

我が国からの個別化医療発信に向けた提言

2013.10.21

東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野 間野博行

これまでの医療では、「胃がん」あるいは「糖尿病」などの症候群名（病名）が治療薬選択の基本的な根拠となってきた。しかし各疾患の遺伝的バックグラウンド、ゲノム内体細胞変異などの情報が急速に蓄積されるにつれ、これら症候群が、実は異なった発症機序に基づくサブタイプの集合体であることが明らかになりつつある。例えば肺がんにおいては肺がん検体を採取した後まずゲノム解析を行い、変異 EGFR があればゲフィチニブ（イレッサ）、エルロチニブ（タルセバ）を治療薬として選択し、EML4-ALK 陽性であればザーコリ（クリゾチニブ）を選択する「ゲノム情報に基づく個別化医療」が実際の臨床で既に始まっている。こうしたゲノム・エピゲノム情報あるいはバイオマーカーに基づく個別化医療はこれから世界の医療において主流となることは間違いない、今後の医療産業に与える影響も極めて大きい。またこの様な潮流はまずがん治療からはじまるが、それだけでなく、疾患に関する知見の増加に伴って遺伝性疾患、生活習慣病、変性疾患あるいは膠原病など様々な疾患群の医療に深く関わると予想される。

現在の医療費による我が国予算の圧迫を改善するだけでなく、医学研究の拡大、新薬の速やかな導入、さらには日本医療産業の発展のためには、上記潮流における重要な発見・知財・製剤を我が国が可能な限り多く保有することが最も重要な課題と言える。その実現のために以下の様な戦略が重要ではないかと考える。

1. 医療応用を目指した医学研究の戦略的テーマ設定と長期的サポート

これまで我が国のアカデミアが医療シーズ（例えば治療標的情報や治療薬候補剤）として産業界に提示してきたものの中で最終的に第3相臨床試験まで進んだものは極めて少なく、産業界が考える医療シーズに合致しないものが多かった。医学研究には「基礎生物学としての医学研究」と「臨床応用を明確に目指す医学研究」の大きく2種類があるといえるが、我が国のアカデミアは後者が弱く、政府による同分野への予算サポートも長期的視野に立っていたとは言いがたい（添付資料）。アカデミアの成果が直接医療産業に役立つためにも、以下の様な視点での国家戦略が必要ではないかと考える。ただし、この提言は「基礎生物学としての医学研究」の重要性を低くするものでは決してなく、広い基礎生物学研究の裾野の上に、はじめて永続的な応用研究が可能になることは論を待たない。

（1）テーマ設定

米国では大規模な「ヒトゲノムプロジェクト」完成の後、400億円以上の予算を投下するがんゲノムプロジェクト（The Cancer Genome Atlas）を2006年から開始しており、さらに2014年度から大規模な脳プロジェクト（BRAIN initiative）を開始して総額2000億円程度の予算を投下する予定である。これら超大型プロジェクトは「医療福祉・医療産業上の重要性」と「実現の可能性」のバランスを考慮して国家戦略として設定されたものである事は想像に難くない。またプロジェクトの成果として、これら疾患群の治療に重要な知財を米国が押さええると言うことも主要な目的の1つである。我が国も限られた予算をいかに有効に医療・医療産業に応用するかを考慮して、戦略的テーマを設定すべきである。

（2）長期的サポート

上記TCGAは少なくとも8年以上の計画であり、BRAIN initiativeも約10年の計画である。さらに当然のことながら両プロジェクトとも、単一の予算枠内で研究費、研究所工事、人件費等のプロジェクト進行に必要な全ての経費をカバーしており、人材育成も積極的に推進している。ある程度の規模の予算を投下するプロジェクトであれば、同様な考慮が必要であろう。

（3）厳正な評価

諸外国での大型研究費の審査では当然のことながら自国外の有識者による書面審査が広く行われている。また上記 TCGA の場合は、最初の 3 年間を Phase I と称し、その成果を厳正に判断した上で 4 年度以降の予算投下が行われるべきかが判断された。我が国の大型プロジェクトに対する評価の公正性・透明性を担保するためにも、秘密保持契約を交わした上で海外研究者による評価を積極的に取り入れるべきではないだろうか。

