

2013年10月21日

個別化ゲノム医療・予防の実現の方策

宮野 悟（東京大学医科学研究所）

1. 歴史と背景

2003年に完了した国際ヒトゲノム計画には、日本は6%の貢献をし、世界での立ち位置を得た。その後、JSNPプロジェクトにより日本人の1塩基多型のデータベースが作られ、国際ハプマップ計画では、日米が強く協力し、世界をリードした。その成果は“AAAS 2007 Breakthrough of the Year”になった。その後の2008年に始まった中、米、英による1000人ゲノム計画は、多くの民族（日本人を含む）をカバーした医療にむけたデータを形成し、現在は2000人ほどに増えている。47疾患を対象としたバイオバンク・ジャパン(BBJ)が2003年に始まり、現在、第3期(2013-2018)にはいつている。2008年からは、国立がん研究センター、理化学研究所、東大医科学研究所が連携し、50のがん種を対象としてゲノム異常のカタログを作る国際がんゲノムコンソーシアムに加わり、日本は肝がんの全ゲノムシーケンス解析で成果を出している。

2. だれもが自分のゲノム情報を利用できる時代が到来

なぜこんな技術革新が進んでいるのか？これは、がんや患者さんの全ゲノム情報をシーケンスし、臨床的に翻訳・解釈して患者さんに返すこと、すなわち「臨床シーケンス」が現実化し、シーケンスの重心が「学術研究」から「医療実践」へ移ろうとしているため、そのためシーケンサー開発の背景にあるお金が巨大化し、ちょうど半導体開発競争のような状況になろうとしているためである。ナノポア技術の実用化が間近で、シーケンスのコストは100ドル、チップリーダーは家電製品ぐらいの値段になろうとしている。超安価、高速、高精度のシーケンスの世界が待っている。そして、病気の予防予知や健康維持のための遺伝子検査などのDirect-To-Consumerビジネスも大きく広がろうとしている。そして、個別化ゲノム医療のドアがノックされ、開いたドアの向こうに広がる世界には大きな期待を寄せることができる。

我が国は超高齢化社会を迎え、且つ、新生児数は減少している。即ち、健康寿命を延ばすことが必須の課題である。しかし、現在、100人に12人が通院し、20人に1人が1年に一度は病院生活をしている。また、介護の仕組みはあるが、現実には家族に50%ほどの人的負担がのしかかっている。一人の寝たきりの患者さんは家族を消耗させ労働力を奪う。これらは、ひいては国力を減衰させる。高齢化の問題に加え、比較的均一なゲノムを背景としている日本人も多様であり、薬の副作用の出方や疾患のリスクも多様である。だれもが、介護を受ける状態にはできるだけなりたくなく、副作用のある薬を処方されたり、効かない薬を乗り変えていくような医療は受けたくない。疾患のリスクや重症化が科学的に解明されていれば、合理的な予防策を自分に合わせて選択したい。医療をうけるよりもヘルスケアに留めておきたい。個別化ゲノム医療・予防の実現は、これら一連の課題を解決に導くものであり、超高齢化の一番先を走っている日本がその課題を解決することは、これから超高齢化社会を迎える海外の国々に及ぼす影響は大きい。また、副作用などの予測が次第に可能になってきており、日本が個別化ゲノム医療・予防を先導的に実現すれば、ゲノムとして共通性のあるアジアの人々への波及効果がある。さらに、この実現には新規の治療法・診断法の開発が当然必須であり、約2兆円の医薬品・医療機器の輸入超の解決の切り札として使える。そして、同時にそれを支援する全ゲノム遺伝子診断・臨床支援に関わる産業（検査、情報、保険など）が発展する。

このように「だれもが自分のゲノム情報を利用できる時代」は、健康・医療の観点だけではなく、社会を大きく変えるポテンシャルを有している。

3. 個別化ゲノム医療の実践状況

例えば、大腸がん患者さんでは、肺がんの原因遺伝子の変異は標準的には無視され、臓器別に抗がん剤が選択される。しかし、患者さんのDNA、トランスクリプトームなどを調べ、バイオメディカル・ビッグデータ解析の結果とあわせ、その人のがんの原因となっている治療標的となる遺伝子を見出し、治療薬の選択へつなぐことが、がんの個別化ゲノム医療では行われている。通常、数個から数十個のがん関連遺伝子だけを調べるが、これを全ゲノムに広げることで、個々人にぴったりあった副作用のない抗がん剤の選択と治療法を見

出そうとしている。このデータと臨床をつなぐ機能をはたすのが個別化医療のためのメディカルインフォマティクスで、個別化ゲノム医療における不可欠の必要な機能になっている。また、国立がん研究センターでは、民間では扱えない、高度な臨床・病理情報を有するNCBN バイオバンクを活用することで、シーケンス技術により新たな分子標的を探索できることが実証されており、がんの個別化ゲノム医療を拡大している。そして、臨床シーケンスにより分子標的薬の層別化臨床開発が進行している。次に、米国でのいくつかの事例を紹介する。これらは希少疾患の例であるが、今後、様々の疾患に展開されていくと考えている。象徴的なものと受け取っていただきたい。

