

ゲノム医療の実現において最重要なこと

東京大学医学部附属病院 神経内科, ゲノム医学センター 辻 省次

医療への応用: 疾患に対する, 治療効果が大きいことが必須

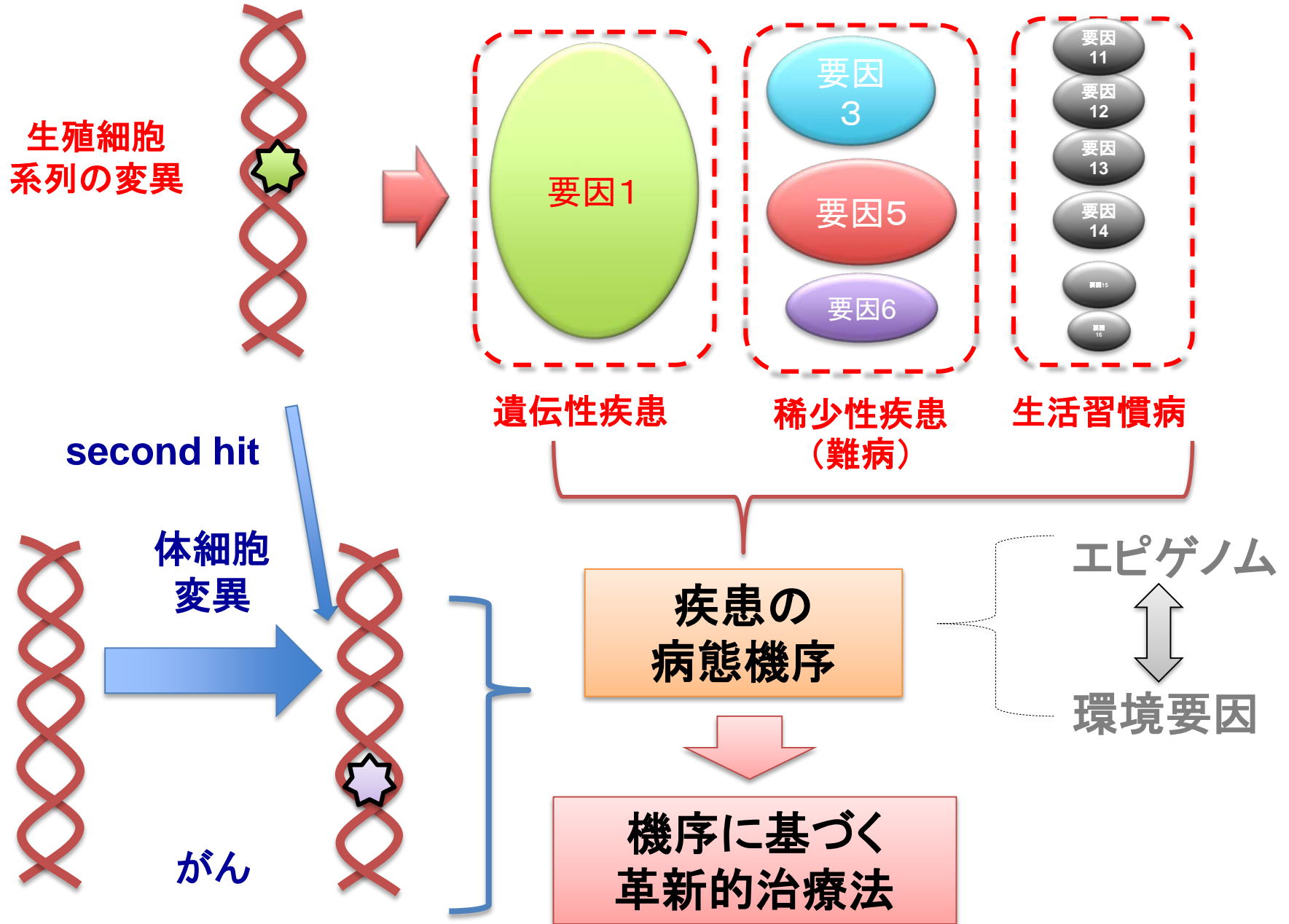


