

個別化ゲノム医療・予防実現の方策

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

宮野 悟

ゲノムシーケンス技術の革新的発展による
患者さんにぴったりの医療・予防と医療費の劇的削減

「世界に一つだけの花」
私たちは一人一人異なる
ゲノムを持っている



「がんは日本の国民病」日本人の半分が罹り、3分の1が亡くなっている



みんな歳をとる

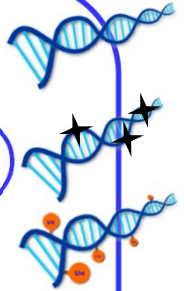
60歳、65歳を過ぎても、なんとか働き続け、互いに支えていかねばならない日本社会が到来する。そう簡単に寝付くわけにはいかない！



読売新聞 2012年1月30日(月)より

例えば、私のがんをどう治療するの？

- 個人個人で異なっている遺伝的要因(DNA)
 - 腫瘍細胞に蓄積した遺伝子変異(がんゲノム)
 - 環境要因によるDNAの修飾(エピゲノム)
- これらの違いが、がんの悪性度や治療応答性、副作用の出やすさなどを規定している。

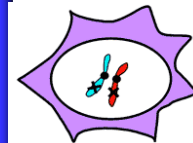


- インフルエンザなどの感染症への罹り易さ
 - 突然死を起こす心臓病の発病リスク(有名サッカー選手の突然死?)
 - 様々な薬に対する効果や副作用(Warfarin, Carbamazepin, Clopidogrel)
- ← 個々人の体質差が、DNAの配列の違いに関連



正常
細胞

「私」のゲノムの情報が不可欠

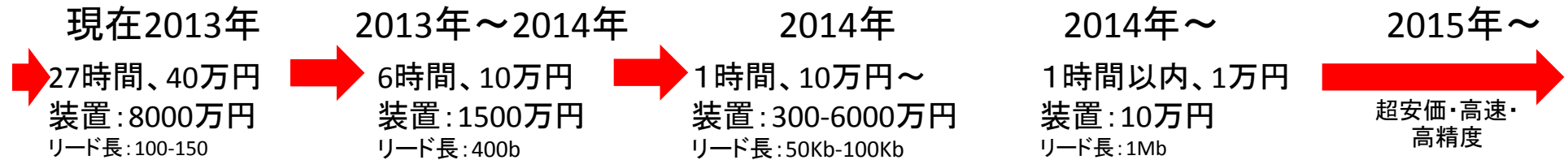


がん
細胞

My ゲノムを「シーケンス」

生物のゲノム情報を読み取る装置は一般にシーケンサーとよばれ、A, T, C, Gの文字で綴られるDNA情報（ヒトの場合30億文字の情報）をコンピュータで読めるように取り出すことを「**シーケンス**」とよんでいます。

だれもが自分のゲノム情報を利用できる時代が到来



Illumina HiSeq2500

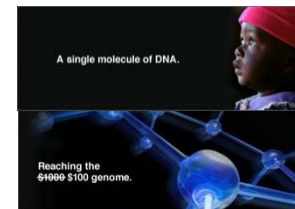
限界 シークエンス量に線形比例して高価な試薬が必要



Ion Proton



Oxford Nanopore Technologies
2000ナノポア集積



Genia Technologies
100万ナノポア集積
COMSチップ→数百円

“Last-Generation Sequencer”

IBMなどを初めとする様々な技術開発と応用への展開
ゲノム及びそれに由来する情報の臨床翻訳・解釈システムが最も重要な課題

★ シリコンシーケンサーの登場
シリコンチップのコストはとても安い

さらに、トランスクリプトーム、エピゲノムもこの装置で解析

ゲノムビッグデータを解読して臨床支援ができる人材・システムが鍵



なぜこんな技術革新が進んでいるのか？

がんや患者さんの全ゲノム情報をシーケ
エンスし、臨床的に翻訳・解釈することが
現実化

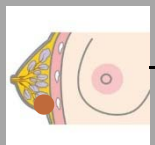
 「学術研究」から「医療実践」へ

- シーケンサー開発の背景にあるお金の空間が巨大化
- 技術革新が加速（半導体開発競争のイメージ）

個別化ゲノム医療のスキーム(がんを例として)

