

東北メディカル・メガバンクによる 日本人全ゲノム解析の意義と活用法

2022年8月3日

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

山本雅之



縦断的な（追跡を実施する）健康調査は 国民の健康を守るための重要な基盤



追跡データの蓄積

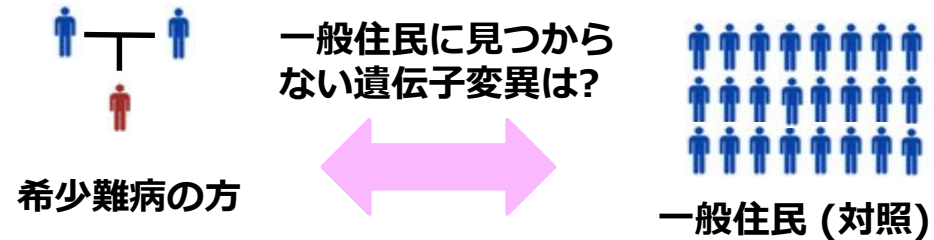
- 縦断的健康調査は**コホート・バイオバンク**などを通して実現される
- 体質（遺伝的背景）や生活習慣が、加齢という時間軸を経ながら、どのようにして健康上の問題を引き起こすのかを解明するためには、**縦断的な（追跡を実施する）健康調査が不可欠である**
- コホート調査にゲノム解析を加えた**ゲノムコホート調査**は個人に合わせた**予防医療確立の鍵**となる
- 東北メディカル・メガバンク機構（TMM）は**大規模前向きゲノムコホート調査と複合バイオバンク**により個別化予防と個別化医療（個別化ヘルスケア）に挑む

未来型医療のエビデンスとなるリアルワールドデータとビッグデータを収集！

一般住民コホートにおいて全ゲノム解析を実施することの重要性

- 一般住民の全ゲノム解析情報は**患者のゲノム解析**を大きく支援する
患者ゲノム解析結果の活用には**大規模な比較対照用データ**を整備する必要がある！

患者のゲノムだけでは、
病気との関連はわからない



- 一般住民のゲノム解析情報は**革新的創薬の発展**に大きく資する
- 一般住民の全ゲノム解析情報は**個別化予防・医療の実現**に必須である
遺伝子多型は個人の体質や病気になりやすさを規定している
一般住民の全ゲノム解析は個人の疾患リスクを測る方法の開発に繋がる
ゲノム構造は民族ごとに大きく異なるので、日本人の個別化予防・医療を実現するためには日本人のゲノム構造を正確に決めるが必要ある！

全ゲノム解析を実施している世界の代表的な一般住民コホート

一般住民前向きコホートにおける全ゲノム解析実施の重要性は国際的に広く認識されている

biobank^{uk} (英国)

- 50万人の40-64歳のボランティア参加者
- 詳細なベースライン検査
- MRイメージング
- **20万人の全ゲノム解析終了 (Nov 2021)**
- オミックス解析に挑戦中
- 研究のための強力なデータベース
- Cloud-based のプラットフォーム



All of Us (米国)

- 100万人の多彩な参加者をリクルート
- eConsent (電子的な同意取得)
- 参加者による調査票記入情報がある
- Electronic health records
- Fitbit data
- **10万人の全ゲノム解析終了 (March 2022)**
- Cloud-based platform "Researcher Workbench"



TMM (日本)

- 15万人の一般住民参加者
- 2つのコホート研究: "CommCohort" & "BirThree cohort"
- 詳細なベースライン検査と追跡調査・家系情報
- MRイメージング
- **5万人の全ゲノム解析終了 (June 2022)**
- オミックス解析に挑戦中
- 複合バイオバンク (Integrated biobank) として試料と情報を分譲中
- On-Premise のプラットフォームで Data Visiting を実践中



東北メディカル・メガバンクは日本人一般住民を対象にした全ゲノムシーケンス解析を先駆的に実施

日本人全ゲノムリファレンスパネルを作製

- 一般集団における遺伝子多型の位置と頻度を示すもの
- 一般集団の遺伝子多型の正確な頻度情報取得はゲノム医療の実現に向けて極めて重要！
- 解析規模のサイズにより頻度情報はより正確になる

最近の成果 (12頁に詳述)

- 38,000人の日本人全ゲノムリファレンスパネルを公開 (2022)
- 次世代シーケンス解析の参照配列として実用性を高めた
日本人基準ゲノム配列 (JG2.1) を構築・公開 (2021)

全ゲノムシーケンス解析 延べ人数

2015年 1070人



2016年 2049人



2017年 3554人



2020年 8380人



2021年 14,000人



2022年 50,000人



2022/7/4 NHK News Webより

一般住民コホートの解析から得られる
全ゲノムリファレンスパネルは我が国の貴重な研究基盤
その活用法は？

■ **がんや難病に対する大規模な対照情報** として (7-9頁を参照)

難病やがんの診断・治療に必須のクリニカルシーケンス解析に大きく貢献する

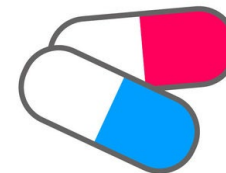
■ **革新的創薬支援** にも活用できる (10、11頁を参照)

ゲノム基盤に立脚した個別化創薬推進の基盤となる

■ **個別化予防・医療の促進** にも貢献する (11、12頁を参照)

