

多因子疾患に関する取組の進捗について

ー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)ー

令和2年8月4日

文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課

1. 令和2年度研究課題の進捗状況



- 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）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」について公募を実施した。

公募内容：

	分野	研究開発費の規模	研究開発実施予定期間	新規採択課題予定数
1	自己免疫疾患	1課題当たり年間 上限38,000千円程度	最長5年	0～2課題程度
2	精神疾患			

採択課題：

- 採択課題：「次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬」
- 研究代表者：岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科）
- 研究期間：最長5年（令和2年7月下旬～令和7年3月）
- 研究概要：ロング・ショートリード併用WGSによる乾癬大規模ゲノム情報と臨床層別化情報を構築し、横断的オミックス解析・PRS・深層学習・トランスクリプトームワイド関連解析（TWAS）等の次世代技術の適用により、乾癬の疾患病態解明・ゲノム個別化医療実装・新規創薬を目指す。

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)

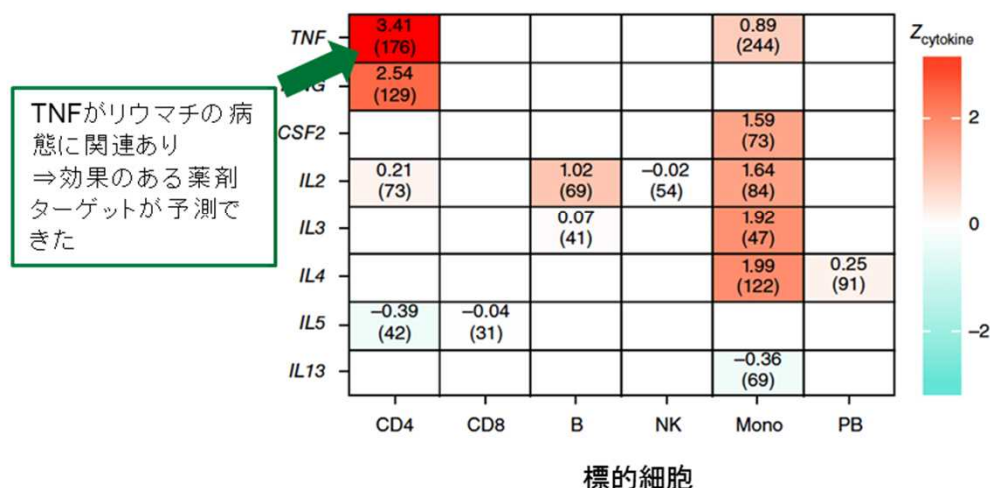
TNFRSF14-MMEL1	SPRED2	C5orf30	TPDS2	CEP57	IKZF3-CSF3
TNFRSF9	AFF3	IL3-CSF2	GRHL2	ATM	PTPN2
PADI4	ACOXL	IRF4	PVT1	CXCR5	CD226
MTF1-INPP5B	STAT4	CD83	TRAF1-C5	ETS1	TYK2
LOC339442	CFLAR-CASP8	HLA-DRB1	IL2RA	CDK2	ILF3
PTPN22	CD28	ETV7	PRKCA	CDK4	CD40
CD2	CTLA4	NFKBIE	GATA3	SH2B3-PTPN11	IFNGR2
IL6R	PLCL2	ATG5	10p14	COG6	RCAN1
FCRL3	EOMES	TNFAIP3	ZNF438	PRKCH	RUNX1-LOC100506403
LY9-CD244	DNASE1L3-ABHD6-PXK	PPIL4	WDFY4	RADS1B	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

