

主に予測・予防の確立を見据えた領域 における今後の取組方針について

(文部科学省の取組)

令和元年12月24日

文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課

目次

I. 文科省における多因子疾患に関する取組

- ・ゲノム医療推進プラットフォーム事業(先端ゲノム研究開発)

II. 文科省における健常人(一般集団)に関する取組

- ・東北メディカル・メガバンク計画

I. 文科省における多因子疾患に関する取組

- ・ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(先端ゲノム研究開発)

1. 具体的な取組

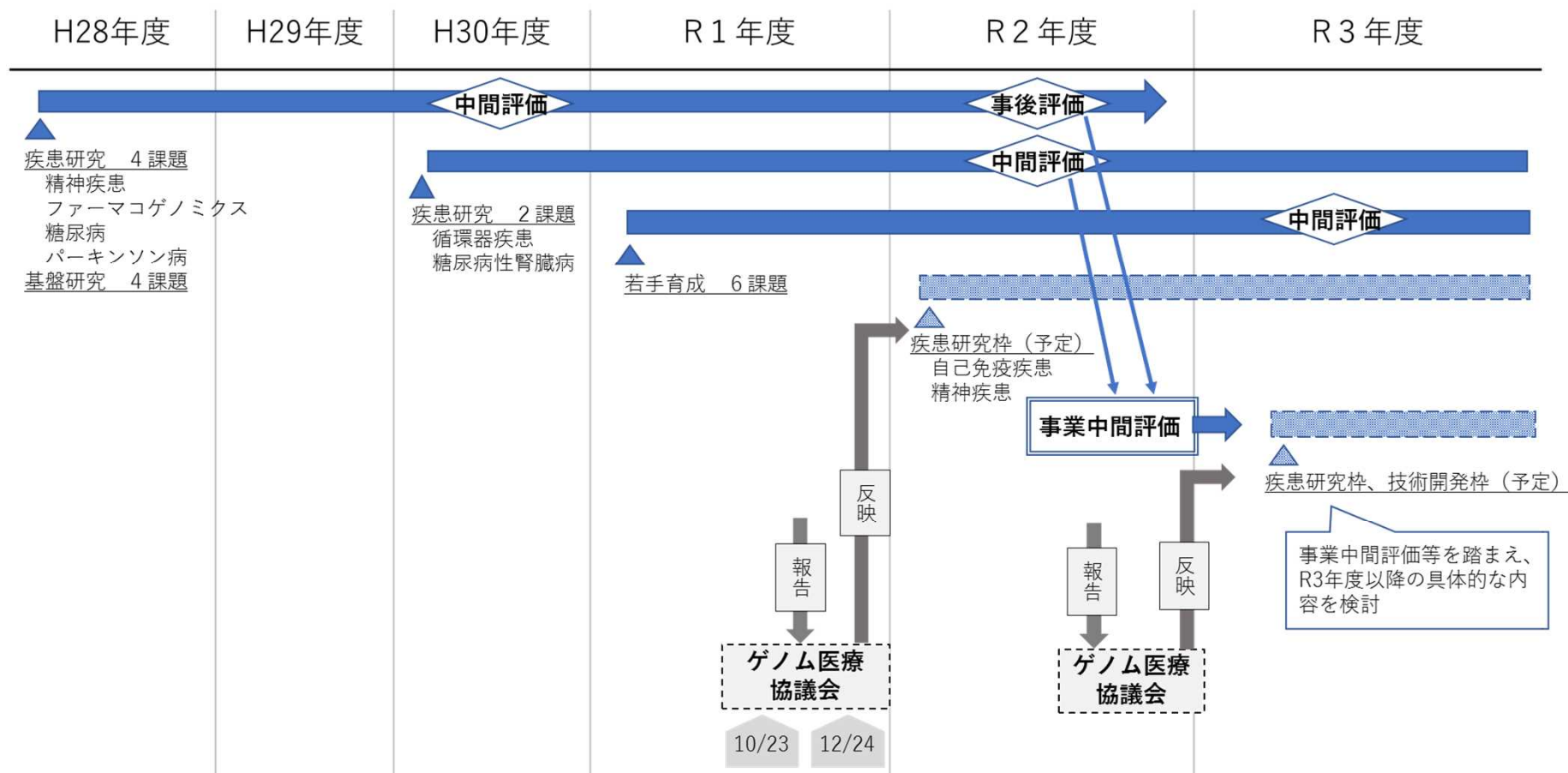
(1) 注力すべき疾患の絞り込み、多様な研究アプローチの開発

- 令和2年度以降、次の公募枠を設ける。
 - 事業進捗について、ゲノム医療協議会で適宜報告し、関係省庁からの社会実装に向けた必要なサポートを受ける。
- ① 医療現場や産業界からのニーズの観点から疾患を絞り込む「疾患研究枠」
- 健康・医療戦略室の総合調整の下、創薬への橋渡し等の観点から厚生労働省内で検討した上で、製薬協とも調整した提案（参考1-1）を踏まえ、「注力すべき疾患」を決定。
 - 令和2年度新規公募は、アンメットメディカルニーズが存在し、社会的ニーズが大きいと見込まれる「自己免疫疾患」及び「精神疾患」について公募を検討する。
- ② ビッグデータ化するゲノム情報を活用した疾患研究に資する、多様なアプローチの研究開発を推進する「技術開発枠」

(2) 既存の採択課題に関する社会実装に向けたサポート体制の構築

- ゲノム事業での支援期間後、臨床研究等の次のフェーズへスムーズに移行できるよう、個々の課題（参考1-2）をそれぞれ、適当な事業へ導出するためのサポート体制をAMEDに構築し、社会実装に向けたモデル事例を創出。

(3) 実施スケジュール



自己免疫疾患のゲノム医療実装化

対象疾患: 関節リウマチ等の自己免疫疾患

- 自己免疫疾患は、多因子遺伝要因が関わっており自己免疫疾患(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等)についてゲノムワイド解析(GWAS)による感受性遺伝子の同定が報告されている。(右図)
- GWASによって疾患感受性遺伝子が同定され、更に量的形質遺伝子座(QTL)について標的細胞の発現QTL(eQTL)データを統合することで、どの標的細胞のどのサイトカインが治療の標的になるかを予測することが可能となった。(precision medicine)