日本人向けのゲノム詳細解析用アレイを作製して

安価な疑似全ゲノムシーケンス解析を可能にする



TMM一般住民全ゲノムリファレンスパネルの疾患研究での利活用例 難病・診断がつかなかった病気の治療に大きく貢献

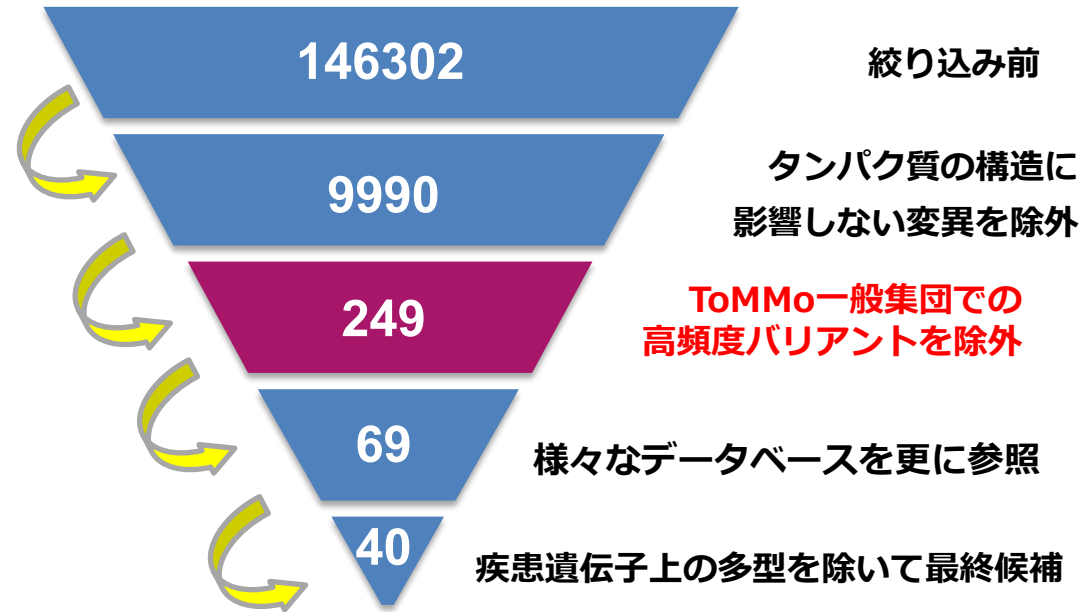
日本医療研究開発機構(AMED)の未診断疾患イニシアチブ(IRUD)への協力

未診断疾患イニシアチブ* (IRUD) に全ゲノムリファレンスパネルを優先的に提供

* 診断がつかなかった患者に遺伝子解析を行い病気の原因遺伝子を特定し治療方針を立てるプロジェクト



難病研究でのバリエーション絞り込みの例



- TMM全ゲノムリファレンスパネル はこれまで500報以上の論文で利用・引用されている
- 29の指定難病を含む100種類を超える疾患の研究、また加齢研究で活用されている

IRUD 6年間の実績 (2021年3月時点)

診断確定数 2,247	遺伝学的解析による診断率 43.7%
IRUD解析センターによる解析実績 5,136 家系	

TMM一般住民全ゲノムリファレンスパネルの 臨床シークエンス解析での活用

がんゲノム医療に対する貢献

- 国立がん研究センターで行われているC-CATがんゲノムパネル解析では、解析結果に対して、見つかった変異が“どれだけ珍しいものなのか”を示すために、TMM全ゲノムリファレンスパネルにおける変異の存在頻度をすべての報告書に付記している
- TMMは一般住民集団なので、TMMパネルで比較的頻度高く見つかる変異はがんの新規ドライバー変異である可能性は低い

*** ToMMo Allele Frequency: ToMMoのリファレンスパネルでの頻度記載あり**

その他、臨床研究において多数の使用実績

(2) 塩基置換、挿入、欠失 (DNA)

No.	マーカー	エビデンスタイプ	臨床的意義	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への到達性	米国エビデンスレベル
1	ATM E244K 0.39 (165/421)	Predictive Oncogenic	Sensitivity/Response Likely Pathogenic	E F	olaparib	国内承認薬 国内臨床試験中 (1件) FDA承認薬	Tier 2C Likely Pathogenic 海外臨床試験中 (10件)
2	TP53 c.294-1G>A 0.80 (376/469)	Predictive Oncogenic	Sensitivity/Response Likely Onco-genic	E F	doxorubicin hydrochloride	国内承認薬 FDA承認薬	Tier 2C Pathogenic 海外臨床試験中 (1件)
3	ABL1 F317I						Tier 3 Uncertain Significance
4	BRCA2 V2129H 0.51 (387/755) ※ToMMo Allele frequency = 0.62%				avelumab + talazoparib (Trial Condition Match) olaparib (Trial Condition Match)	国内臨床試験中 (1件) 国内臨床試験中 (1件)	Tier 3 Uncertain Significance