全ゲノム解析をしていない
従来の医療では

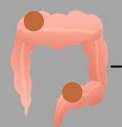
大腸がん患者さんでは、肺がんの原因遺伝子の変異は無視される



- Tamoxifen
- Anastrozole
- Doxorubicin
- Paclitaxel



- Cisplatin
- Etoposide
- Amrubicin
- Cyclophosphamide
- Doxorubicin

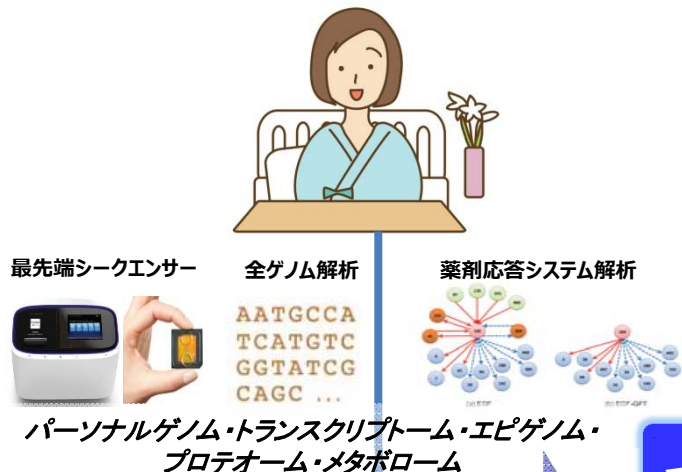


- 5FU
- UFT
- Oxaliplatin
- Irinotecan



- Idarubicin
- Daunorubicine
- Cytarabine

臓器別による抗癌剤の選択のみ



個別化ゲノム医療のための
メディカルインフォマティクス

バイオメディカルビッグデータ解析
を支えるスパコン・大規模ストレージ
インフラ

グローバル・アライアンスによる
ゲノム関連情報と臨床的
データのシェアリング

このビッグデータ活用技術が鍵

全ゲノム・全トランスクリプトーム
解析をすると

私のがんにぴったりあった副作用の無い抗癌剤と治療法がありました!



ゲノム変異別分類	抗がん剤・治療法
HER2 amplification	•Trastuzumab •Lapatinib
EGFR mutation	•Gefitinib •Erlotinib
ALK fusion	•Crizotinib
RET fusion	•Vandetanib
BRAF mutation	•Vemurafenib
PIK3CA mutation	•Temozolomide
BCR-ABL fusion cKIT mutation	•Imatinib
⋮	⋮ 7

個別化ゲノム医療の実践体制の例 (東大医科学研究所及び研究所附属病院)

がん・感染症
患者

2001年より遺伝子カウンセリングと
遺伝子検査体制が整備されている。

医科研附属病院



超並列シーケンサー

遺伝カウンセリング



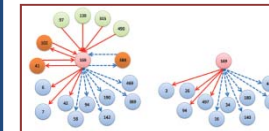
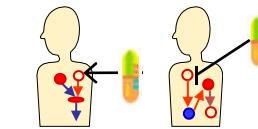
検体



全ゲノム解析
トランスクリプトーム解析
エピゲノム解析(将来)

