

第2グループ・コントロール ゲノムデータ整備の実行計画案の検討状況

令和元年10月23日 ゲノム医療協議会

文部科学省 研究振興局

1. 第2グループ（多因子疾患）

● 背景

- ゲノム解析について、近年諸外国の取組が急速に進展している。

【英国】

- 2018年12月、Genomics Englandが難病・がん患者を対象とした10万検体の全ゲノム解析（Whole Genome Sequencing：WGS）を完了。
- 2018年10月、英国政府がUK Biobankの健常人50万検体とNHSにおける患者50万検体のWGSの実施を発表し、さらに5年間で500万人規模への拡大を目指すとしている。
- 2019年9月、UK Biobankの50万検体のWGSについて詳細が発表された。その目的は、認知症、精神疾患、がん、心疾患を含む、一般的で慢性的な疾患（common and chronic disease）の克服とされている。

【米国】

- 2015年、Precision Medicineの実現を目指し100万人を対象とする大規模コホート研究「All of US」を開始。WGSを含む大規模なゲノム解析が計画されている。
- 諸外国に遅れつつ我が国においても、「成長戦略フォローアップ」（令和元年6月閣議決定）等において、個別化ヘルスケア基盤として重要な大規模統合コホート・バイオバンクの構築を図ることが指摘された。

● 現状

【疾患研究】

- ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業における疾患研究
 - 研究開始から5年以内に臨床研究開始を目指して進捗管理中（現状-参考1）。
 - 生活習慣病のうち、H30年度採択課題では循環器疾患、糖尿病に注力。
 - シーズの創出、人材育成の観点から、R1年度は若手研究者を支援。
- 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業他、厚労省事業

【ゲノム・データ基盤整備】

- バイオバンク・ジャパン（生活習慣病を主とする疾患バイオバンク）
- ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（疾患バイオバンク）
- ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業における基盤整備（3大バイオバンク（（東北メディカル・メガバンク、バイオバンク・ジャパン、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク））を中心とする横断検索システム、AMED供用スパコンの整備等）

ゲノム事業・先端ゲノム研究開発

【多因子疾患研究（6課題）】

開始年度	終了年度	研究開発課題名	研究代表者 (機関)	臨床応用	例	臨床研究の 開始予定
H28	R2	精神・神経疾患治療薬及びがん治療薬におけるファーマコゲノミクス研究	筵田 泰誠 (理化学研究所)	治療 (薬剤選択)	ラモトリギン誘発薬疹、レゴラフェニブ誘発肝障害、フェニトイン誘発薬疹、イリノテカン誘発副作用等、薬物の副作用と関連する遺伝因子を特定、発症リスク予測モデルを構築し、それに基づき、治療の際の薬剤選択に応用する。	R3
H28	R2	糖尿病の遺伝・環境因子の包括的解析から日本発次世代型精密医療を実現するプロジェクト	門脇 孝 (東京大学)	二次予防 (重症化・合併症予防)	糖尿病の重症化(合併症の発症)に関連する遺伝因子を見いだして、重症化予測モデルを開発し、糖尿病患者のうちハイリスク者に対して早期に治療介入や薬剤選択の最適化を可能にする。	R3
H28	R2	パーキンソン病に対する真の意味のオーダーメイド治療を目指した研究	戸田 達史 (東京大学)	治療 (医薬品の適応拡大)	パーキンソン病患者のゲノム解析より得られた感受性遺伝子群とインシリコ解析を用いた新たな手法により見出された悪性黒色腫治療薬dabrafenibが、神経細胞死抑制効果を示すことから、新たな治療法の確立を目指す。	R2
H28	R2	精神疾患のゲノム医療実現に向けた統合的研究	加藤 忠史 (理化学研究所)	治療 (新規治療薬)	精神疾患患者のゲノム解析から見出された疾患関連因子から、創薬標的分子、バイオマーカー候補分子を見出し、新規創薬として展開する。	R3
H30	R4	マルチオミクス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現	小室 一成 (東京大学)	治療(薬剤選択) 二次予防 (合併症予防・予後予測)	循環器疾患において、マルチオミクス情報による疾患層別化法を確立し、病態把握、治療法選択、予後推定を可能にする。	R5
H30	R4	精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立	柏原 直樹 (川崎医科大学)	二次予防 (重症化・合併症予防)	糖尿病性腎臓病を含む慢性腎臓病患者の遺伝解析から、透析移行を含めた予後を予測するモデルを構築し、患者に応じた早期介入、治療選択を行う。	R5