疾患の発症, 病態機序に対して主要な役割を果たす
ゲノム要因が特定されていることが, 創薬研究の前提条件



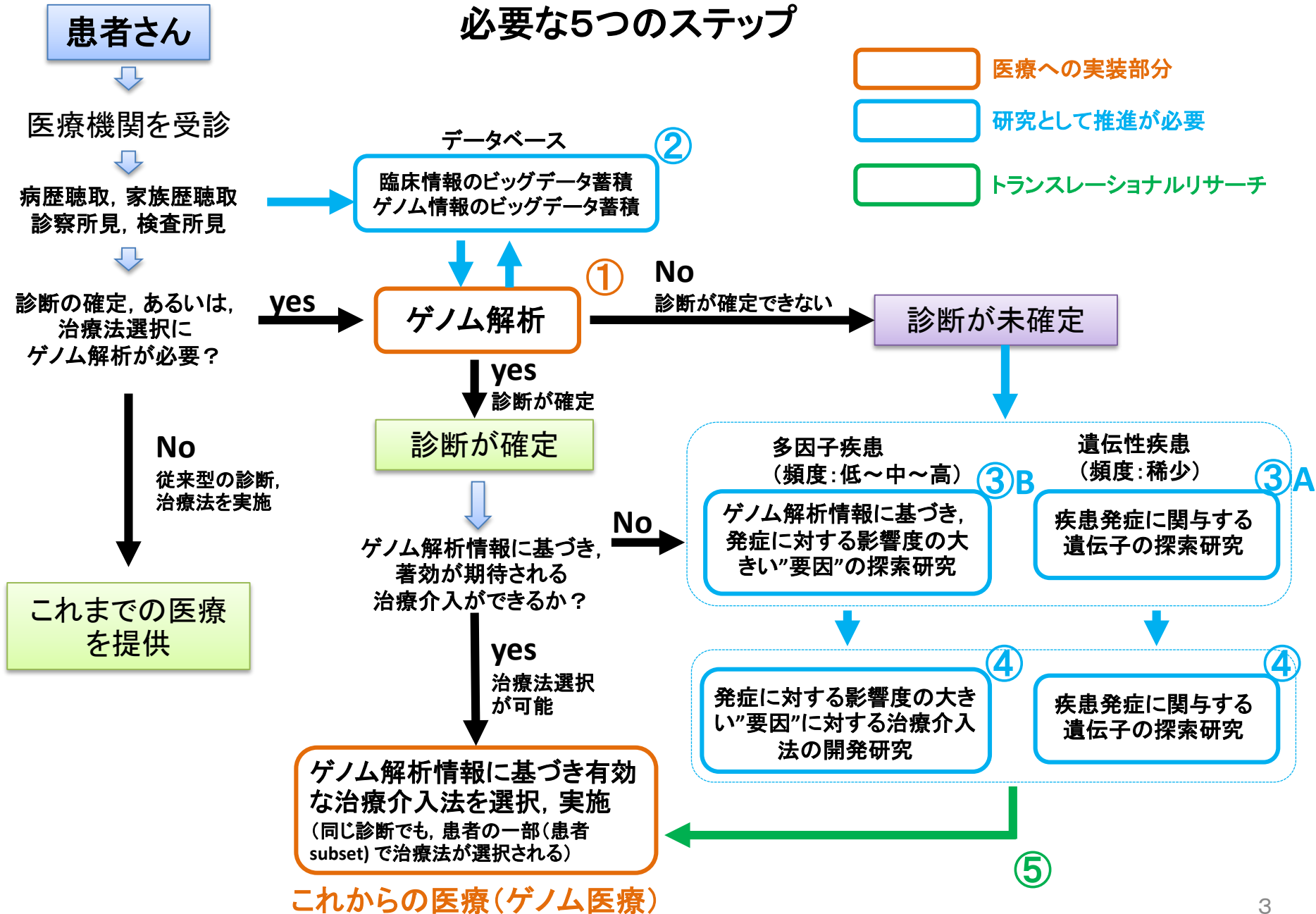
このようなゲノム要因は, どのようにすれば特定できるか?

