

ゲノム医療実現化に向けた研究推進の方向性(案)

平成27年6月17日

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
理事長 末松 誠

ゲノム医療の3つの出口(目的)

診療へ

発症予測へ
(予防)

ゲノム診断

ファーマコゲノミクス
(副作用回避など)

ゲノム創薬

疾患関連遺伝子の発見

薬物応答に関連する
遺伝子の発見

創薬ターゲットの発見

ゲノム研究

ゲノム診断

疾患研究(単一遺伝性疾患)

- ・一部の家族性がん・希少疾患については診断が可能
 - * 36疾患について保険収載済み
- (参考) 英国: NHSによりすでに492種の遺伝子診断が承認
(2014年現在)
- ・他の疾患についても原因遺伝子が次々と解明されている

疾患研究(多因子疾患)

- ・GWASなどの症例対照研究を通じて様々な疾患関連遺伝子の解明が進んでいる
 - * 一部の疾患では、寄与度が大きいと考えられる遺伝子もいくつか同定されている(痛風や加齢黄斑変性など)
- 診療エビデンスが蓄積中 >>>

参考資料1

ファーマコゲノミクス

薬剤投与量の最適化

- ・薬剤応答関連遺伝子が次々と解明（例：抗凝固薬ワーファリン）
 - * 一部の遺伝子検査は保険収載済み

副作用の回避

- ・副作用事例を蓄積し、関連遺伝子の解明が推進
 - * 重症薬疹とHLA遺伝子多型との関連（抗てんかん薬カルバマゼピン）
- （参考）米国：FDAはすでに166種を承認

ゲノム創薬

- ・疾患原因遺伝子に対する分子標的薬の開発が推進
 - * 肺がんの一部に対するクリゾチニブなどはすでに医薬品として承認済み

1. ゲノム医療実現に向けた推進対象の設定と知見の蓄積

【対応の方向性(実用化に近い研究)】

- 原因遺伝子が判明している希少疾患/難病、がんについては、速やかにゲノム医療を実現化
 - ・学会等による診療ガイドライン(ゲノム診断のための生検手法などを含む)の作成・報知に向けた診療エビデンスの蓄積(※)
 - ※具体的な蓄積方法は要検討
 - ・ゲノム医療実現に向けて、患者に適切に還元するための研究(ゲノム医療に携わる医師、遺伝カウンセラーなどゲノム医療人材の育成研究を含む)
- ※ゲノム医療実用化推進研究事業 → H26年度秋から開始

注) 未解明の希少疾患/難病等については、既存の研究基盤を活用する等し、速やかに原因遺伝子を特定

1. ゲノム医療実現に向けた推進対象の設定と知見の蓄積(続)

【対応の方向性(さらなる研究が必要なもの)】

- がん、感染症、認知症、及び生活習慣病等は研究を推進
 - ・発症予測法を確立するために、各種ゲノムコホート(三世代コホートを含む)において試料・情報を収集・蓄積・解析
→エビデンスの蓄積、予防、診断、治療へ
 - ・高度な解析手法を生み出すためのバイオインフォマティクスの研究を推進(人材育成を含む)
 - ・疾患関連遺伝子(感染症の場合、病原体)を同定可能なリファレンスパネル(遺伝子検査パネル)の開発・充実
 - ・数千人規模のゲノム情報を含むオミックス情報の多層・統合解析に基づく疾患関連遺伝子の同定方法及び疾患リスク予測法の確立。
- ゲノム研究の進捗の把握
 - ・疾患ごとの遺伝子同定・本態解明・診療エビデンスの蓄積等の状況を調査 >>> 参考資料1

2. ゲノム情報等の付随した患者の正確な臨床、健診情報の包括的な管理、利用
3. 正確な臨床・健診情報が付加されたゲノム情報等のプロジェクト間でのデータシェアリングに向けた検討

【対応の方向性】

- 基礎研究を加速する高度な基盤・仕組みを整備
 - ・次世代医療ICT基盤協議会の検討結果を反映する方向
 - ・臨床側、研究側、及び両者を繋ぐためのICT基盤のあり方等については、引き続き検討が必要。
- 希少疾患・難病等は国際的な連携を推進していく方向で検討
 - 希少疾患・難病に対する国際的な共同研究のためのコンソーシアムであるIRDiRC(international rare diseases research consortium)に日本も参加し、各国と連携する
 - AMEDがイニシアチブをとり情報共有・研究を進めていく方向