米国では、ワシントン大学セントルイス校で、白血病の研究者が白血病になり、化学療法後、再発し、絶望していた。そこで、全ゲノムシーケンスと全遺伝子の発現(RNA-seq)を次世代シーケンサーで解析したところ、腎臓で承認されている分子標的薬が有効である遺伝子が原因だと推察され、適応したところ寛解したというニュースがあった。前述の全ゲノムシーケンス解析の典型的な成功例である。

また、2009年から2011年にかけて、米国ウイスコンシン医科大学が世界で初めての全遺伝子解析に基づく治療を行った。全エクソン解析から16,124個のバリエーション/変異を見出し、最終的にX染色体上のXIAP遺伝子の異常が原因であるという可能性に絞りこまれた。このXIAP変異は血液希少疾患で知られているもので、造血幹細胞移植という治療法があった。そこで、ドナーをさがし臍帯血移植が行われ、6歳のNick Volker君は元気になったというものだ。約40人からなるチームが生まれ、現在、年間40の患者さんに対応している。Nick Volker君の治療のレポート記事に対し、2011年Pulitzer賞が与えられ、米国NIH所長Francis Collins博士は2012年予算要求演説の結論の中でこれを引用し、NIHが投資した成果がここにでていると結んでいる。

3500異常の単一遺伝子疾患が知られているが、2012年、米国ミズーリ大学で、新生児に対してそれらを一度に検索するために、全ゲノムシーケンスとそのデータ解析を約50時間で行い、診断をして治療方針を決定したという報告があった。一つ一つ検査してはどんどん重篤化するため、この方法がとられた。

米国メイヨー・クリニックは、5年以内に10万人の全ゲノム情報のデータを取り、電子カルテとリンクさせることを始めた。専用のコンピュータ棟も建設している。これまでは、全ゲノムシーケンス解析ではないが、がん関連遺伝子の変異と治療法、及び治療結果のデータベースを有しており、それに基づいて治療を行っている。2013年9月30日から10月2日に、サブタイトルが“From Promise to Practice”というIndividualized Medicine Conferenceを開催し、全国からその実施状況と展望が報告されており、個別化ゲノム医療が前進する姿が見える([3])。また、フランスでは遺伝子検査体制をすでに国として整備しており、病院での遺伝子検査ではなく、28ヶ所にセンターを設置してこれを行うようにしている。

4. 米国等の政策の状況

シーケンス技術が個別化ゲノム医療の鍵であるため、ナノポアを使ったシーケンス技術開発にNIHはファンディングを強化している。また、NIH National Human Genome Research Institute (NHGRI) は、「明日の問題として」2011年6月29日に第1回“Genomic Medicine Meeting”(個別化ゲノム医療の会議)を開き(<http://www.genome.gov/27549225>)、全米に設置された個別化医療のセンター、各ステークホルダー、保険会社、検査会社、各医師会のゲノム医療教育、ガイドライン作り、倫理、法律、FDA、U.S. Air Force等、国をあげて取り組んでおり、第6回は2014年1月8-9日に“Genomic Medicine is Global”をテーマに、20カ国から政策担当者及び専門家が集まりまる。また、こうした活動について報告もある([1][2])。また、NIH所長Francis Collins博士は、“NIH & Big Data”対応にAssociate Director for Data Scienceを設置し、“Tackling the Big Data Program”を開始し、全米に“COE for Biomedical Big Data”を今年設置した。さらに、「100万人ゲノム/フェノームプロジェクト: Creating a Global Alliance to Enable Responsible Sharing of Genomic and Clinical Data」を組織するなど、計画的・戦略的に個別化ゲノム医療を進めている([4])。我が国も国際がんゲノムコンソーシアムの立場からコミットしている。

5. 我が国の強みを活かした個別化ゲノム医療・予防実現の背景と方策

5. 1 背景

- 日本国民は DNA の点からとても均一な人の集団：米国のように多民族国家ではないため、研究成果を比較的近い将来に国民に届けることが期待できる。
- 国民健康保険、レセプト、特定健康診断に莫大な量の、健康に関するデータが数十年の単位で蓄積：世界に類をみないデータ。しかし、高齢化社会とともに、健保の負担は急増。
- 世界トップのシリコンシークエンサーの技術の種：阪大・川合教授の技術でできたシリコンのみのナノポアシークエンサー技術もった会社 Quantum Biosystems がブレイクする可能性が高い。将来、シークエンサー（チップリーダー）は家電の価格、シークエンスチップは十数ドル。現在の「シークエンサー自給率ゼロ」から一転して、世界市場を押さえる可能性がある。日本の ICT 産業と協力して医療イノベーションの創出が期待できる。
- 日本ではゲノム情報を利用した健康・医療に期待感が大きい：あるアンケート調査では、50%以上の方々が「やや期待する」以上の回答。