塩基置換、挿入、欠失 (DNA) として検出されたマーカー情報を記載します。

項目	説明
No	検出された情報に対し通番を記載します。
マーカー	変異のマーカー名を記載します。 1行目 : 遺伝子名 2行目 : 変異の情報 3行目 : アレル頻度 (変異リード数/総リード数) 4/5行目: ToMMoのアレル頻度情報 ※パネル名が「FoundationOne CDx」の場合、3行目: アレル頻度 (変異リード数/総リード数)の値は記載されません。
エビデンスタイプ	Predictive: 薬剤効果に対するエビデンス Oncogenic: 癌化因子に対するエビデンス
臨床的意義	変異に対する臨床的意義を記載します。 記載される臨床的意義の詳細は、p.18【臨床的意義の記載内容】をご参照ください。臨床的意義が登録されていない項目は、空白となります。
エビデンスレベル	C-CATで定義されたエビデンスレベルを記載します。 記載される内容は、【3.3.7. エビデンスレベル定義】をご参照ください。

C-CATのウェブ公開資料より
各医療機関への報告事例の記載から

TMM一般住民全ゲノムリファレンスパネルの 臨床シーケンス解析を支える企業による活用

クリニカルシーケンスを支える解析支援企業による利活用

- がん遺伝子診療を支える企業

- A社からの報告メールより引用

2022年4-6月の利用数61件でございました。ご報告申し上げます。

マルチ遺伝子パネル検査数

	合計	4-6月	7-9月	10-12月	1-3月
2022年度	61	61			
2021年度	94	9	8	28	49

この会社以外にも複数の会社で利用されている

創薬研究におけるゲノム情報活用の重要性

ヒト遺伝学が薬剤開発の成功確率を上げる

Nat Genet. 2015; 47(8): 856-860; PLoS Genet. 2019; 15(12): e1008489

- Phase I までの開発品に比べ、承認まで進んだ薬剤は約 4 倍、ヒトでの遺伝的な連関があった
- ミスセンス・Deleterious変異の時にさらに成功確率が上がっていた

nature reviews drug discovery

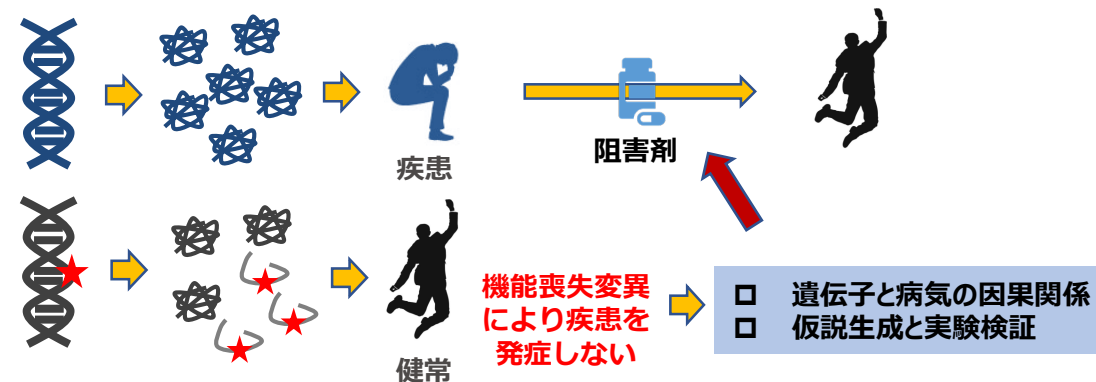
BIOBUSINESS BRIEFS | 08 July 2022

Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs

2021年にFDA承認された新規薬剤の2/3はヒト遺伝学の証拠によりサポートされていた

機能喪失変異に注目した創薬研究

- 遺伝子変異によりコードするタンパク質の量が減少したり、機能不全となった結果、病気の発症が抑えられるケースがある
- 遺伝子と病気発症との関係に注目し、スムーズな仮説生成と実験検証を通じて様々なモダリティー（低分子、核酸医薬など）を活用した阻害剤を開発できる
- 一般住民コホートを使った統合解析で遺伝子阻害による影響を確認できているので、安全性の高い薬剤を開発できる



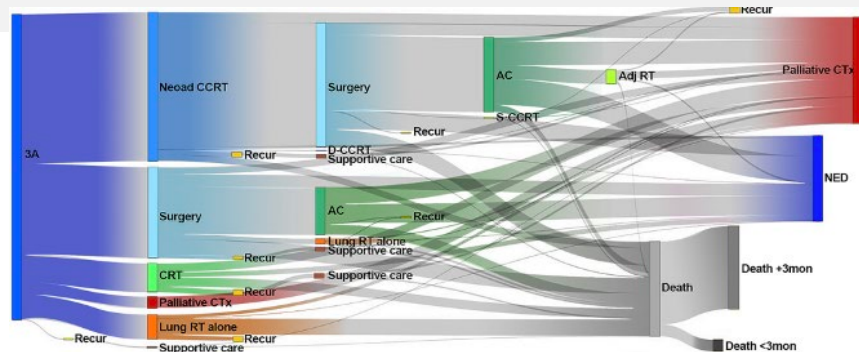
創薬研究におけるゲノム情報活用の重要性

ゲノム情報と一般住民コホートを活用した創薬標的探索の展開

ゲノム情報と一般住民コホートを組み合わせることにより“Whole Life Patient Journey”が可能に

- “Patient Journey (PJ)” = 患者が異常を感じてからどのような医療にかかって診断・治療を受け、どのような転帰に至るかを可視化して、解決すべき治療のレバレッジポイント (= 創薬標的) を可視化する
- 健常人の転帰も含んだ前向きゲノムコホート情報を活用すると、比較対照群が存在するより深い Whole life PJ が描けるので、創薬の成功確率が上昇することが期待される
- 東北メディカル・メガバンクは健常な状態からの Whole Life PJ を作成すること、また、PheWASを活用することにより、個別化予防を実現するとともに症状の原因となるゲノム情報やその関連因子を解明することを提案

