてはどういう形で焦点を絞ろうとしているのか。

廣橋プロジェクトリーダー ゲノムワイドでのスクリーニングは、今、最後のところまで来ている。研究を通じて共同研究の基盤、サンプルの収集などができている。これから最後の結果が出てくるが、それをさらに発展させて、本当の意味での研究するための基盤ができている。これを続けることは非常に重要である。

中西委員 5年のプロジェクトならば、プロジェクトの進行の中である程度の具体的な成果を出すのが次のサポートを得る意味で重要であろうと思う。

高久実施会議議長 この研究がスタートしたときに、全国の代表的な研究者によって構成される疾患毎のチームをつくった。各チームの研究者が候補遺伝子の検索を主にするという方向を出し、研究者同士でお互いに連絡をよくとり、候補遺伝子を絞るにしても重複しないようにするということが申し合わされた。

しかし、候補遺伝子だけではすべてが空振りなる可能性があるので、ゲノムワイドの研究がどうしても必要であるという事になった。そこで理研とがんセンターとで分担して、ゲノムワイドのSNPsの解析を始めた。それにかなりお金と時間がかかったという経緯がある。

この1年間の間でどれだけ成果が出てくるかということは、1つはゲノムワイドのサーベイをしたときに、どこまでオッズ比の高い変化が見つかるかということになる。それから候補遺伝子については各研究者が研究しているので、その中で重要なものがどれだけ見つかってくるか、そこにかかるしか仕方がないのではないかと考えている。

豊島副議長 候補遺伝子のアプローチは、例えば、外国であったもの、なかったものを両方入れて、「ここまでやれば、恐らく、これは日本では外してもいいのではないか」ということが、各チームでかなり出てきてよいのではないか。

もう一つは、マイクロサテライトで最後までアプローチができるのかどうか。特に症例対象などの形でやったときに本当にこれはいけると考えてやっているのかどうか。例

えば、DNA量も余り使うと後がやれなくなるということも考慮に入れておかないと、せっかくこれだけいい症例を集めておられるのに、最後の詰めができなくなるということが怖いのではないか。

廣橋プロジェクトリーダー 候補遺伝子についての結果はネガティブであっても、きちんとそれが情報として残るような形のデータベースにしていくべきだと考えている。それから、マイクロサテライトだけでということではなくて、ローカスが同定できたら、その領域でのSNP解析を併せてやっていく。

【バイオ・インフォマティクスプロジェクトについて】

大石委員 植物関係のデータベースにもう少し重点を置いてもいいのではないか。特に植物の場合にメタボローム、いわゆる代謝産物が動物より圧倒的に多いということを含めて、将来、いろいろなことで非常に大事になると思われるので、そちらの方へ相当なエネルギーをぜひ費やしていただきたい。

五條堀プロジェクトリーダー この12月に岩淵先生のチームとタイアップしてイネのアノテーション、とりわけ、小麦等との比較ゲノムを中心にした世界的なアノテーションを日本主導で行おうと計画している。

原田委員 年々データが広い分野にわたって集積されてきているので、私としては非常に感心しているところ。大石先生から植物のデータも入れて欲しいとのお話があったが、私も、折に触れてお願いしているので、五條堀先生の頭の中には十分インプットされているのだろうと思う。今後もよろしくお願いしたい。

竹市委員 主要な動物のゲノム解析が終わって、国際的には次にどういう動物を、どういうふうに解析していったら、その生物全体がわかるかということが非常によく議論されていると思うが、プロジェクトの中で、次にどういう動物のゲノムを明らかにしたらどういう世界が広がるかとか、そういう先導的なディスカッションを国際的なネットワークの中でされる立場にあるのか。

五條堀プロジェクトリーダー このプロジェクトの中では非常に難しいと思う。ただし個人的には、阿形先生や、遺伝研のグループでヒドラやプラナリアの脳神経系のcDNAに注目してかなり発掘している。これからはプロトゾア、つまり動物の最も根源的なところをしっかりとやれば、きっとおもしろいものになる。つまり、ある意味では進化と医学というのが大きな方向で、先ほどの植物も進化に入るだろうし、SNPは医学に入るけれども、この2つが統合生命科学という名前の中でくっついてくる。それは両方やってい

かなければいけないと私は思う。

竹市委員 よく、どの動物をやるかというのは、単なる分野の勢力争いみたいなことで決まってしまうことがあって、もうちょっと生物界全体を見て、自然科学的な発想での研究が非常に大事だろうと思う。