5. 2 方策

■研究環境の整備

- 個別化ゲノム医療のセンターの整備

センターを全国に数箇所立ち上げ、独自の工夫を追求させる（米国 NHGRI と同様のやり方）。センターネットワークを作り、互いに切磋琢磨。最終的には、ひとつの標準的な形を目指す。ここが、日本における個別化ゲノム医療のモデルとなる。このネットワークにより、各臨床系学会を横断する機能をもたせる。各臨床系学会による個別化ゲノム医療のガイドライン作成支援と医師のゲノミクス教育の機能をもたせる。初期段階の人材要請の機能をもつ。

- 基礎研究基盤の強化（バイオバンク・コホート研究）

莫大な費用と時間を要する事業であるので、科学的な論文書いておわりということがないように運営することが肝要。個別化ゲノム医療への出口が、個別化ゲノム医療のセンターと密な連携のもとに、コホート研究に参加した方々にはっきりと見え、国民に返ってくる道を明確に作る。そうでなければ、結果として研究者も国民から評価されず、税金を使った事業であることに不信感が増大する。

■インフォマティクス環境の整備

- メディカルインフォマティクスセンターの整備
 - － 個別化ゲノム医療のためのデータ解析技術、及び情報システムの研究開発
 - － 個別化ゲノム医療のためのデータベース整備
 - － バイオメディカル・ビッグデータ解析
 - － メディカルインフォマティクスの人材育成（トレーニングコースの開催）
- ナショナル・メディカルクラウドの整備
 - － クラウド・コンピューティングは、国内にそのリソースが有り、日本の法律のもとで管理されるならばよいが、コストの関係から海外におかれた場合はリスクが大きい。

■国際連携事業

2014年1月8-9日に、米国ワシントンDCで開催される NIH National Human Genome Research Institute 主催の第6回 Genomic Medicine Meeting では日本も含め約20カ国から政策担当者もふくめ専門家が国際連携“Genomic Medicine is Global”をテーマに議論する。その結果等をふまえ、我が国の国益を守り、また国民の健康と医療に資するように事業を実施。また、“Creating a Global Alliance to Enable Responsible Sharing of Genomic and Clinical Data”にコミットしていく。

■予防

- 特定健康診断等とゲノム情報の融合

この健康に関するデータに「個人の DNA 情報を垂らす」と、過去から数十年の時間軸のはいった世界を圧倒的に凌ぐことができるデータがゲノム情報とリンク可能な形で直ちに生れ、国民ひとりひとりの病気の予防と健康にフィードバックできる情報をデータマイニングできる。ゲノム情報に補強された予防を実現。健保の支出減に貢献。

- － (株) データホライゾンの呉市モデル「ヘルスケアやまと」などと合わせたモデルを作れば、医療費を大きく減らすことができ（腎透析ゼロを達成）、他の疾患にも応用可能。

- BBJ、ナショナルセンター等のバイオバンク、コホート研究の成果も有効に機能する。

■その他の課題と未来

- 遺伝子差別禁止法の整備など社会環境の整備
- ゲノム利用についての倫理面も含め社会的コンセンサスの形成
- ゲノム情報に基づく病名分類の改定(ICD-1X)
- 臨床試験の組織化と新たな臨床試験の方法の登場
- Direct-To-Consumer ビジネスとのパートナーシップ
- 個別化ゲノム医療の先制的配布ネットワーク
(Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network:
<http://emerge.mc.vanderbilt.edu/>; <http://www.genome.gov/27540473>)
- 個別化ゲノム医療を支援するゲノム情報産業 (e.g. Knome, Personalis, etc.)及び関連インフラ産業の創出
- デジタル・メディシン

6. おわりに

日本版 NIH が国民の信頼をえられるよう、少ない予算から始め「社会メッセージの出る事業」(研究者の基礎論文作成に終わらないよう)を展開し、さらに日本版 NIH に予算をつける合理性をわかりやすくすることが、すべてのことを始める上でのトッププライオリティだと考える。

2010年に出版された NIH 所長 Francis Collins 博士の著書“The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine”(邦訳:「遺伝子医療革命:ゲノム科学がわたしたちを変える」NHK出版、2011年1月出版)は個別化ゲノム医療の重要性をわかりやすく啓蒙させてくれる一冊である。その第1章は「未来はとっくにはじまっている」(The future has already happened)で始まっている。

- [1] McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Science Translational Medicine*. 2013 Jun 12;5(189):189sr4.
- [2] Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B, Roden DM, Williams MS, Wilson R, Bick D, Bottinger EP, Brilliant MH, Eng C, Frazer KA, Korf B, Ledbetter DH, Lupski JR, Marsh C, Mrazek D, Murray MF, O'Donnell PH, Rader DJ, Relling MV, Shuldiner AR, Valle D, Weinshilboum R, Green ED, Ginsburg GS. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in Medicine*. 2013 Apr;15(4):258-67.
- [3] <http://individualizingmedicineconference.mayo.edu/>
- [4] <https://www.broadinstitute.org/files/news/pdfs/GAWhitePaperJune3.pdf>