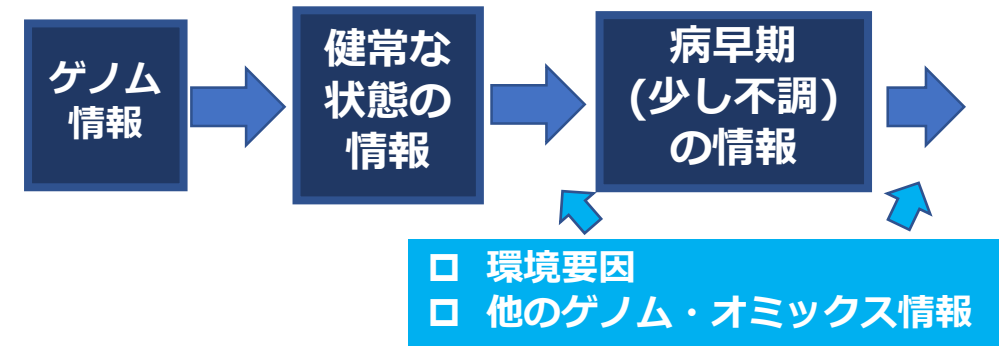
Patient Journey — 今は **Treatment Journey** が一般的
 Ten-year patient journey of stage III non-small cell lung cancer patients



Lung Cancer 146, August 2020



Whole Life Patient Journeyに向けた
 ゲノム情報と一般住民コホートの活用



一般住民の全ゲノム解析情報は個別化予防の実現に重要

- ゲノム医療の重要ターゲットは多因子疾患のリスク予測
- 遺伝子から個人の病気になりやすさを予測して医療に活用する構想は世界の潮流

Polygenic Risk Score (PRS)

- 多因子疾患の発症リスクを予測する信頼性の高いスコア
- 安価かつ簡易のマイクロアレイ法で決めることができる

一般住民の全ゲノム解析情報は全ゲノム解析情報はマイクロアレイ開発を支える

- 当機構の一般住民全ゲノム解析はジャポニカアレイ開発の基盤を形成
- SNP数を最小化しつつ疑似全ゲノム解読（インピュテーション）を可能にする
- ジャポニカアレイは日本人の個別化予防実現のためのキーテクノロジー

さらに改良した健診用ジャポニカアレイを活用した
日本の未来型健診モデル

当機構のアレイGWASデータは広く国際共同研究で活用されている（最近の論文の一部）

Nature 600, 675-678, 2021; Nature Genet 53, 1415-1424, 2021;
Nature Commun 12, 1-16, 2021; Nature Genet 52, 669-679, 2020;
etc.

疾患リスク予測時代の到来

NATURE MEDICINE | VOL 24 | OCTOBER 2018 | 1483 |

editorial

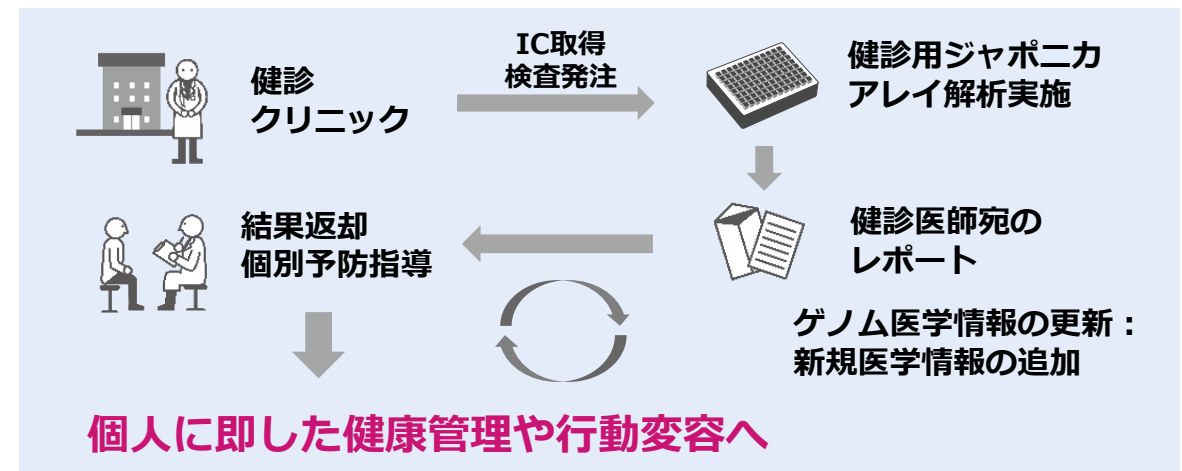
GWAS to the people

Thanks to improvements in data collection and analysis, some polygenic risk scores that predict disease risk are approaching the same predictive accuracy offered by tests for monogenic mutations. The time to think about how best to incorporate polygenic tests in the clinic is now.