2. ゲノム解析等の網羅的解析に対する戦略的サポート

単純に次世代シークエンサーの稼働数を比較しても、米国では既に 916 台が稼働しており、第 2 位の中国で 233 台、第 4 位の英国で 174 台、第 5 位の韓国で 158 台が稼働しているのに比べ、我が国は台湾に次ぐ 13 位で 39 台が稼働しているに過ぎない (<http://omicsmaps.com/stats>)。また世界で最大のシークエンスセンターが中国の BGI (166 台保有) であることからも、欧米だけでなくアジア地域のゲノム解析に対する戦略は明瞭である。

(1) 網羅的生物情報解析用スーパーコンピューターの整備

コンピューターチップの進化がほぼ止まっている現在、ゲノム解析情報プロジェクトのボトルネックになるのは情報処理である。またスーパーコンピューターの利用は単にゲノム・エピゲノム解析に留まらず、例えば様々な疾患におけるリアルタイムバイオイメージング処理など、今後の医学研究に必須のツールとなる。さらに、次世代シークエンサーを個別の研究室・大学で購入可能なのに比べ、スーパーコンピューターの購入には数十億円を要し、更にバイオインフォマティシャンによる維持が必須なため、より大きな予算枠で計画しない限りスーパーコンピューターを用いた情報処理の拡充は難しい。我が国は生物情報解析に最適化したスーパーコンピューターが極めて少なく、既に現有システムの処理能力は飽和している状態である。京のような超大型スーパーコンピューターは、単一のプロジェクトで大規模な計算をするような演算（宇宙の爆発ショミレーション等）に最適化されており、例えば 300 例のゲノム配列解析を 500 プロジェクトで別々に行うといった次世代シークエンサー解析などは不可能に近い。

(2) バイオインフォマティシャンの育成

実際に日々の網羅的生物情報解析を実施することの出来るバイオインフォマティシャンは我が国において極端に不足している。今後の医療はゲノム解析だけでなく様々な情報処理の面で大きく変革していくことは間違いない、生物・医療への理解のあるバイオインフォマティシャンの育成は急務と言える。本来であれば、我が国にも数カ所のメディカルゲノムセンターのようなものを設立し、医療応用のためのゲノム解析を独自に行うだけでなくバイオインフォマティシャンを育成し、さらには情報処理システムを外部に利用可能にするべきであろう。

3. 臨床試料・臨床情報の有効活用

既に「胃がん 200 例のゲノム解析を行う」といった時代は過ぎ去り、現在は「詳細な臨床情報の付帯した試料に対してゲノム解析を行う」時代に移行している。それにより「特定の薬剤に対する反応性の違い」といった臨床上重要な課題をゲノム・エピゲノムで解き明かすことに主たるテーマが移行したと言える。したがって今後は、いかに詳細な臨床情報が付帯した、しかも良質な試料をどれだけ保有するかがゲノム解析の成功の鍵となる。例えば米国 Mayo Clinic では 10 万人の患者の全ゲノム情報を解析し、それを電子カルテとリンクさせるプロジェクトを既に開始している（またそのための情報処理専用のスーパーコンピューターセンターを Mayo Clinic 内に建設予定である）。

(1) 倫理指針のサポート

我が国の遺伝子解析倫理指針が改定されたところであるが、実際に多施設ネットワークでゲノム解析を行うと、各施設の IRB の構成メンバーによって指針の解釈が大きく異なり、速やかな多施設研究が困難なことが多い。IRB 構成メンバーには外部委員の参加が必要であるが、それら委員は当然のことながらゲノム解析に対する知識がなく（しばしば内部委員も）、

施設毎の自主規制のようなものが存在する事が多い。実際のゲノム解析プロジェクトの種類はそれほど多様ではないので、代表的な研究例などに対するガイドラインのようなものを作成した方が、我が国全体の網羅的解析を進める上で有効ではないか。

（2）疾患検体バンクの整備

上述の通り、詳細な臨床情報が付帯した良質な検体は極めて貴重な国家リソースである。特に希少疾患はそのようなものを使わないと国際的競争力を保てない。遺伝的多様性を解析する目的のゲノム DNA コホートは我が国にも優れたものがあるが、例えば凍結がん検体のような疾患コホートバンクは我が国にほとんど無く、あっても外部への検体供与は極端に少ない。短期間での費用対効果は見にくいが、少なくとも希少疾患については中立的な立場のバンクシステムが望ましい。

（3）企業へのアクセス

我が国は諸外国に比べて、製薬会社が患者試料にアクセスしにくい状況が続いている。我が国の製剤開発を妨げる一因となっている。単純に広く企業への公開を認めるのも危険かもしれないが（諸外国の企業が競って検体へのアクセスを求めてくる）、企業が日本でシーズ開発をしやすくするための検討は必要であろう。