ゲノムサイエンスに基づく疾患の科学的理解と革新的治療法実現



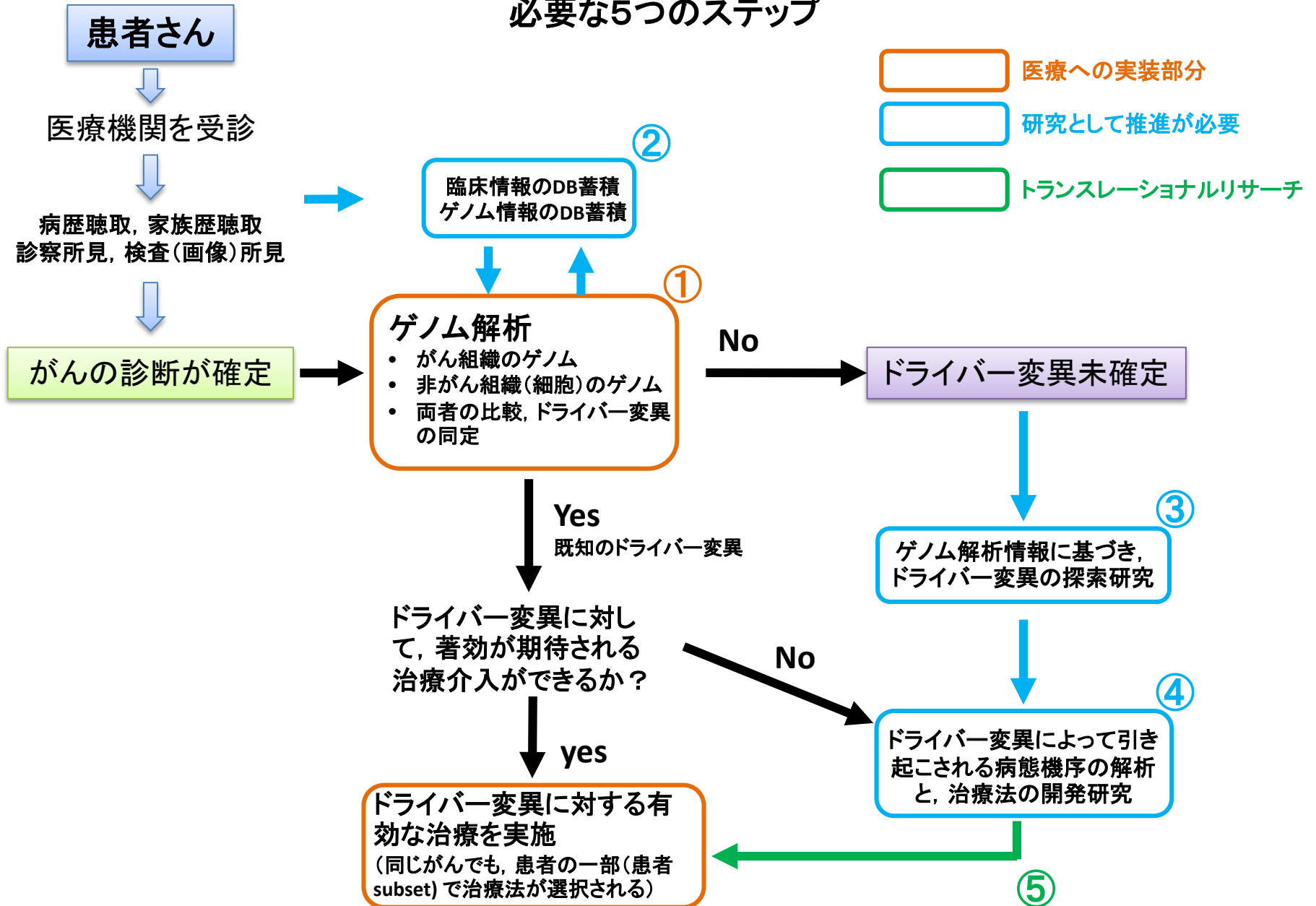
ゲノム医療の実現とは？

必要な5つのステップ



ゲノム医療の実現とは？-がん分野-

必要な5つのステップ



これからの医療(ゲノム医療)

ゲノム医療の実現への課題

① ゲノム解析を医療に実装する

- クリニカルシーケンシングのコストを誰が、どのように払うか？
- ニーズの規模に応じた制度設計(稀少性疾患 vs. 頻度の高い疾患)の必要性.
- ゲノム解析のコスト低減化のための研究の必要性.
- ゲノム解析で見出された変異の解釈を誰が担当するのか？
- ゲノム解析結果をどのように患者に伝えるか？
- 品質管理, 薬事法への対応の必要性.
- 人材育成(新たなcareer pathの設置)の必要性.

② ゲノム情報, 臨床情報のデータベース化とデータシェアリング

- 適切な解釈をするには, 日本人を対象にした詳細なゲノムデータベースが必須.
- 低頻度アレルは, 地域毎にその分布が異なる(地域毎の人口爆発を反映).
- ゲノム配列情報, 疾患情報を含むビッグデータをデータシェアリングする.
- 高精度の診断に基づく大規模研究が必須(疾患群の中の, 一部の患者(患者subset)になる場合が多い.).
- 日本の高度の医療水準を最大限活用できる研究領域.

ゲノム医療の実現への課題

③B 多因子疾患について、疾患発症に与える影響度の大きい“ゲノム要因”の解明