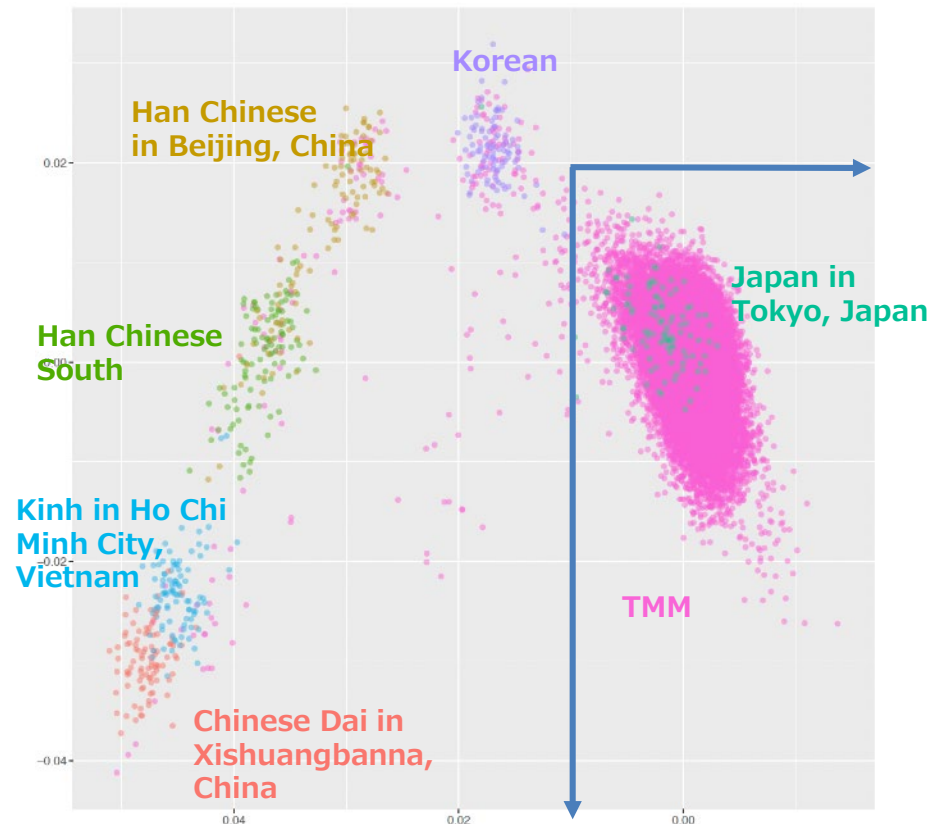
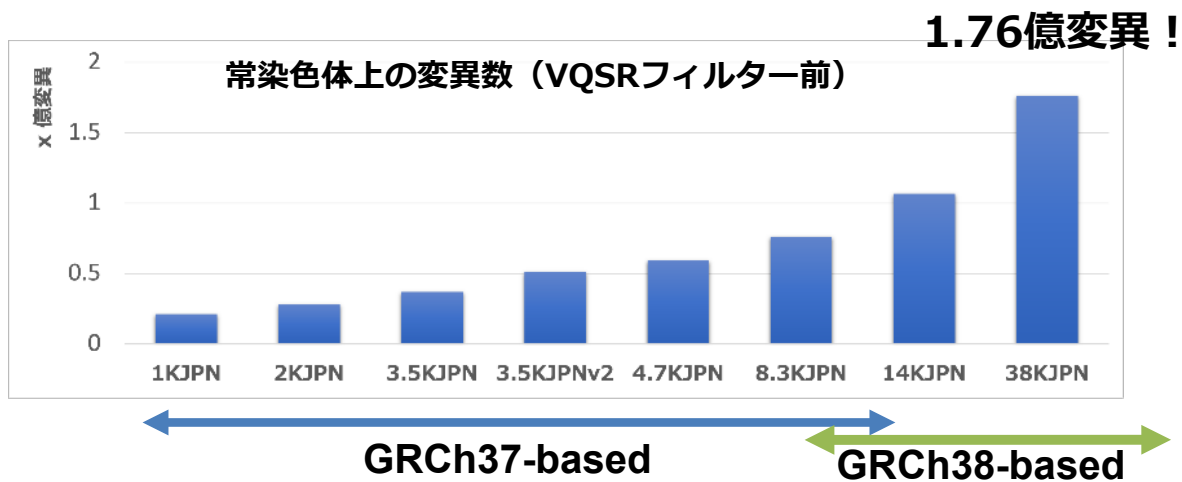


Japanica Array NEO

(2019)



日本人全ゲノムリファレンスパネル：38KJPN は 広く各層の日本人を包含・代表する



国際1000人ゲノム+ The personal genome project Korea (KPGP)で公開されているデータ、合計38,942検体と合わせて主成分分析 (PCA)

まとめと今後の展望

- 10万人分の全ゲノムシーケンス解析を早期に完遂し、英国・米国のような大規模全ゲノムシーケンス・データ基盤を持つ国となる
- 大規模全ゲノムシーケンス・データ基盤により、早期に
多因子疾患に有効な健康リスク予測による個別化予防を実現する
革新的な創薬開発の支援体制を実現する
- さらに大規模な全ゲノムリファレンスパネルの作出に挑戦にする
- 日本だけではなく東アジアにも成果を展開する

參考資料

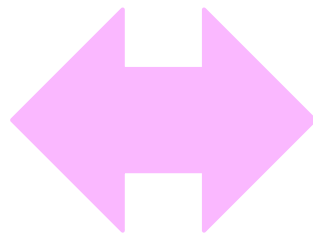
東北メディカル・メガバンクのバイオバンクは複合バイオバンク

TMMバイオバンクは地域住民の信頼と協力によって構築された極めて価値の高いバイオバンク

- 東北メディカル・メガバンクは解析センターを併設した複合バイオバンク
- 生体試料の分譲による枯渇を防ぎ、様々な人が使えるようにデータ化を積極的に推進
- 我が国の共用資産としてAI・ビッグデータ時代の要望にも対応