● 今後検討すべき論点：社会実装へ向けた方策

多因子疾患は、多数の遺伝的要因に加えて、生活習慣等の環境要因が関与するため、ゲノム解析の成果のみが直ちに治療につながりにくいことに留意が必要。

【疾患研究】

● 研究の出口として目指すべき方向（今後検討すべき論点-参考2）

- (A) 重症化の予測と層別化医療
- (B) 疾患感受性の高いレアバリエーションを用いたメカニズムの解明
- (C) 遺伝型に基づくリスク予測と予防
- (D) ゲノムの半分を占めるリピート配列の異常が原因となる疾患の解決

● 注力すべき疾患の考え方

- 現状、循環器疾患、糖尿病に重点をおきつつ多因子疾患研究を推進。
- これまでの研究において、糖尿病の重症化に関する遺伝子変異を同定するなどの知見（※1）が得られている。また、心血管疾患等に関して、疾患に関連する複数の遺伝子異常に基づく多遺伝子リスクスコア（Polygenic Risk Score：PRS）について報告（※2）がなされている。今後これらの研究がさらに進展すれば、治療や予防等医療への展開が期待される。
- ゲノム医科学研究は急速な進展を続けており、その変化に対応するため基礎的な研究開発の間口は広くとるべき。
- 一方、医療への実装に向けては、医療現場からのニーズを踏まえて注力すべき疾患を検討する必要があり、厚生労働省等からの提案を頂きたい。

（※1）糖尿病の重症化に関連する遺伝子変異を新たに同定（H31年2月）、パーキンソン病の発症に関与するタンパク質を新たに同定（H30年8月）

（※2）冠動脈疾患、心房細動、2型糖尿病、炎症性腸疾患、乳がん（平成30年9月）、体重と肥満（平成31年1月）等に関して成果が報告されている。文科省事業でも心血管疾患の遺伝的発症リスク予測法の開発が進行中

● 今後検討すべき論点：社会実装へ向けた方策

【ゲノム・データ基盤整備】

(A)、(C) への対応

- 生活習慣病等の発症リスクを予測・検証する前向きゲノムコホートの整備
 - 数10～100万人規模のゲノムデータ（全ゲノム、全エクソーム、又はアレイ解析）整備が必要。
※有効なPRSを得るために必要な規模として想定。
※ただし実施には、ゲノム解析費用の削減、企業の参画などの状況変化が必要。解析コストを踏まえれば、すでに3大バイオバンク等に存在するアレイ解析データを統合すること等から開始することが現実的。
 - コホート・バイオバンク連携が必要、産学連携も積極的に活用。

(B) への対応

- 多因子疾患研究における全エクソーム又は全ゲノム解析

(D) への対応

- 多因子疾患研究におけるロングリード解析の導入

その他

- 疾患研究のコントロール群の整備＜2. コントロール（健常人（一般集団））で議論＞

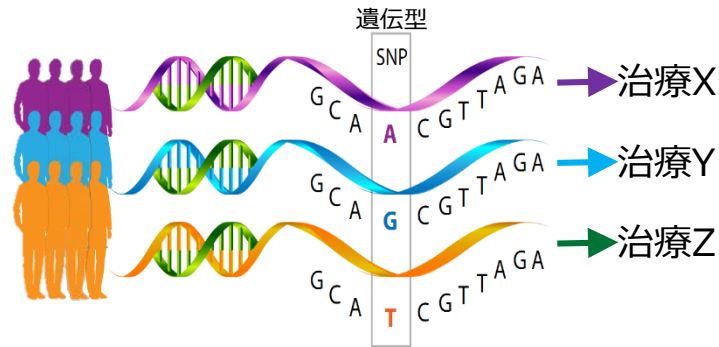
【その他】

- 基礎・応用研究、臨床研究・治験、社会実装をそれぞれ担当する事業、政策が分かれている。スムーズな社会実装のためには、基礎研究から医療現場への成果の橋渡し、医療現場から基礎研究への二ーズの共有が必要。