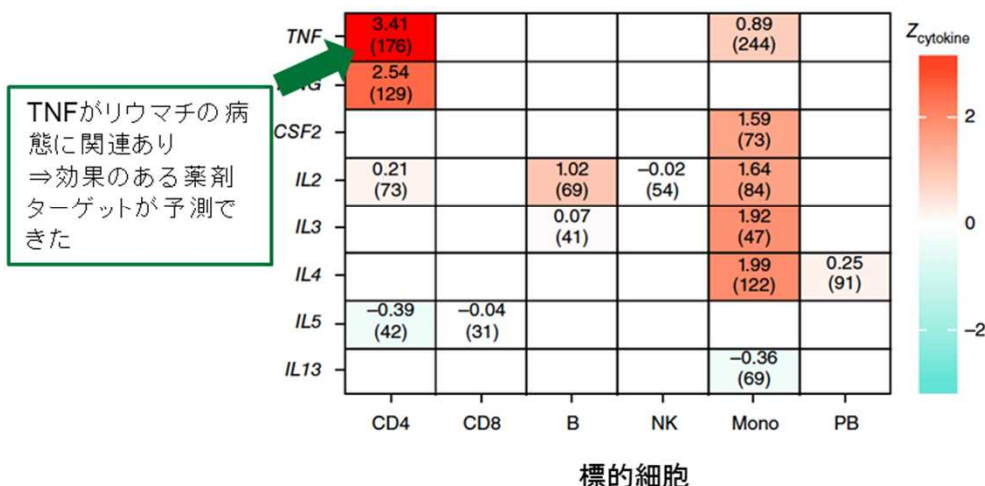
TNFRSF14-MMEL1	SPRED2	C5orf30	TPDS2	CEP57	IKZF3-CSF3
TNFRSF9	AFF3	IL3-CSF2	GRHL2	ATM	PTPN22
PADI4	ACOXL	IRF4	PVT1	CXCR5	CD226
MTF1-INPP5B	STAT4	CD83	TRAF1-CS	ETS1	TYK2
LOC339442	CFLAR-CASP8	HLA-DRB1	IL2RA	CDK2	ILF3
PTPN22	CD28	ETV7	PRKCQ	CDK4	CD40
CD2	CTLA4	NFKBIE	GATA3	SH2B3-PTPN11	IFNGR2
IL6R	PLCL2	ATG5	10p14	COG6	RCAN1
FCRL3	EOMES	TNFAIP3	ZNF438	PRKCH	RUNX1-LOC100506403
LY9-CD244	DNASE1L3-ABHD6-PXK	PPIL4	WDFY4	RAD51B	UBASH3A
FCGR2A	IL20RB	TAGAP	ARID5B	PLD4-AHNAK2	ICOSLG-AIRE
FCGR2B	CLNK	CCR6	RTKN2	RASGRP1	UBE2L3-YDJC
LOC100506023	C4orf52	JAZF1	SFTPD	LOC145837	IL2RB
PTPRC	TEC	CDK6	TRAF6-RAG1/2	TXNDC11	SYNGR1
LBH	ANXA3	IRF5	CDS	IRF8	P2RY10
REL	IL2-IL21	BLK	FADS1-FADS2-FADS3	C10BP	IRAK1
B3GNT2	ANKRD55	CCL19-CCL21	ARAP1	MED1	