五條堀プロジェクトリーダー 全く賛成。もっとサイエンティフィックな形で決める必要があると理解している。

中西委員 バイオ・インフォマティクスの最近の発展として、いわゆる、システムズバイオロジーへの応用、即ち、個々の遺伝子の時空間の正確なインフォメーションを提示することが非常に大事になってきている。このバイオ・インフォマティクス・プロジェクトの中でこのような計画がなされているのか、あるいは現時点においては、スタティックな情報の提示を中心にやっているのか。

五條堀プロジェクトリーダー 計画には入っていないが、このプロジェクトの先としては見ている。例えば現在、ホヤの初期発生に注目し、初期発生の受精卵から得た32細胞期の各細胞をバラバラにして、それぞれからcDNAをとり、それをNHKとの協力で3次元化に現在成功している。この考え方を、ヒト全体の60兆の細胞には適用できないが、組織ごとに3次元化を果たして、そこに全部、遺伝子発現から症状から入れていく。これが一番、統合データベースのあり得る形ではないのか。あたかも人体みたいなものをコンピュータ上で再現させて、そして臨床家から基礎研究所までそれが使えていくような統合データベースのインターフェース、それから非常に高度な、3次元化の可視化されたデータベース、これが要るのではないかというふうに思っている。

中西委員 新たにそのようなデータを作っていくのではなくて、例えば哺乳動物なら、既に哺乳動物の情報が十分にあると思われる。それを具体的にバイオ・インフォマティクスにするには大変な労力だが、現在の生命科学の流れを見据えた計画があるのかどうか。

五條堀プロジェクトリーダー この中ではない。しかし、現在インドにおいて人海戦術でそれをやろうとしている。つまり、既に出版された文献等について、特にインターネットで、テキストマイニングなどという高度のことはやらずに、ポストドクレベルの人の知識で集約しようという動きがあるので、若干脅威。

山野井委員 ソフトウエアなどの基盤技術の研究も、これも非常に厳しい国際競争場裡にあると思うが、進捗はどうか。

五條堀プロジェクトリーダー コンピューティング的には技術としてはかなりいいものがあると思うが、フラグシップとしてのマシンの計画ではアメリカで進めているブルージーン計画に負けている。さらに進める必要があると思う。

アノテーション技術は、例えば、一番初めに理研の林崎先生のところでファントム1という全長cDNAのアノテーションをやったときは、私どもの方でアノテーターを公募し、そこで3か月教育して送り込んだ。それぐらいしか人がいなかった。今、恐らく遺伝研、あるいはお台場の産業技術総合研究所、その他も含めて、恐らく五、六十名はアノテーターは増えていると思うので、そういった意味では着実に基盤技術は進行していると思う。

【発生・分化・再生プロジェクトについて】

大石委員 もともとミレニアムのゲノム・プロジェクトを始めるときに、基本はやはりゲノムの解析を中心とするということで、発生・再生というのは非常に重要な問題だということは我々も認識していたが、どうしてこれがゲノムと関係しているかということにある程度議論があった。私はそのとき必ずしもその意見には賛成ではなくて、これは基礎的な研究をまだまだ続けていって、最終的にゲノムとつながるということは相当先だと、そういう形に認識していた。現在ゲノム・プロジェクトとしてこれだけかなり独立に進んでおり、他はすべてゲノムに関係している。そういうことについて、これをどう評価していいかということについては、私は非常に難しい判断を迫られていると考えている。これがゲノム・プロジェクトに入るなら、これに相当する分野は幾らでもあるわけで、そこをどのように考えているのか確認したい。

西川プロジェクトリーダー 将来的な問題としては、ゲノムというよりは、システムバイオロジーに合流するのではないかと。遺伝学というのは違いを見る学問。一方、発生学は、違いの中からどうして同じプロセスを繰り返すのかということの研究をする学問。そうすると、その同じプロセスという部分で一個一個が手本としてそこに様々な情報の研究を統合していけると思っている。