パーソナルオミクス情報
1人当たり0.5TBを超えるデータ

医療介入の予測

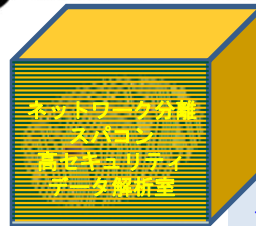


- 最適な治療法・治療薬量の決定
- 副作用の回避
- 個別化検診・サーベイランスの実施
- 体質に応じた予防法

全部で30
ほどの人材
クラスター



5PBストレージ



スパコンによるデータ解析
225 TFLOPS計算ノード

ヒトゲノム解析センター

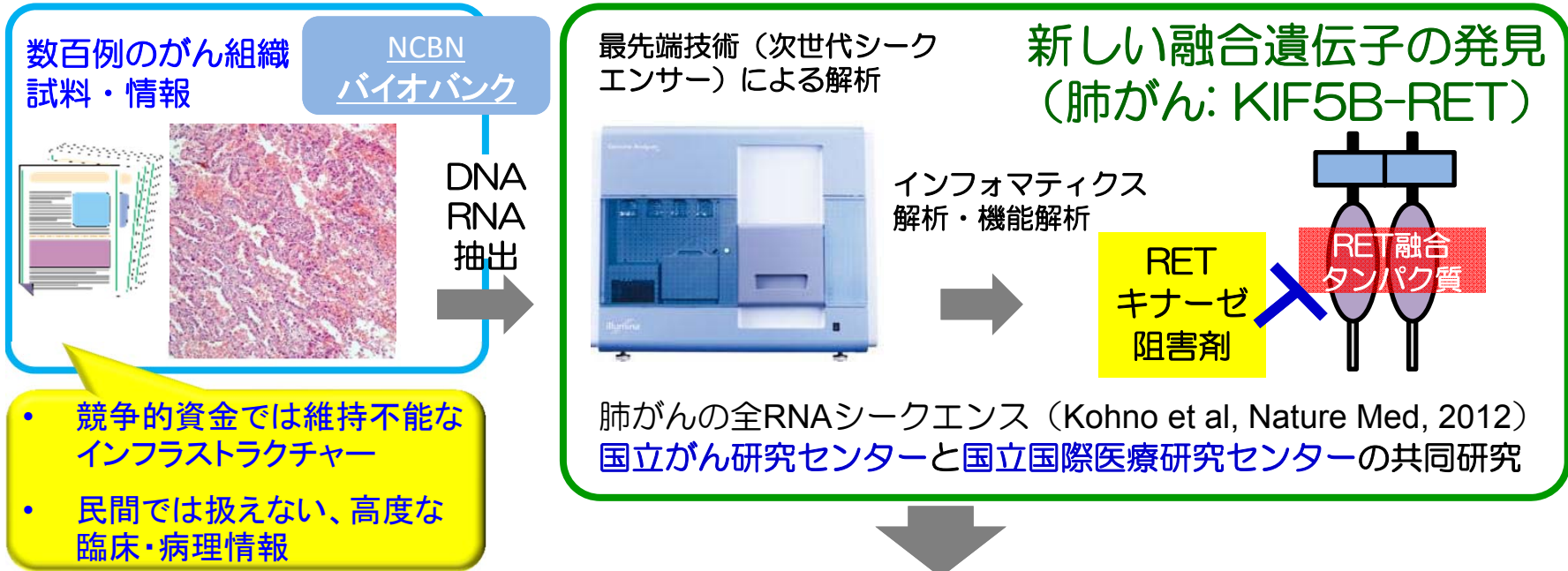
スパコン: 国際がんゲノムコンソーシアムを初めとする
全ゲノムシーケンシングデータ解析の体制が整っている。

先端医療研究センター・医科研附属病院

血液がん: 年間400件以上の多様な遺伝子検査と診療の実績
大腸がん: 100症例以上の遺伝性大腸がんの遺伝子診断と診療 8

Personalized
Medicine
Team

NCBNバイオバンクの活用による肺腺がんの個別化ゲノム医療の拡大 (国立がん研究センター 中釜 斉 研究所長提供)