関節リウマチのGWASによる感受性遺伝子領域

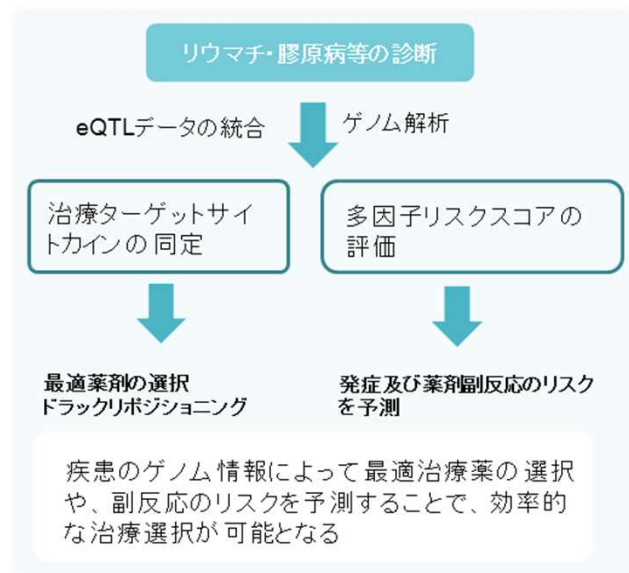
理化学研究所HPより

自己免疫疾患(リウマチ・膠原病等)のゲノム個別化医療

関節リウマチのGWASと日本人eQTLデータを統合して細胞特異的サイトカイン経路の活性化を予測する



TNFがリウマチの病態に関連あり
⇒効果のある薬剤ターゲットが予測できた



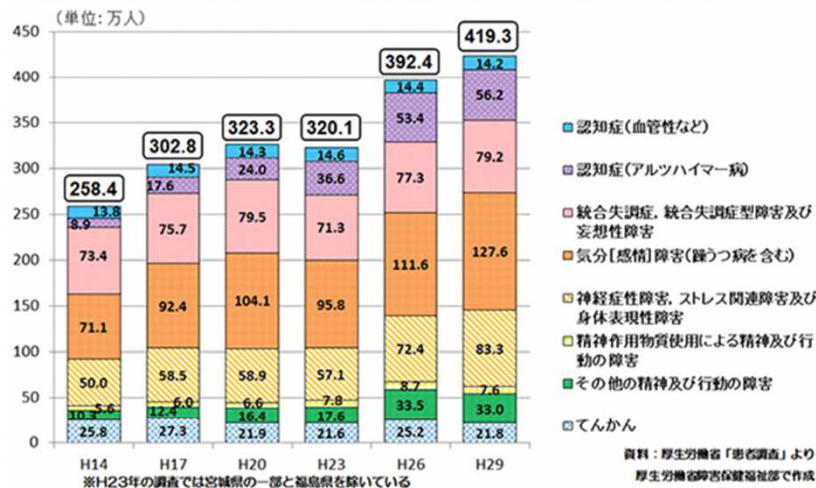
Ishigaki K et al. Nat Genet. 2017;49:1120-25.

精神疾患のゲノム医療実用化

対象疾患: 自閉スペクトラム症、統合失調症、うつ病、双極性障害などの精神疾患

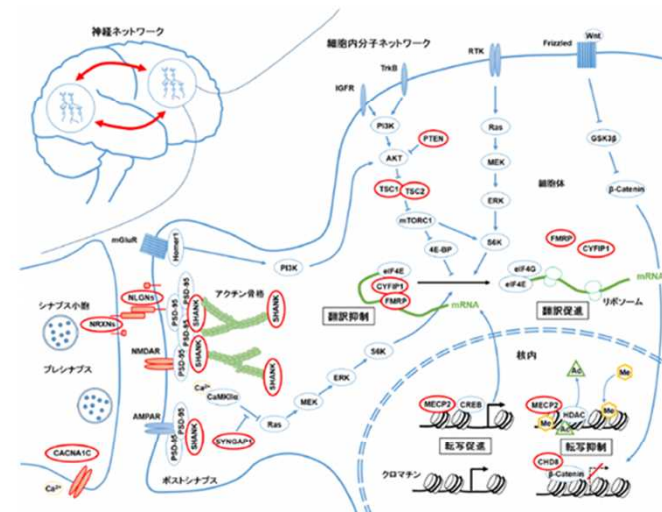
- 精神疾患の患者数は、近年大幅に増加しており、平成26年は392万人、平成29年では400万人を超え、大きな社会課題
- 例えば、自閉スペクトラム症は、自閉症やアスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害などを含む疾患概念であり、それらの区別は極めては難しい。社会的コミュニケーションや対人関係の障害、パターン化した興味や活動といった特徴をもつ神経発達症。有病率は約1%と報告されている。
- 遺伝率は90%と高く、遺伝的要因が大きいと考えられている。近年の研究の結果、疾患候補遺伝子が多数見つかったものの、詳細な疾患メカニズムの解明には至っていない。また、DNAのメチル化、クロマチンリモデリング等、エピジェネティック要因の報告も多い。
- 現在、治療薬の開発が盛んに行われているが、ほとんどが対症療法である。

精神疾患を有する総患者数の推移
(疾病別内訳)



出典: 厚労省HP (<https://www.mhlw.go.jp/kokoro/specialty/data.html>)

神経細胞における分子ネットワークとASD関連遺伝子



出典: 自閉症の分子メカニズム, 中井 信裕, 内匠 透, KaJurnal of Japanese Biochemical Society 90(4): 462-477 (2018)

精神疾患におけるゲノム医療

- ゲノム解析、オミックス解析、MRI等の画像解析や組み合わせることにより、新規創薬ターゲット及びバイオマーカーが同定され、診断法の開発や新規治療薬の開発が期待される
- 患者層別化による最適な医療の提供が可能となることが期待される