4. 研究基盤の整備ーオールジャパン体制の構築と、関連する取組との有機的連携ー

【対応の方向性】

- シーケンシングの高速化、低コスト化に伴う民間企業、研究機関の新たな役割分担
 - ・既存の研究機関にあるシーケンシング機能の利活用を推進
 - ・シーケンシングは、民間が高性能シーケンサーを保有する動きがある。国内産業育成の観点からも民間が主体的に進められる体制にしてはどうか
- 臨床・健診情報が付加され、品質の確保された生体試料の供用及び品質の標準化
 - ・共同研究の更なる推進
 - ・国際標準化機構(ISO)における検討に資する研究を実施
 - ・ゲノム研究等に供する病理組織検体の取扱の指針化に向けた研究を推進

4. 研究基盤の整備ーオールジャパン体制の構築と、関連する取組との有機的連携ー(続)
5. 産業界の利用の促進に資する仕組みの創生

【対応の方向性】

- 既存のバンク・コホート等を徹底的に利活用し、疾患研究と研究基盤の有機的連携を促進
 - ・個別研究のニーズに基づく基盤の整備・維持・拡充
 - ・AMEDの疾患研究については、AMEDが最適な研究基盤に誘導・マッチングさせ、連携させていく方向
 - ・AMED内に縦(疾患研究)と横(基盤整備)からなるマッチングチームを編成(希少疾患/難病、がん、未診断疾患、感染症、認知症、生活習慣病等)
 - ・クリニカル・シーケンスの実施に基づくゲノム医療実装を目指した実証的検証の推進(研究と医療の連携による多層的検証)
 - ・産業界による国内のヒト試料やデータの利活用促進
→産業界との協議の場を設定

ゲノム医療実現化に向けた研究体制

資料5
「研究空間」部分

電子カルテから抽出された時系列を含む疾患・健康関連情報

提供者の保護に留意しつつ、プロジェクト間、産業利用等も考慮したインフォームドコンセントに関するルール作り

インフォームドコンセント

匿名化

匿名化

生体試料の品質の標準化

研究成果を患者の診療に還元
(ゲノム診断、ファーマゲニクス、ゲノム創薬)

研究開発のための臨床・健診情報

正確な臨床情報が紐づけされた生体試料

生体試料

研究成果

個別研究

・アカデミア
・産業界

海外との協力

登録した研究者がアクセス可能

臨床情報が紐づけされた生体試料

生体試料の保管、分譲、解析

関係研究・取組間データシェアリング

既存の研究基盤（シーケンサー、バイオバンク・コホート）を有効利用しつつ、解析受託企業等への外部発注も検討

基礎研究の成果をゲノム医療に橋渡し

- ・ トランスレーショナルリサーチの実施
- ・ 各種オミックス解析の臨床的な解釈に資するエビデンスの蓄積
- ・ 根拠に基づく指針ガイドラインの策定

- ・ 疾患関連遺伝子の発見
- ・ 創薬、診断薬の開発
- ・ 最適な薬剤投与量の決定

統合機能・チーム編成が重要

AMEDによる研究基盤の活用、総合機能・チーム編成（案）

難病・未診断疾患
の場合

難病・未診断疾患研究チーム

研究1

研究2

研究3

・アノテーション
・キュレーション
・ガイドライン作成 等

※同様のチームをがん、感染症、認知症、ファーマコゲノミクス、多因子疾患等で順次作る。

AMED

研究内容や段階を踏
まえたチーム編成

研究基盤

(バイオバンク/ゲノムセンター)

- ・高性能シーケンサー(既存)
- ・試料保存、配布
- ・健常人等レファレンスデータ
- ・バイオインフォマティクス



データベース

研究から生じたデータは将来のデータシェアリングのために蓄積。当面は分散蓄積としデータベース案内をするためのポータル機能にとどめる。

(検討中)

- 下記の基準を満たすチームを編成
- ・一定基準以上の試料やデータ、解析精度を有していること
 - ・医療用個人情報の厳重な管理がなされていること
 - ・一定数以上のバイオインフォマティシャンが確保されていること

※シーケンスについては、品質の確保された業務を実施できる企業に外注

民間企業

(高性能シーケンサー)