産学連携による
創薬・臨床ゲノム診断技術開発

↓

医師主導治験等

↓

がん個別化ゲノム医療の拡大
日本発分子標的治療の開発

5/29/2012 日本経済新聞

がん治療、融合遺伝子に的

がん研究が世界で初めて肺がんの融合遺伝子「RET」を標的とする分子標的薬を開発し、臨床試験を開始した。既存薬で治療開始

細胞の異常増殖を促す

RET融合遺伝子は、がん細胞の増殖を促進する。RETキナーゼ阻害剤は、この融合タンパク質の働きを阻害し、がん細胞の増殖を抑制する。

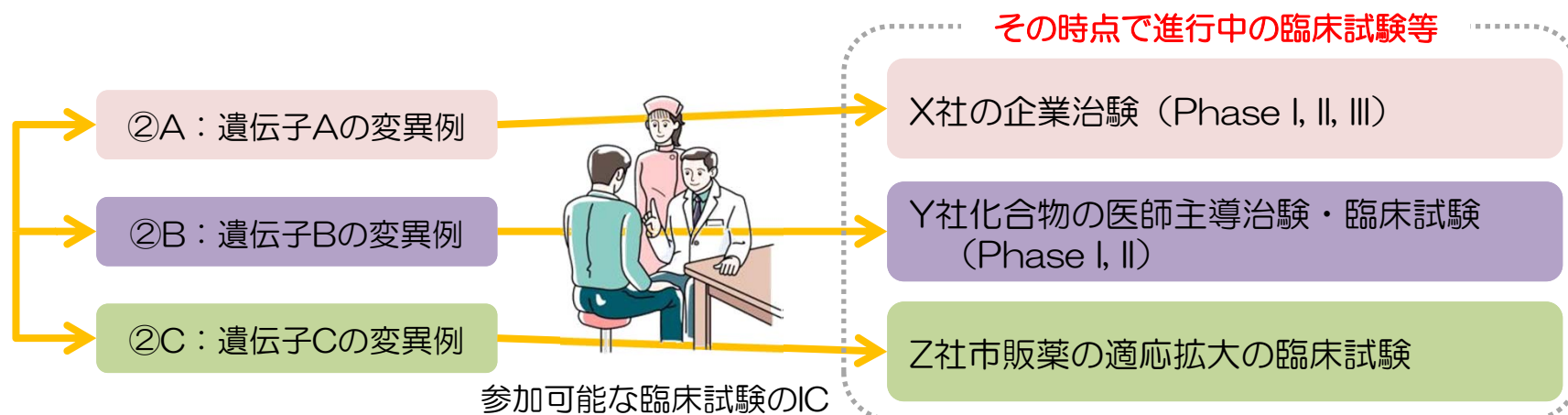
5/29/2012 日本経済新聞

臨床ゲノム検査による分子標的薬の層別化臨床開発 (国立がん研究センター 中釜 斉 研究所長提供)

① 個々の症例のがん組織における分子標的の検索

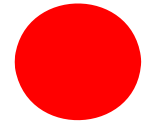


② 同定された標的に対応する分子標的薬の臨床試験



米国での個別化ゲノム医療の事例 3題

臨床シーケンスは始まっている(1)



The New York Times

2012年7月8日

Genetic Gamble

~New Approaches to Fighting Cancer



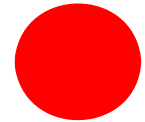
Dr. Lukas Wartman
Washington Univ. St. Louis
白血病の研究者が白血病になり・・・

次世代シーケンサーとスパコンによるデータ解析で、腎癌の抗癌剤“スーテント”の有効性が示唆され、彼の白血病が寛解

"I was definitely scared. It was so unreal," said Dr. Wartman on first suspecting that he had leukemia, the very disease he had devoted his medical career to studying.

A drug that had been tested and approved only for advanced [kidney cancer](#). Dr. Wartman became the first person ever to take it for leukemia.

臨床シーケンスは始まっている(2)



2009-2011年: [“One In A Billion”](#)

(<http://www.pulitzer.org/archives/9180>):

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。16,124個のバリエーション/変異から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到達し、血液希少疾患でXIAP異常に対して取られていた造血幹細胞移植という方法で6歳のNick Volker君は元気になった。

http://www.genome.gov/Multimedia/Slides/GenomicMedicineII/GMII_HJacob_ClinicalSequencingMCW.pdf

- そのレポート記事に2011年Pulitzer賞が与えられる。<http://www.pulitzer.org/archives/9180>
- 米国NIH所長Francis Collinsが2012年予算要求演説の結論の中で引用。

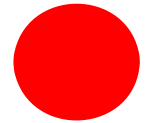
<http://www.nih.gov/about/director/budgetrequest/fy2012budgetrequest.pdf>



Children's Hospital
and Health System

MEDICAL
COLLEGE
OF WISCONSIN

臨床シーケンスは始まっている(3)



2012年、3500以上の単一遺伝子疾患が知られているが、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(University of Missouri-Kansas City: Science Translational Medicine. 4(154):154ra135).