(参考 I-2) これまでのゲノム・先端ゲノム研究開発での取組



開始年度	終了年度	研究開発課題名	研究代表者 (機関)	現在までの成果	臨床応用 【想定される 臨床研究】	想定される臨床応用例	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	蒔田 泰誠 (理化学研究所)	<ul style="list-style-type: none"> ・ラモトリギン誘発薬疹関連遺伝子の同定 ・レゴラフェニブ誘発肝障害関連遺伝子の同定 ・フェニトイン誘発薬疹関連遺伝子の同定 ・イリノテカン誘発副作用関連遺伝子の同定 	治療 (薬剤選択) 【企業との共同研究による診断薬の開発、副作用リスク予測アルゴリズムに基づいた遺伝子検査の臨床的有用性の実証】	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)	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人集団の2型糖尿病に関わる新たな遺伝子領域を発見 	二次予防 (重症化・合併症予防) 【重症化予測モデルの改良と予測に基づいた予防的介入プログラムの策定、企業との共同研究による新規治療薬開発】	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)	<ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病の新規治療薬候補として悪性黒色腫治療薬dabrafenibを同定 ・パーキンソン病及び認知症関連遺伝子解析で開発したパネルがIon AmpliSeq Custom Panel Japan Community Panelとして商品化 	治療 (医薬品の適応拡大) 【企業と連携した治験の実施】	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)	<ul style="list-style-type: none"> ・双極性障害の病態において、ミトコンドリア機能障害がセロトニン神経の活動変化を引き起こすことを発見 	治療 (新規治療薬) 【企業との共同研究による新規治療薬開発】	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)	<ul style="list-style-type: none"> ・心不全・虚血性心疾患・心房細動等の罹患患者のゲノム解析、メタボローム解析等を実施中。 	治療(薬剤選択) 二次予防 (合併症予防・予後予測) 【層別化および予後予測法の臨床現場への応用、同定した遺伝要因をターゲットにした新規治療薬の開発(企業との共同研究)】	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)	<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の検体収集、臨床情報の抽出を実施中。 	二次予防 (重症化・合併症予防) 【重症化バイオマーカーに基づいた診断薬の開発(企業との共同研究)】	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

Ⅱ. 文科省における健常人(一般集団)に関する取組

- ・東北メディカル・メガバンク計画

1. 具体的な取組

(1) 基本的な考え方

- ライフステージを俯瞰して遺伝子変異・多型と疾患の発症との関連等から疾患の発症・重症化予防、診断、治療等に資する研究開発を推進し、病態解明を含めたゲノム医療、個別化医療を実現するための「ゲノム・データ基盤」として、ゲノム情報及びこれに対応する詳細な健康情報を保有する健常人（一般集団）のデータが重要。
- 健常人（一般集団）のデータ整備の目的としては以下のとおり。
 - ① 一般集団における遺伝子変異の頻度パネル
 - ② 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
 - ③ 疾患研究のコントロール
 - ④ 今後疾患を発生する集団（前向きコホート）