【イネゲノムプロジェクトについて】

会議の全体時間が足りなくなったため、特段の質疑無し

【全体討議】

中村委員 プロジェクトの中で、社会全体として期待していることの1つがオーダーメイド医療。あと1年なのでお願いしたいのは、色々な疾患の遺伝子がわかってきたという個別の成果だけでなく、それがどうつながるかということを示して欲しい。オーダーメイド医療ということをして社会の人たちが聞いたときに思うのは、まずは、そのような医療へ向けての社会的基盤がきちんとできていて、その後、試料がどのようにとられて、今、その試料はどうなっていて、それがどう使われて、そこから疾患として何がわかったか、そしてSNPsとそれぞれの疾患とがどうつながっているかという全体像だと思う。オーダーメイド医療へ行くためにプロジェクト全体としての研究がどうつながっているかということがここから出ていかなければいけない。例えば30万SNPsがあるとか、高血圧でこれだけ幾つ遺伝子がとれたというのでは、これだけのたくさんのお金をかけたオーダーメイド医療というのはどういうものかということは、やはり社会には見えないと思う。個々別々の方たちの報告ももちろん一つ一つ考えていく必要があるが、このプロジェクト全体としてのそれぞれをつなげた報告というのは、そろそろしなければいけない時期に来ていると思う。きちんとあるストーリーになってみんながわかるような形のものにしないと、外からは一体何をやったのか、また、これから先続けるべきなのかは見えないと思う。

山野井委員 産業界から見ると、プロジェクトというのは個別の研究ではなくて、集団で、したがって、出口等を明確に、時期的なことも決めてやるもの。ただ、このプロジェクトは、ゲノムという方向から疾患なり、あるいは植物の色々な性質についてその関連を調べようということからスタートしているので、基礎的な研究が非常に大事だったと思うし、これからも大事だと思う。したがって、この成果について、1つは、国際的な競争の中で、相対論として進歩している部分、競争力が強くなっている部分があれば、学術的なレベルで将来につながるこれだけの成果が生まれたということで強調していいのではないかと思う。ただしあと1年しかないので、その中で17年度以降につなげるためには、先ほど中村桂子先生がおっしゃったように、テーラーメイド医療などのターゲットにつなげられる可能性のある部分については絞り込んで、この部分についてはまだ基礎だが、この部分については医療につながる可能性があるというようなことを区分して、つまり学術的なレベルでの成果とプロジェクト型でどこまで進んだかという部分とを分けて書いてはどうか。特に、学術的な問題は確かに一般の人にはわからないけれども、極めて大事なことなので、それはそれで強調すべきだと思う。

中村プロジェクトリーダー オーダーメイド医療という言葉というのは、ある意味で時代を先取りした言葉である。米国では、昨年11月にFDAがファーマコゲノミクスの

データを用いて、治験あるいは薬の使い分けをしなさいというガイダンスを公表して、多分、今年中にFDAから薬の使い分けに関するルールのようなものが示されると思う。プロジェクトのゴールはそこにあるが、そのためにはいろいろ段階を踏んでいかないといけない。少なくともSNPに関しては、SNPを見つける、それからアレル頻度を出す、そのフィージビリティを調べていくということで、発足当時の科学技術庁、文部省、それから経済産業省と連携でデータベースをつくったので、本当の意味でプロジェクトとしてスタートして、当時の3省庁が連携する形で2年間でデータベースづくりに成功した。今その基盤のデータベースにのって、このSNPがこの薬の効果や副作用に関係しているとか、この病気に関しているという形で解析を進めているし、本日は余り話題には上らなかったが、発現情報をもとに抗がん剤が効く効かないとか、予後を調べていくという研究は進んでいる。各センター、それぞれが個別で臨床研究、あるいは高度先進医療として応用しようという動きもあるわけで、決して全く臨床の現場に還元されていないというわけではない。

中西委員 最終年度を迎えるにあたって、疾患遺伝子に関して成果があがった所とそうでない所がある。それを踏まえて、例えば、その疾患自体が予想以上にヘテロジニアスなものならば今後どのような対策を立てるのか、あるいはその分野自体が組織化するのに困難な要素があれば、それをどう解決するのかなど、5年間の実績を踏まえて最終年度は、今後の計画を十分に検討されることが必要であると考えている。

高久実施会議議長 確かに、世の中の人に一番わかりやすいのは、オーダーメイド医療にある程度役に立つことを示すことだと思う。今回は疾患遺伝子プロジェクトの報告を、サブチームのリーダーごとに報告してもらったが、今後は全体としてまとめて報告する必要があると思う。中村先生の多様性解析の中にも疾患のことが含まれているので、疾患に関しては、このミレニアム・ゲノム・プロジェクト全体としてどういうことがわかって、それが予防、診断、治療にどの程度まで役に立つということは示す必要があると思う。1年かけてその点はクリアにしたいと思っている。