- 影響度の大きい“要因”の発見が、有効な治療法の実現につながる。
- 影響度の大きい”要因”は、低頻度アレルの中に多く存在すると想定されている。（これまでのゲノムワイド関連解析では検出が困難，網羅的ゲノム配列解析への研究パラダイムシフト）
- ビッグサイエンスへの研究パラダイムシフト: 十分な成果をあげるためには，高精度の臨床情報と，巨大なサンプルサイズ(数千～数万)が必要になる，疾患毎に集中した疾患コホートが必須。
- 大規模ゲノム解析拠点の整備が必須。
- 巨大なコンピューターリソースの整備が必須
- ビッグデータの構築と，データシェアリングが研究を大きく発展させる。
- 生殖細胞系列の網羅的ゲノム配列解析が基本。さらに，体細胞変異の疾患発症への関与も解析が必要。
- がんでは，がん組織の体細胞の網羅的ゲノム配列解析が基本。一部のがん(家族性腫瘍)では生殖細胞系列のゲノム配列解析も必要。
- 疾患によっては，環境要因を含めた解析が必要。
- 環境との関わりにおいて，エピゲノム変化についても研究が必要。

ゲノム医療の実現への課題

③A 遺伝性疾患の病因遺伝子の解明

- 病因遺伝子が未解明の疾患は数多く残されている. 稀少性難病を対象としたクリニカルシーケンシングでは, 診断を確定できるのは, 対象患者の25%程度にとどまる(Yang et al. NEJM 2013).
- 患者数が少ないことから, オールジャパンでの協力体制が必要.
- 要因が単一であるので, 有効な治療戦略が立案しやすい(成功例: 嚢胞性線維症に対する Ivacaftor).