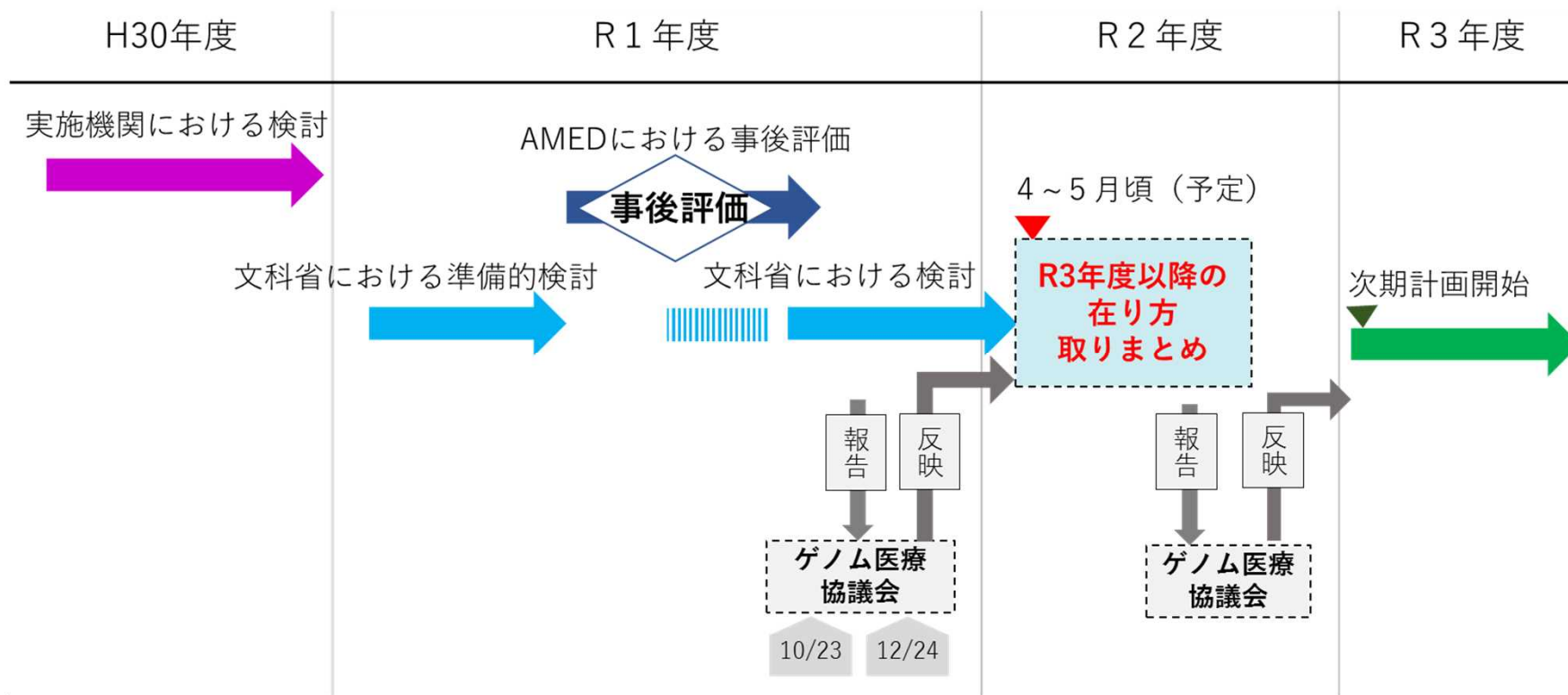
(2) 現行事業の着実な推進（R2年度の実施内容）

- 当初予定した事業期間の総仕上げとして、全参加者（15万人）の第2次詳細調査を完了するとともに、全参加者のアレイ解析・疑似全ゲノム解析を完了する。
- 令和元年度第1回調整費までに措置された8,000人分の全ゲノム解析、蓄積したオミックス解析結果等と合わせて、試料・データを全国の研究者等へ提供する。
- データ共有について、個人情報保護法等に配慮しつつ、データの利便性向上のための取組を行う。

(3) 次期計画（令和3年度以降）の在り方の検討

- これまでの検討を踏まえ（参考II-1）、令和2年1月から科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会を開催。
- 上記作業部会で、令和2年度初めまでに、以下を行う。
 - ①現行東北メディカル・メガバンク計画の事後評価
 - ②令和3年度以降の次期東北メディカル・メガバンク計画の在り方の検討

【スケジュール】



【次期計画の基本的な方向性】

- 「東北メディカル・メガバンク計画」の強みを活かし、大規模化するゲノム解析に対応するため、第1回ゲノム医療協議会で整理した健常人（一般集団）データ整備の目的に沿って、
 - ① 日本人健常人（一般集団）のリファレンスデータを提供する基盤であるとともに、
 - ② 多因子疾患研究のための前向きコホートとして、令和3年度からの10年間の事業として計画する。
- 具体的には以下の方向で検討を進める。
 - ① 我が国最大級の健常人ゲノムコホート・複合バイオバンクとして、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、基礎から臨床までの関連研究を支援・牽引する。