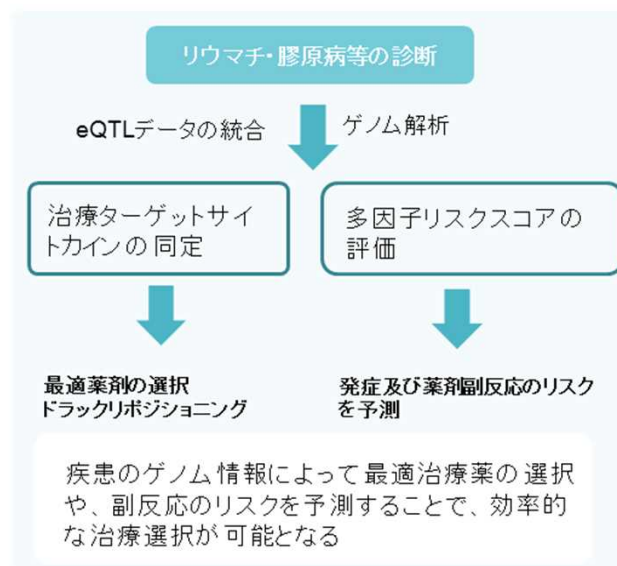
自己免疫疾患(リウマチ・膠原病等)のゲノム個別化医療

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.

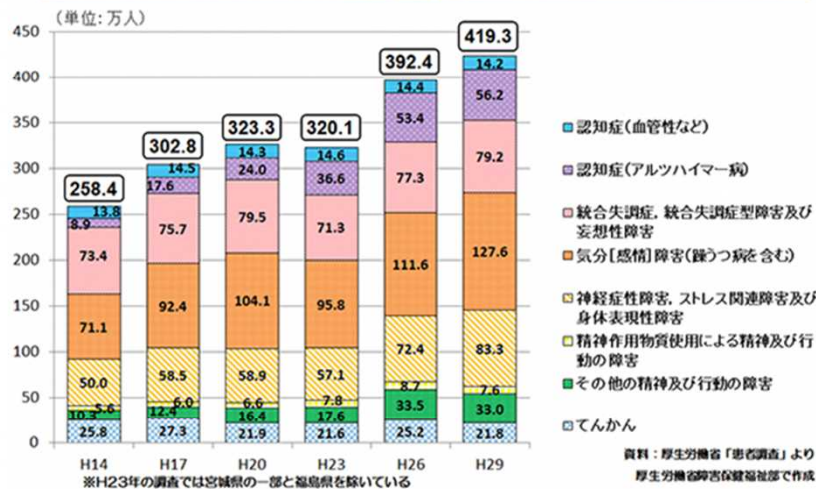


精神疾患のゲノム医療実用化

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

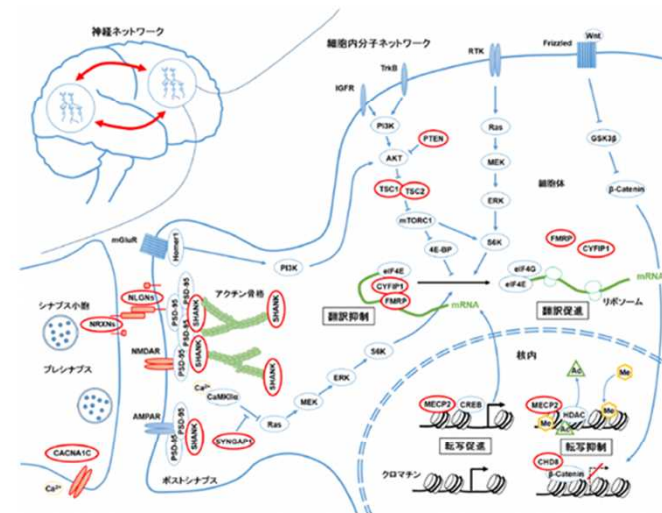
- 精神疾患の患者数は、近年大幅に増加しており、平成26年は392万人、平成29年では400万人を超え、大きな社会課題
- 例えば、自閉スペクトラム症は、自閉症やアスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害などを含む疾患概念であり、それらの区別は極めては難しい。社会的コミュニケーションや対人関係の障害、パターン化した興味や活動といった特徴をもつ神経発達症。有病率は約1%と報告されている。
- 遺伝率は90%と高く、遺伝的要因が大きいと考えられている。近年の研究の結果、疾患候補遺伝子が多数見つかったものの、詳細な疾患メカニズムの解明には至っていない。また、DNAのメチル化、クロマチンリモデリング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