Babies with genetic disorders can have their whole genome screened for mutations in just two days.

TAYLOR S. KENNEDY/GETTY IMAGES



米国 Mayo Clinic



INDIVIDUALIZING MEDICINE
SEPT 30-OCT 2 CONFERENCE 2013
SUPPORTED BY THE SATTER FOUNDATION



Richard Weinshilboum 教授

- メイヨーは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
- 専用のコンピュータ棟も建築（2013年1月の情報）
- 全ゲノムではないが、がんの変異と治療法、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。

メイヨークリニックのあるミネソタ州ロチェスターは人口10万人の町で、メイヨークリニック関係の雇用が3万5千人、医師がレジデントとを含めると5000人。入院ベッドは2000床で、年間延べ患者数は100万人、この内隣接する地域が50%、その他の米国からが45%、海外から5%（5万人）。ロチェスター空港はボーディングブリッジは2つしかありませんが、著名人がメイヨーを受診するため、プライベートジェットで乗り付けるそうです。完全な医療都市です。アリゾナとフロリダにも病院を持っています。

米国等の状況

- NIH National Human Genome Research Institute (NHGRI) 主催の“Genomic Medicine Meeting”
 - 2011年6月29日ー2014年1月8-9日NHGRIは「明日の問題として」(個別化ゲノム医療の会議: <http://www.genome.gov/27549225>)を、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、医師のゲノム医療教育、倫理、法律、FDA、U.S. Air Force等、国をあげてとりくんでいる。第6回は“Genomic Medicine is Global”がテーマ。日本も含め20カ国が参加予定。
 - 個別化ゲノム医療の実装について会議のアジェンダ、要約、発表者のプレゼンテーション資料、発表・議論の動画(YouTube)は公開。
- 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。
- 「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」を米、カナダ、英で組織

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

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がある：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、シークエンスタップは十数ドル。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。
- 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

方策(1)

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。内容例。
 - Tumor sequencing for cancer pharmacogenomics (targeted therapies, circulating tumor markers)
 - Clinical sequencing and diagnostic dilemmas (pharmacogenomics markers, drug repurposing, genetics of common complex diseases, preconception carrier testing, complex multimarker genomic tests for disease diagnosis, genomics to assess microbial friends and foes, etc.)
- 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。

方策(2)

研究環境の整備

- 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。

方策(3)

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あり、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。

ナショナル・メディカルクラウドの仕様例

		H27	H28	H29	H30	H31	H32	H33	H34	H35	H36	
ス パ コ ン ス ト レ ー ジ 整 備 費	性能演算	1PFLOPS			10PFLOPS			256PFLOPS			1ExaFLOPS	
	レイスト	40PB			80PB			128PB	256PB	512PB	1ExB	2ExB
	経費	20億	20億	30億	30億	30億	40億	40億	50億	50億	50億	
人 件 費	人数	70人	80人	90人	100人	100人	100人	100人	100人	100人	100人	
	経費	5.6億	6.4億	7.2億	8億	8億	8億	8億	8億	8億	8億	
事業費		5.4億	6.6億	7.8億	10億	10億	10億	10億	10億	10億	10億	
合計		31億	33億	45億	48億	48億	58億	58億	68億	68億	68億	

積算根拠

	2015
CPU	1000T
金額	20億～40億
高速ストレージ	40PB
ニアライン(JBOD)	40PB
オフライン	TAPE (LTO6)
ストレージ管理	HSM
金額	30億～60億
ネットワーク保守その他(テープ、ハードディスク)	1億
通信	FDR (7G/sec)
1ノードあたり(=2socket)	200GF

方策(4)

- 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。
- 「100万人ゲノム/フェノームプロジェクト」にコミット。

方策(5)

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。
 - (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。

方策(6)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

治療の前に

あなたのがんのゲノムを調べますか？

調べないで治療しますか？



未来はとっくにはじまっている。

あなたのがんにぴったり合った薬があつて良かったですね。

- あなたのがんには、遺伝子AとBの異常がありました。
- あなたには抗癌剤XとYが有効です。
- 抗癌剤Y使うと副作用があります。
- あなたは遺伝性のがんではありません。