- **生体試料** (DNA、血清、血漿、尿など) **約400万本**
- **情報** (多様な疾患情報、血液・尿検査情報、生理学検査情報、脳MRI検査情報、ゲノム配列情報、血中代謝物情報、診療・介護情報など) **約12ペタバイト**

正確で粒度の
高いデータ



優れたAIの
実現と活用

試料・情報分譲を実施中

- 膨大なデータを多くの研究機関(含民間)が活用
- 分譲審査は外部委員による委員会を実施
- 産業界が利用しやすい知的財産の制度設計

これまでに多くの企業を含む
84件以上に分譲を実施

共同研究は250件以上

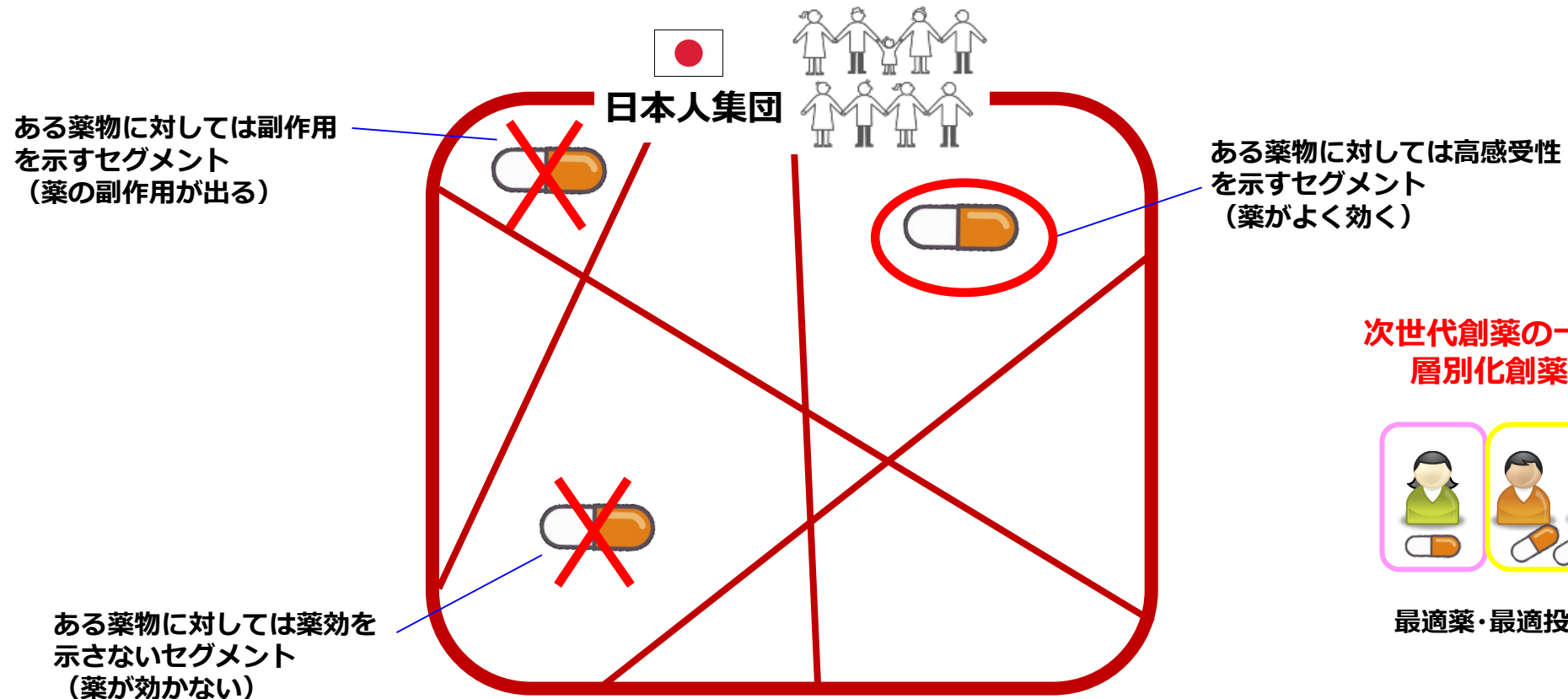
*共同研究の場合の知財や費用分担は
ケースバイケースで対応

創薬研究におけるゲノム情報活用の重要性

ゲノム・オミックス情報を活用した層別化創薬の展開

ゲノム・オミックス解析情報を利用して日本人をセグメント（層）に分けることが可能

- 健康調査とゲノム・オミックス解析情報を統合解析することで正確な層別化情報が提供できる
- 低分子化合物も層別化創薬と組み合わせれば「標的薬」になる（落選した薬剤候補復活の可能性）



38KJPN (50Kレポジトリ) の特徴

前向きコホート参加者のゲノムデータである

- 一般住民集団で疾患や難病解析のコントロール集団として有効
→ がんゲノム解析やIRUDでも活用!
- 精度の高い健康調査情報が付属している
→ 多因子疾患に関わるリスク評価に有効
- メタボロームデータを始めとするマルチオミックスデータも付属
→ マルチオミックスレベルのバイオマーク探索に有効