【論点】

- コホート調査の継続により、健常人（一般集団）の長期にわたる詳細で経時的な健康情報、生体試料を保有
- 研究基盤として求められるゲノム・オミックス解析等の実施
- 上記を統合した試料・情報の提供（現行計画の評価を踏まえた利便性の向上）
- ② 我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンクの連携の中心となり、バイオバンクが保有する試料・情報を活用した次世代医療・ヘルスケアに関するサービス提供のモデルとなるとともに、他コホートに対して、解析基盤、解析技術、バイオバンクの標準化等のノウハウ、人材を提供する。

【論点】

- アドオンコホート等外部資金等も活用しながら、次世代医療・ヘルスケアのモデル的実証、大規模コホート連携に貢献

(参考Ⅱ-1) 次期「東北メディカル・メガバンク計画」のこれまでの検討経緯



文部科学省

<平成30年度>

- 実施機関において「次期バイオバンク事業の在り方に関する合同検討委員会」を複数回開催し、令和3年度以降の事業の在り方について検討の方向性を議論
- 「東北メディカル・メガバンク計画 次期バイオバンク事業の在り方に関する合同検討委員会報告書」とりまとめ（令和元年5月10日）

<令和元年度>

- 上記報告を踏まえ、文部科学省において「東北メディカル・メガバンク計画の事後評価及び今後の在り方に関する検討会」を7月に複数回開催し、令和3年度以降の事業の在り方について検討の方向性を議論（非公開）。
- 次期東北メディカル・メガバンク計画の在り方について「中間まとめ」（令和元年8月30日）

【中間まとめで示された次期計画全体像の方向性】

- 次期事業期間（令和3年度からの10年間を予定）においては、TMM計画を、我が国最大級の健常人ゲノムコホート・複合バイオバンクとして、我が国の個別化予防等次世代医療の基盤の中心に位置付ける。
- 具体的には、以下を実現する事業として計画する。
 - ①我が国最大級の健常人ゲノムコホート・複合バイオバンクとして、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、基礎から臨床までの関連研究を支援・牽引する。
 - ②我が国の健常人ゲノムコホート・バイオバンクの連携の中心となり、バイオバンクが保有する試料・情報を活用した次世代医療・ヘルスケアに関するサービス提供のモデルとなるとともに、他コホートに対して、解析基盤、解析技術、バイオバンクの標準化等のノウハウ、人材を提供する。

- 年内に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）による事後評価実施（予定）
- これらを踏まえ、1月から「次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会」での検討開始。来年度初頭までに取りまとめ予定。

(参考Ⅱ-2)「東北メディカル・メガバンク計画」におけるこれまでの取組



文部科学省

【東北メディカル・メガバンクの強み】

- 8千人の全ゲノム、15万人の疑似全ゲノム情報を保有（来年度解析完了予定）
- ウェット・ドライの解析部門を保有
- 企業の二次利用も含めた、強力なICを取得
（基本的に、個人の特定につながる情報を除く全てのデータが分譲可能）
- 1.2万人のMRIデータを含む、追跡可能で詳細な健康情報を保有（公的データとも連携）。
- 家系情報付出生三世代コホートは世界初。胎児～学童期までの子どものデータを保有。

【これまでの公開データ等実績】

TMM計画の成果

- 4,700人の全ゲノム解析結果から構築したリファレンスパネル（4.7KJPN）（非制限公開）（R1.9）
- 公的データとも連携した、詳細な臨床データ15万人のうち、6万7千人（制限公開）（R1.7）※年度内に15万人予定
- 基準ゲノム配列JG 1（非制限公開）（H31.2）
- 1.2万人撮像済のうち、4,300人分のMRIデータ、認知機能検査等データ（制限公開）（R1.5）
※画像は今後分譲予定
- 3,500人の全ゲノム解析結果を活用し日本人に最適化されたSNPアレイ「ジャポニカアレイ」をアップグレード（R1.9）
- コホート解析データを被災自治体へ提供

共同研究等による成果

共同研究

例1
企業とのアドオン
コホートの実施
オムロン、ヤクルト等

試料・情報
の分譲

例2
疾患研究への
リファレンスデータ提供
IRUD、糖尿病研究等

自治体施策
への反映

例3
自治体施策への反映
登米市、石巻市等