まとめ

1. ゲノム医療実現化に向けた研究推進に最も重要な方向性に「データシェアリング」「集約化」がある。
2. 症例が希少である「難病研究」、ゲノム医療実現に個別化が不可欠である「がん研究」は、ゲノム医療実現の試金石となる領域であり、先行して推進するのに適した領域である。
3. 他の研究領域においてもゲノム医療実現に必要な研究を継続的に発展させる必要がある。
4. 研究推進のしくみの構築にあたり、大規模シーケンサーの運用者のみでなく、バリエーションの臨床的理解のできる専門家を包含して合意形成を行い、且つ文科省・厚労省・経産省のこれまでの取り組みによる成果を利活用することを通じてゲノム医療推進のための、研究開発を推進する。データシェアリングと集約化の世界の動向を踏まえ、これを可及的速やかに実行する必要がある。
5. 本協議会での結論を踏まえて各省の継続的協力をいただきつつ、AMEDが研究推進の役割を果たす必要がある

出口別ゲノム医療の現状

項目	対象者／アプローチ	実施過程	疾患例／薬剤例	実施内容	対応	遺伝子同定・本態解明	エビデンスの蓄積	診療	周知・体制
ゲノム診断	一般住民（健常者）	発症予測（健診）	例① 痛風	発症リスクの返却（浸透率：低～中）	生活指導による予防	■			
			例② 家族性乳がん 卵巣がん症候群	発症リスクの返却（浸透率：中～高）	健診の受診勧奨、 予防的切除手術	■■■■■			
			例③ 糖尿病 1	(リスク遺伝子未解明)	—	■			
	患者	診療（生殖細胞系列）	例① デュシェンヌ型筋ジストロフィー	確定診断	対症療法	■■■■■			※
			例② シトリン欠損症	確定診断が可能だが ほぼ見逃されている	食事療法	■■■■■			
			例③ 未診断疾患 2	(原因・リスク遺伝子未解明)	—	■			
診療（体細胞変異）		例① 肺がんなど	変異の有無を判定（EGFR, KRASなど）	分子標的薬の適応判断（EGFR阻害剤など）	■■■■■			※	
		例② その他大部分の変異またはがん 3	(標的変異未解明)	—	■				
ファーマコゲノミクス	患者	診療	例① 抗凝固薬（ワルファリン）	作用・副作用の予測	投薬量の決定	■■■■■			
			例② 抗てんかん薬（カルバマゼピン）	副作用の予測	投薬の回避	■■■■■			
			例③ 抗がん剤（5-FU） 4	(副作用予測の標的多型未解明)	—	■			
ゲノム創薬	患者	診療	例① 一部の肺がん	融合遺伝子の同定（EML4-ALK）	融合遺伝子を標的とした創薬（クリゾチニブ）	■■■■■			※
			例② その他大部分の変異またはがん	(標的変異未解明)	—	■			

※保険収載済

周知：学会によるガイドライン作成、情報の共有化など。
 体制：遺伝子診療部などの診療体制、また専門医、遺伝カウンセラー、
 バイオインフォマティクスの人材育成を含む。

遺伝子同定・本態解明のために必要な要素

	サンプルまたはデータの共有 (国内/国際)	全ゲノムシーケンスの必要性	レファレンスパネルの活用	オミックス解析の活用	知識データベース	その他
	バイオインフォマティクスの活用					
2 単一遺伝子疾患: 未診断疾患など	◎ 希少疾患・難病データの集積	○ エクソーム解析も有効 (制御領域の解析や構造多型の解析では◎)	◎ 変異のフィルタリング	○ 変異アノテーションに有効	◎ 変異アノテーションに有効	
3 がん(体細胞変異)	◎ 治療効果・予後情報の集積	○ エクソーム解析も有効 (制御領域の解析や構造多型の解析では◎)	○ 変異のフィルタリング	○ 変異アノテーションに有効	◎ 変異アノテーションに有効	
4 ファーマコゲノミクス	◎ 作用・副作用情報の集積	○ アレイ解析も有効 (レアバリエント解析では◎)	◎ 対照群としての利用と、インピュテーション	○ 薬剤効果と薬物代謝の定量的評価に有効。特にメタボロミクス	◎ 変異アノテーションに有効	
1 多因子疾患: 糖尿病など	◎ サンプルサイズ拡大(バイオバンク・コホート連携が重要)	○ アレイ解析も有効 (レアバリエント解析では◎)	◎ 対照群としての利用と、インピュテーション	○ 患者の層別化、変異アノテーションに有効	◎ 変異アノテーションに有効	○ 遺伝環境相互作用の解析(前向きコホートが重要) ○ 遺伝子間相互作用の解析(サンプルサイズが重要)

◎ 大部分の研究で必須となる要素 ○ 一部の研究に必要な要素