③ がんの病因遺伝子の解明

- がん組織, 臨床情報の大規模収集, 大規模ゲノム解析に基づくドライバー変異の探索
- 変異の医学生物学的研究(細胞の増殖性に与える機能変化の解析)

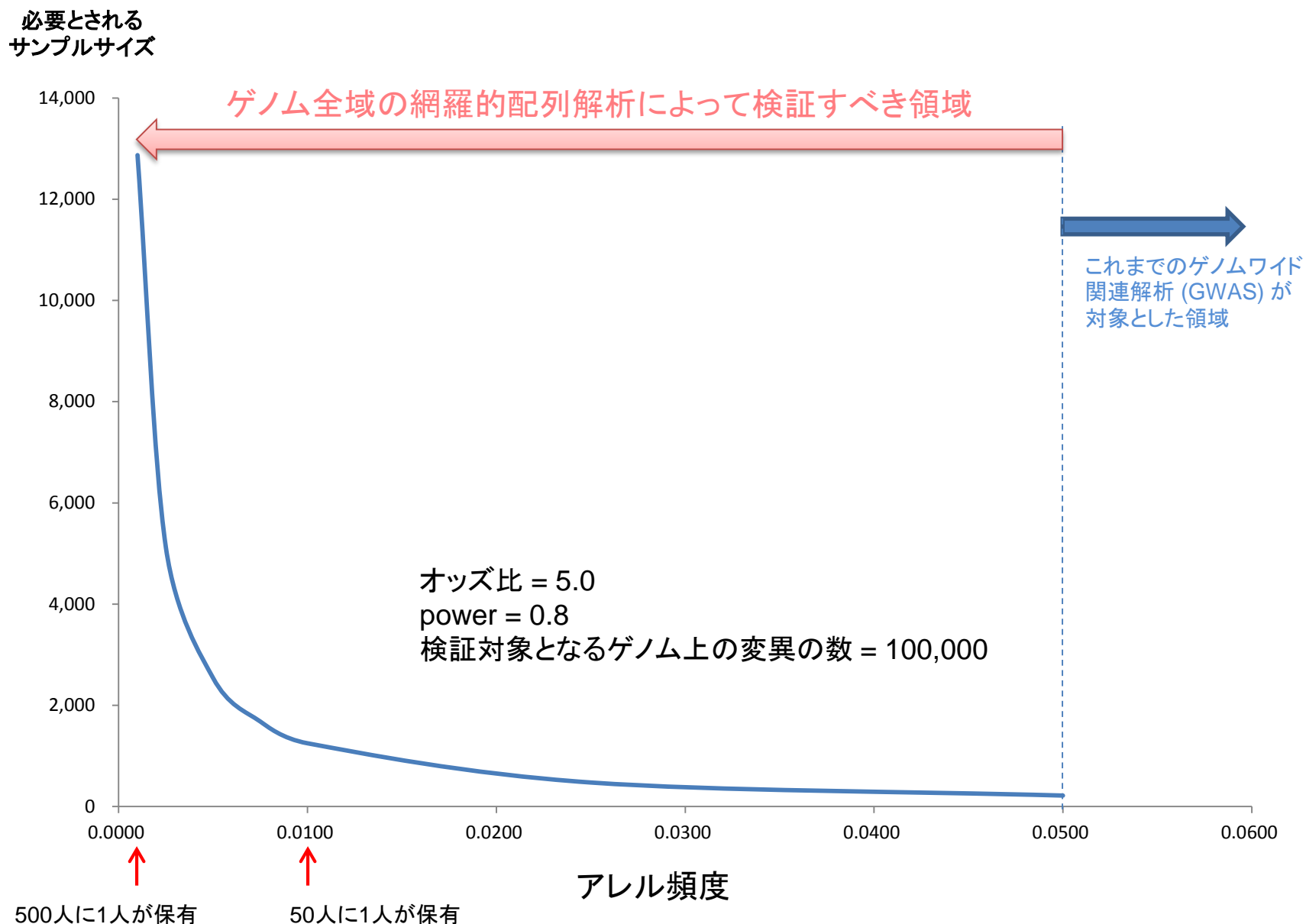
④ 解明された, 疾患の分子病態機序に基づく創薬研究

- 疾患発症に対する影響度の大きい”要因”に対して, 創薬研究を展開する.
- シーズを見出すプロセスを誰が担うのか(アカデミア, ベンチャー企業, 企業).
- 創薬研究の基本であるHigh-throughput screening (HTS) をアカデミアで実施する体制の整備.
- 稀少性疾患の創薬研究と, 頻度の高い疾患の創薬研究の進め方については, アカデミアと企業で一定の役割分担をするとともに, 有機的な連携の強化が必要.