多因子疾患を対象としたゲノム研究の方向性

(A)重症化の予測と層別化医療

ゲノム+オミックス



検査値

【例】糖尿病重症化の遺伝因子・バイオマーカー
→ 早期治療介入により重症化予防

(B)疾患感受性の高いレアバリエントを用いたメカニズムの解明

レアバリエント



細胞や実験動物を用いた機能解明



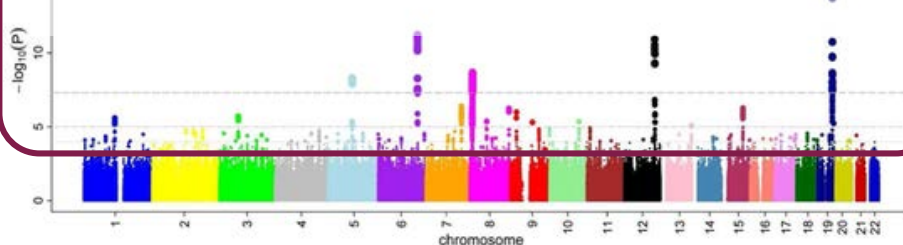
医薬品の開発



【例】パーキンソン病のレアバリエント → 悪性黒色腫の治療薬の適応拡大

(C)遺伝型に基づくリスク予測と予防

すべてのSNPを考慮に入れたPolygenic Risk Score
CNVを含むゲノム構造変異も考慮に入れた新しいリスクスコア



発症リスク自覚 → 予防

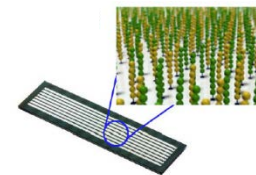
ゲノム+オミックス

【例】心血管疾患の遺伝的発症リスクが高い → 現在の健康状態や他のリスクを勘案した上での、スタチンの予防的服用等

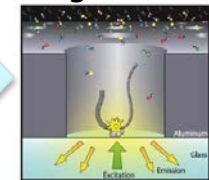
生活習慣

(D)ゲノムの半分を占めるリピート配列の異常が原因となる疾患の解決

Short read法



Long read法



8倍の高速化と低価格化

【例】家族性ミオクローヌステんかん罹患者の原因がタンDEMリピートの異常伸長であることを発見
→ ゲノム診断の高度化

2. コントロール（健常人（一般集団））

● 背景

- 英国では、2018年12月、Genomics Englandが難病・がん患者を対象とした10万検体のWGSを完了した。
- 我が国でも、がん遺伝子パネル検査への保険適用等、ゲノム医療の社会実装が始まりつつある。また、多因子疾患についても多遺伝子リスクスコア（Polygenic Risk Score：PRS）など、社会実装に向けた研究が進みつつある。
- 「成長戦略フォローアップ」（令和元年6月閣議決定）等において、疾患コホートの取組の加速強化とともに、健常人コホートとの比較解析等を行えるようにすることが指摘されている。

● 現状

【ゲノム・データ基盤整備】

- 東北メディカル・メガバンク計画
- 他厚労省事業

● 今後検討すべき論点

● 健常人（一般集団）データ整備の目的

- 難病等疾患研究のコントロール
- アレイ解析データから疑似全ゲノム解析を行うためのリファレンスパネル
- この後疾患を発症する集団（前向きコホート）＜1. 第2グループ（多因子疾患）で議論＞
- 多因子疾患におけるレアバリエーション探索のためのコントロール