先ほど発生・分化・再生がなぜゲノムなのかという問題が提起されたが、世界的に見ると、遺伝子導入の技術を再生医療に応用するということがどんどん行われている。例えば、血管内皮細胞にVEGFの遺伝子を入れて内皮細胞を増やすことができるとか、あるいは骨髄中のステムセルに遺伝子を導入して骨の疾患の治療に用いるとか、そういう方向に行くならば、再生医療がミレニアム・ゲノムに入っているもおかしくはない。そのところは、もし必要があるならば西川先生と相談して、最終的に少し加味をするということも考えられると思う。日本でもステムセルにG-CSFリセプターの遺伝子を導入して増やすというようなことなども行っているんで、その結果等もある程度引用させても

らえれば、世の中の人に納得していただけるのではないかと思う。最後の方は私の個人的な考えである。

豊島副議長 全部並列に進めることに初めから無理があった。今出てきたデータから考えて次に何をすべきかということ考えた場合に、そのデータがまとまったときに本当に使えるようになるかどうかの問題の1つ。

もう一つは、本当は最終的には、コホート研究をやらなければいけない。コホート研究というのは、今、日本のエシックスのグループでは認めていない。これを何らかの形でまともに動くように認めないと、最終的にこういう疾患の研究を本当に人に返せるようにはならない。そのことまで含めて、やはり評価・助言会議としては、コホート研究の必要性和重要性の提言をするべきか、しないべきかということを含めて、かなり徹底的な議論をしなければいけないだろうと私は思っている。

発生についても、今の発現のプロファイルを発生の段階に沿ってとっていくということとは絶対必要なことであるし、これから先に医療応用に持っていくときに、そのことは不可欠。

寺田委員 国民に対する情報提供、特に病気を扱う場合に、国民の皆さんとの対話で理解がないとサンプルも集まらないし色々なことがあるので、ぜひそれはやっていただきたい。しかも、これは17年度という、実際には岸本先生がS, A, B, Cの評価をつけられるのは本年度の終わりの方だが、各省で予算を色々組み立てるのは、あと2、3か月以内にやらなくてははいけないので、相当早くいろんな方に理解を得るような形で、中西委員が言われたようなことも頭に入れてやられるのがいいと思う。当然、次期のところは取捨選択でつぶすところはつぶしてしまうとか、効率よくするようにすべきだと私は思う。

武市委員 このプロジェクトの評価というのは最終的にやるが、その評価と17年以降とが時期的に非常に微妙な関係になる。

岸本議長 私の理解では、今までうかがったこの4年間の実績を踏まえて、17年度からまた発展させるべきなのか、もう打ち切るべきなのか、17年度への資源配分にどう生かしていくかということ、今こうして議論をしていただいている。もちろん基礎的な研究は、再生にしてもゲノムにしても相当進んだと思う。しかし、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトとして5年間でこうですという出口の見えたことをやれという批判もあるわけで、だからコストパフォーマンスということもあって、5年間で出口が見えているのか、それにのっとってどうするのかと聞いている。プロジェクト研究というのはそういうもので、それがないと税金を払った人の理解は得られないと思う。イネゲノムの方はここまでやりました。だから、その次に、その成果を用いて、味のいいものを作って

いく等、みなさんにわかると思うが、そういう意味で、ヒトゲノムでは、アルツハイマーがわかるのか、わからないのかといった素朴な質問にどこまで答えられるのかということも5年の中でやってもらいたい。個人の自由な発想に基づいた基礎的研究というのは大事であって、それは推進しなければいけない。それはそれでやってもらえばよい。目標を掲げて5年間やった限りは、出口をある程度見せてもらわないといけないのではないかがみなさんの考え方だと思う。

大石委員 基本的には当時の情勢というのは、アメリカは非常に莫大なお金をゲノムに投じたので、日本としても何かしなきゃならないという危機感があって、そのときの原則は2つあった。1つは、ゲノムを中心とする研究を日本で進めるということ。二つ目は、組織的にかなりシステムティックに人が参加してある目標を定めたプロジェクトを行うこと。この2つの原則を少なくとも私の記憶ではきちんと確認したと思う。その成果については、はっきりその当時は見通しがつかなかったということもあるが、すべてはその基本的な考え方に立って、このプロジェクトを立てているんな議論があって、それで今に至っている。だから、結果については、できる場合も、できないこともあるが、少なくともこの原則はある程度守って欲しい。そこから期待されることというのはかなり自明なことなので、それは評価の対象にきちんとしなければならないと思っている。

豊島副議長 データベースに関する維持費というのは絶対必要で、これから先、これが終わっても独立してきっちり運営していくことができるような、そして追加のいろいろなデータがのせていけるような、そういうシステムというのはぜひこの際、各省庁合同で整備していただきたいと感じる。