⑤ 創薬研究の成果を医療へ応用する(トランスレーショナルリサーチ)

- アカデミアと企業の橋渡しの強化
- 治験を実施するインフラの整備(例: NIH NEURONEXT)
- 医師主導治験の支援体制の一層の強化が必要

多因子疾患へのアプローチ: 一般集団の中で, 当該疾患の発症に關与するゲノム要因の頻度(アレル頻度)が小さくなるほど, 解析に必要とされる患者数が大きくなる.



疾患集中型ゲノムコホート研究

大規模バイオリソース(患者, 健常者の検体), 臨床情報の収集に関する課題

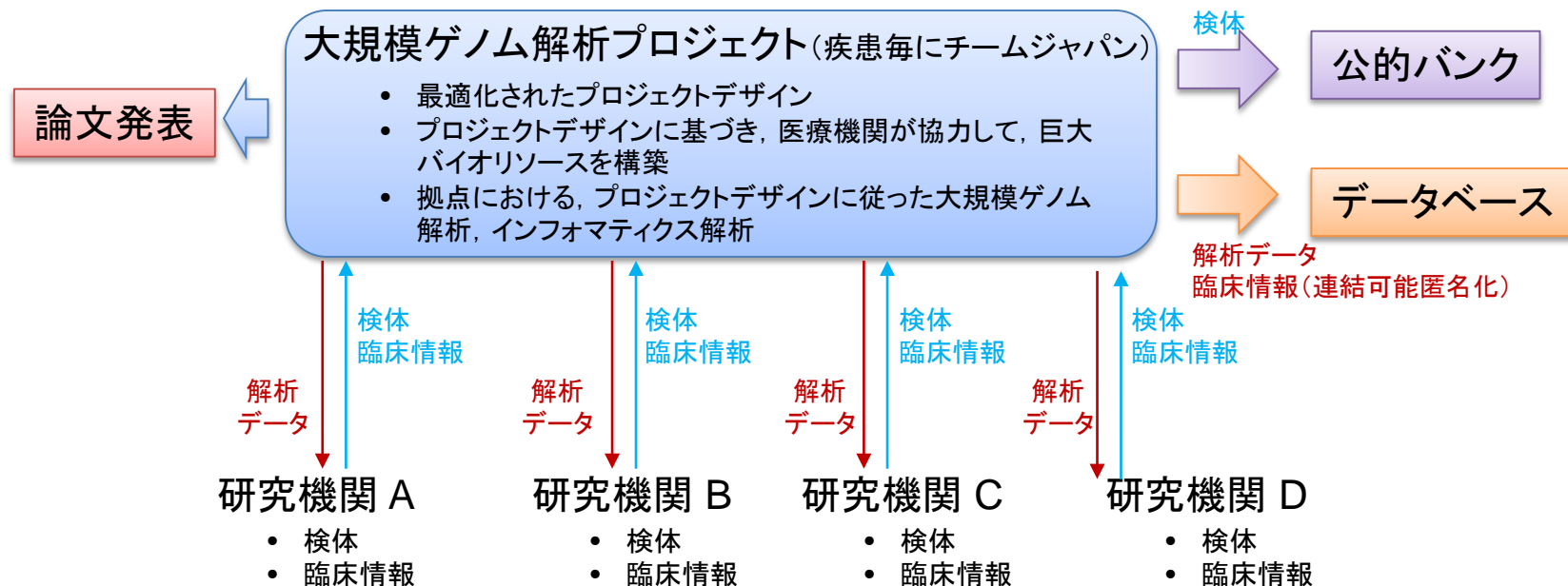
大規模ゲノム解析に基づき, 疾患発症に関与するゲノム要因を検出する研究では, 十分な検出力を確保できるだけの, 解析規模を実現することが大前提となる(プロジェクトデザインの最適化)