● 必要な解析規模等

● a、dへの対応

- 3万人程度※の健常人（一般集団）ゲノムデータが必要。

※オッズ比5、頻度0.01%程度の遺伝子異常を検出可能な規模

※難病等疾患研究のコントロールとしては、生活習慣病患者の検体を含んでよい。

※日本人網羅性、疾患の偏りが少ないことが重要

なお、以下の事項についても、長期的な課題として検討が必要。

● bへの対応

- 日本人網羅性、疾患の偏りが少ないことが重要。コホート・バイオバンク連携において対応することが現実的。

● cへの対応＜1. 第2グループ（多因子疾患）で議論＞

- 数10～100万人規模のゲノムデータ（全ゲノム、全エクソーム、又はアレイ解析）整備が必要。

※有効なPRSを得るために必要な規模として想定。ただし実施には、ゲノム解析費用の削減、企業の参画などの状況変化が必要。解析コストを踏まえれば、すでに存在するアレイ解析データを統合する等から開始することが現実的。

● 実施体制

- リスク予測の精度向上及び集団の日本人網羅性の向上の観点から、複数のコホート・バイオバンクの連携は必須。
- 我が国最大級の健常人ゲノムコホート・複合バイオバンクである東北メディカル・メガバンク（及びその後継事業）は、最も充実した試料・情報を備え、データシェアリングを通じてゲノム・データ基盤としての役割を安定的に維持するとともに、解析基盤、解析技術、ノウハウ等を提供することによりコホート・バイオバンク連携の中心としての役割を目指す。
- 連携すべきコホート・バイオバンクの条件の検討が必要（追跡を継続している、ゲノムデータと臨床情報が紐付いたデータシェアが可能等）。
- 産学連携も積極的に活用。
- ゲノムデータ等統合の技術開発も必要。

成長戦略フォローアップ（抄）（令和元年6月21日 閣議決定）

I. Society5.0の実現

8. Society5.0実現に向けたイノベーション・エコシステムの構築

（2）新たに講ずべき具体的施策

i) 自律的なイノベーション・エコシステムの構築

② 高等教育・研究改革

ウ) 戦略的な研究開発の推進

・「バイオ戦略」（令和元年6月11日統合イノベーション戦略推進会議決定）に基づき、産業振興とデータ基盤の構築、国際拠点の形成、地域における実証・研究、バイオ製品の価値・安全性の見える化、科学的知見に基づく新たな機能性食品表示の実現、バイオベンチャーへの投資環境整備等を推進する。特に、個別化ヘルスケア基盤として重要な大規模統合コホート・バイオバンクの構築を図る。健常人コホートについては東北メディカル・メガバンク計画などを着実に推進し、国際競争力を支える基盤として十分な規模等を検証しつつ、大規模ヒトデータ統合プラットフォームの構築を目指す。また、疾患コホートについては全ゲノム解析等も取り入れてその取組を加速強化し、健常人コホートとの比較解析等を行えるようにする。

「Society 5.0時代のヘルスケア」（抄）（平成30年3月20日 一般社団法人 日本経済団体連合会）

II. アクションプラン

2. 人体の仕組みの解明

（1）コホート研究の推進

コホート研究によって日本人のライフコースデータを収集し、その解析や研究によってさまざまな疾患の遺伝的および環境的な発症要因を解明する。

個別化医療の基盤となる前向きゲノムコホート研究を行う東北メディカル・メガバンク計画等、長期的な視野に立った生命科学の発展に資する研究開発の継続性の担保および将来的な全国規模への展開が求められる。このほか、医療現場においてゲノム医療を実装する基盤となる臨床ゲノム情報統合データベース整備事業、県民のゲノムデータと医療データを連携し研究開発を進める沖縄バイオインフォメーションバンク等の取り組みも有望である。

UK Biobank leads the way in genetics research to tackle chronic diseases Sep 11, 2019

- A £200 million investment from government, industry and charity cements UK Biobank's reputation as a world-leading health resource to tackle the widest range of common and chronic diseases – including dementia, mental illness, cancer and heart disease.
- The investment provides for the whole genome sequencing of 450,000 UK Biobank participants. A Vanguard study, funded by the Medical Research Council to sequence the first 50,000 individuals, is already underway.
- The addition of the whole genome sequence data from all 500,000 participants will dramatically enhance the ability of the resource to support innovative and imaginative research. It will enhance the ability of scientists to understand how genetics combine with lifestyle and the environment in which we live to cause disease.