家系情報付きのゲノムデータも含む

- 遺伝継承性から低頻度変異の精度検証も可能
- 高精度な遺伝子型インピュテーションパネルの構築にも寄与
→ インピュテーションパネルの構築は現在進行中
- 幅広い年齢層をカバー

X染色体とミトコンドリアのデータも近日公開予定

chrX (PAR2個版; unfiltered)

panel	# of SNVs	# of Indels
3.5KJPNv2	2,005,093	305,476
4.7KJPN	2,316,871	341,289
8.3KJPN	2,994,485	411,478
14KJPN	4,015,929	518,977
38KJPN	7,197,437	927,621

Mitochondria

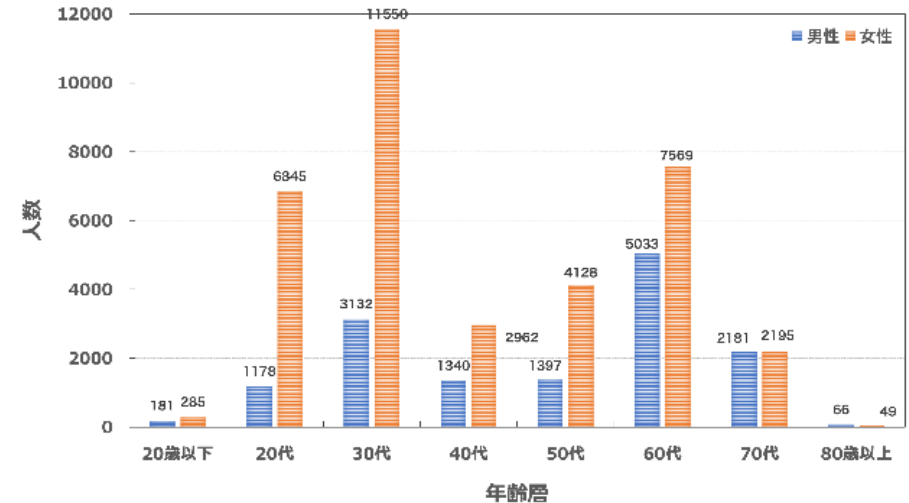
panel	# of SNVs
3.5KJPNv2	2,483
4.7KJPN	2,801
8.3KJPN	3,357
14KJPN	3,832
38KJPN	4,962

生殖細胞系列変異 (T/N実施検査のみ)

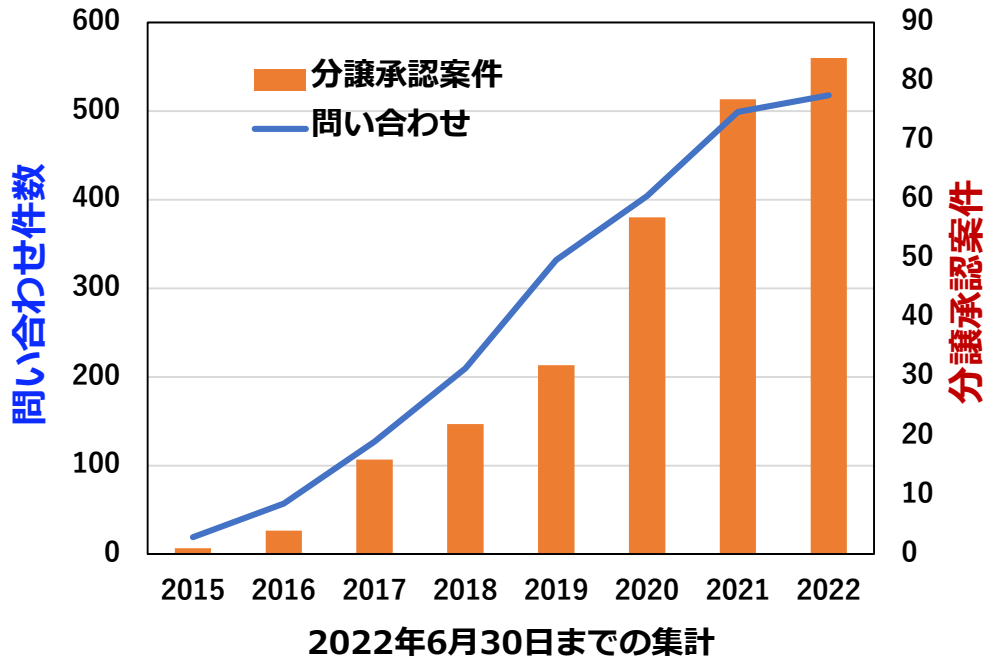
▲ 非がん部組織由来のDNA解析結果を表示しております。

No.	マーカー	枝番	エビデンスタイプ	臨床的意義疾患名	エビデンスレベル	薬剤	薬剤への到達性	米国エビデンスレベル
11	BRCA2 p.R2318* 0.51 (102/200) ※ToMMo = 0.02% 全がん種/バリエーション頻度: 0.05% (13/27,823) がん種別/バリエーション頻度: 0.001% (0/1,277) がん種別遺伝子変異頻度: 0.73% (1/1,277)	1	Predictive	Sensitivity/Response	A	olaparib ■ 1	国内承認薬 FDA承認薬 国内臨床試験中 (1件) ● 3	—
		2	Predictive	Sensitivity/Response	A	talazoparib ■ 2	FDA承認薬	—
		3	Predictive	Sensitivity/Response	C	bevacizumab + olaparib ■ 1	国内適応外薬 FDA適応外薬	—
		4	Predictive	Sensitivity/Response	C	niraparib ■ 1	国内適応外薬 FDA適応外薬 国内臨床試験中 (1件) ● 33	—
		5	Predictive	Sensitivity/Response	C	platinum compound ■ 20	—	—