個々の研究機関で, この規模を達成するのは不可能. チームジャパンとしての体制を構築することが重要となる. ただし, その場合に,

- (1) 個々の研究機関, 研究者の研究としてのインセンティブを維持すること
- (2) チームジャパンとしての大規模プロジェクトの推進, データシェアリング, バイオリソースの寄託,

両者が, 両立できるような上手な制度設計が望まれる.



疾患の分子基盤をゲノム解析によって解明する

疾患集中型ゲノムコホート vs. 住民ゲノムコホート

- 疾患の分子基盤の解明には、**十分な解析規模のサンプルサイズ**と、**高精度の臨床情報**が必須.
- 疾患の分子基盤の解明には、疾患に集中したコホート(**疾患ゲノムコホート**)が必須.
- 住民ゲノムコホート研究から得られる患者数は限られ、疾患発症の分子基盤の解明は困難.



- 疾患ゲノムコホート研究, 住民ゲノムコホート研究の二本柱として, それぞれのミッションを明確化する必要性.

大規模疾患ゲノム解析拠点の必要性

多因子疾患の疾患感受性遺伝子の解明: 通常の個別研究の延長では実現が困難な研究パラダイム

- オールジャパン体制での、**大規模バイオリソース**、**臨床情報**の収集



大規模疾患ゲノム解析拠点

連携・協力

- 大規模疾患ゲノム配列解析, インフォマティクス解析
 - ⇒スケールメリットを活かした解析コストの低減化(\$1,000ゲノムの実現)
 - ⇒インフォマティクスの標準化による, 研究の高効率化
(例: Exome Aggregation Consortium, ExAC)



研究者コミュニティが広く活用

- すべてのゲノムデータをデータベース化し, 研究者コミュニティで共有することが必要
(データシェアリングの必要性)
- バイオリソース, 臨床情報を研究者コミュニティが広く活用することが必要



わが国全体の疾患ゲノム研究の基盤として研究の発展に貢献

ゲノム医療実現に向けて

ゲノム医療を実践する医療機関

ゲノム医療の対象

- がん⇒ドライバー変異の診断に基づく治療法選定
- 稀少性疾患⇒診断未確定の疾患の診断, 診療, 治療, 療養に貢献
- Pharmacogenomics⇒薬剤処方全般の最適化, 副作用回避
- Secondary findings⇒actionableなゲノム変異(治療, 予防可能な疾患)に対する情報提供

- ゲノム医学研究の発展に応じて, 生活習慣病など, complex trait diseases への応用を拡大

- 縦断的な診療情報
(病歴, 家族歴, 生活習慣, 診察所見, 検査所見など)
- ゲノム医療への参加
同意取得
- 全ゲノム配列解析
(末梢血, 手術標本など)



電子カルテ情報
(診療情報)



ゲノム情報
データベース

知識データベース

- 疾患に関する臨床情報
- 生物医学情報
- ゲノム情報

臨床的意義
の解釈



- 患者への説明
- 診療のdecision making



診療に反映
医療の質の向上

病院コホート研究

ゲノム医療を支える院内の組織

- ゲノム医療コーディネータ
- 品質管理, 検査の実施
- ゲノムインフォマティシャン
- データベース構築, 診療情報システム
- 臨床疫学
- 薬剤部
- 社会とのコミュニケーション

ゲノム医療実現の基盤となる2つの柱

住民コホート研究

健康情報, 生活習慣情報, 環境情報を含む縦断的な疫学情報に基づく研究

疾患集中型コホート研究

個々の疾患の発症機構解明, 治療法開発