https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/020/index.html より抜粋



地域住民コホート・三世代コホート

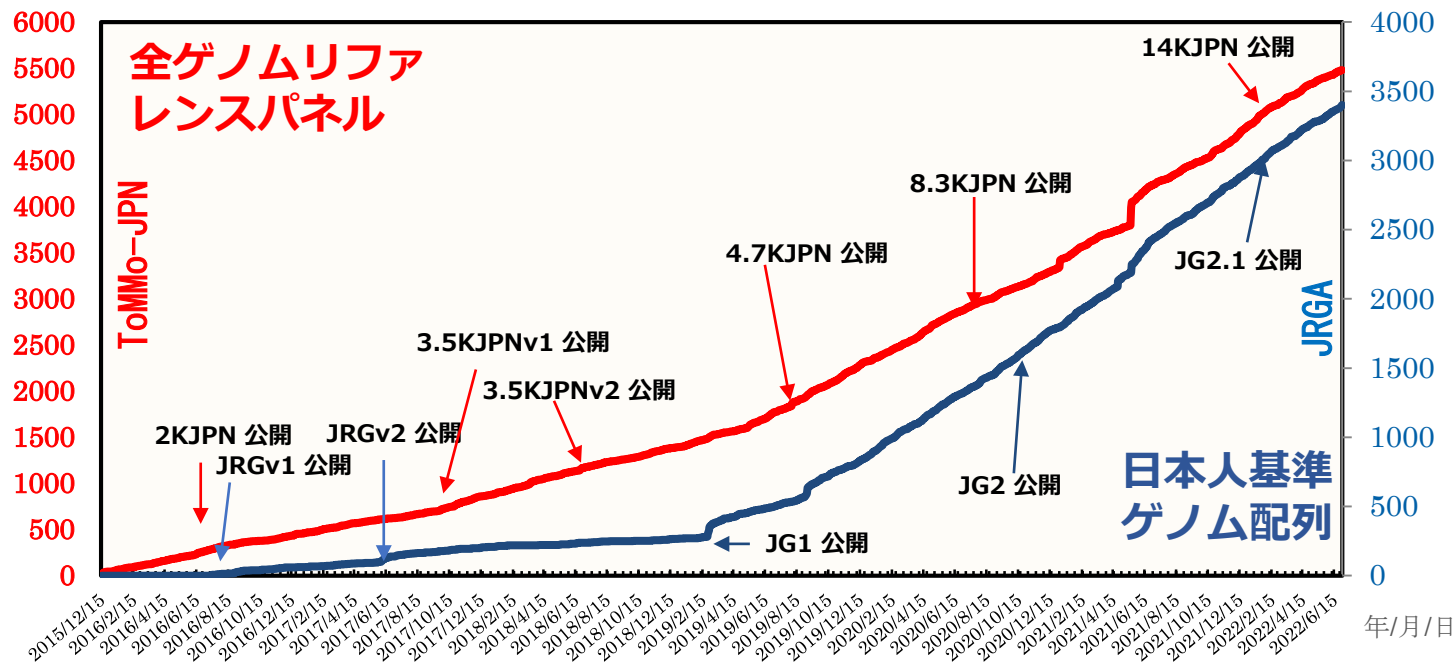


分譲承認案件数と 問い合わせ件数 (累積)

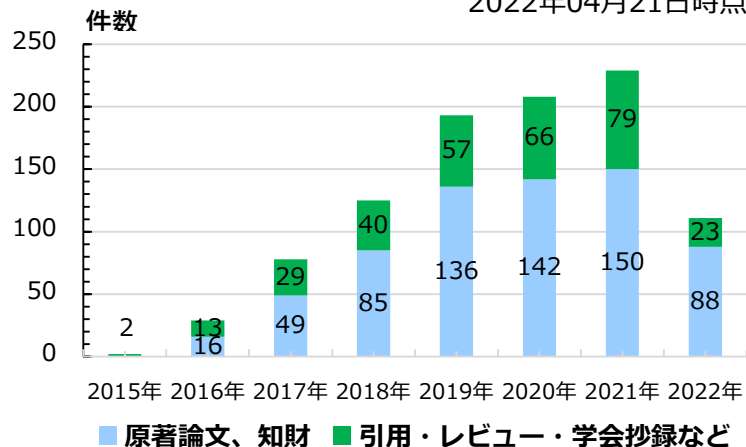
分譲承認案件は80を超えている
 情報では、調査票、検体検査、特定健診、ゲノム情報の利用が多く、
 検体では、DNA、血清の利用が多い

試料・情報分譲実績

公開ゲノムデータのダウンロード数 (累積) バージョンアップとともに利用が増加!



論文等の数 (件数：年別) 2022年04月21日時点



First、correspondingもしくはlast authorが、いわて東北メディカル・メガバンク機構もしくは東北メディカル・メガバンク機構に所属している論文を除外

集計手法：日毎データはIPアドレスまたはデータセットによって得られたユーザー数を集計し作成