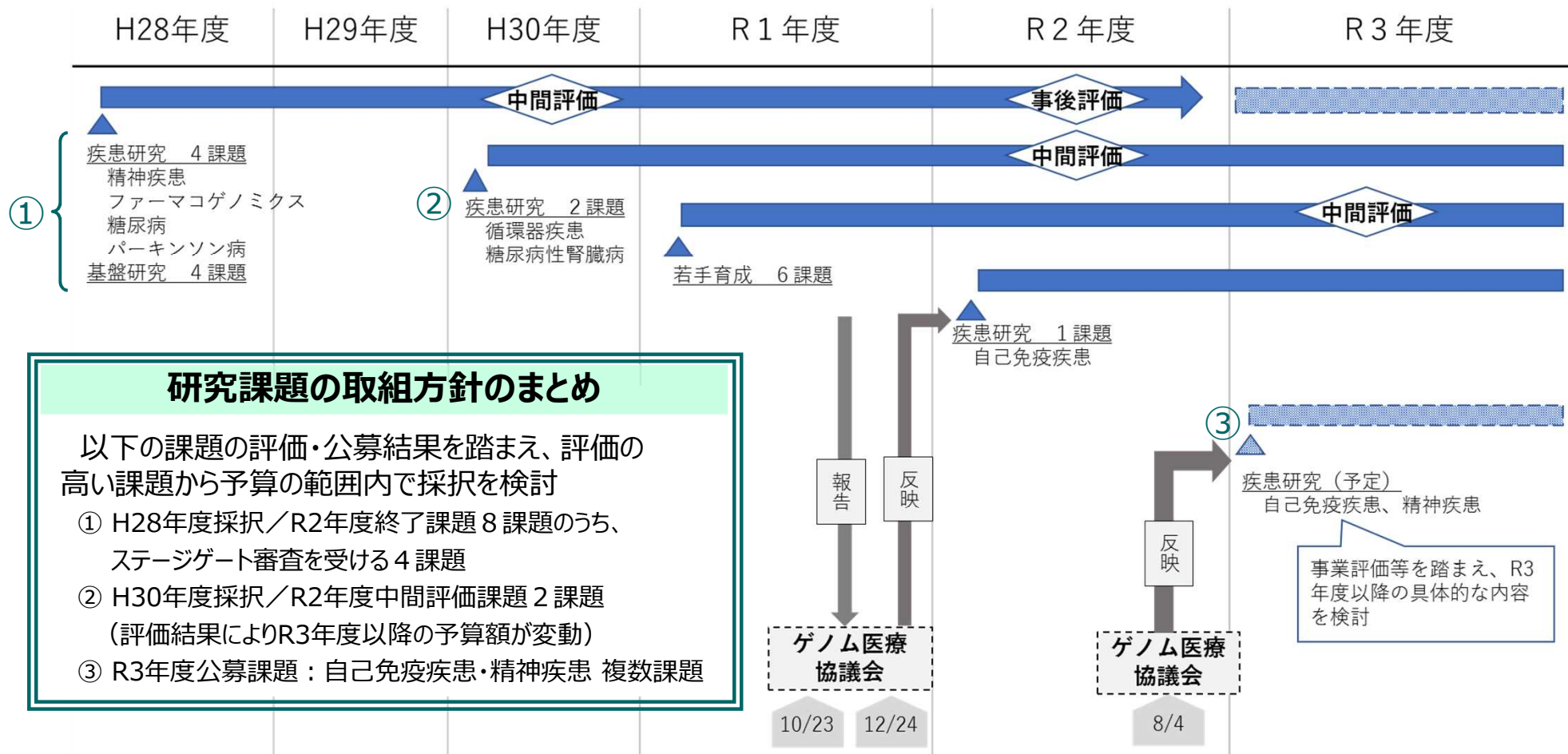
出典: 自閉症の分子メカニズム, 中井 信裕, 内匠 透, KaJurnal of Japanese Biochemical Society 90(4): 462-477 (2018)

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

2. 令和3年度研究課題の取組方針

- 先端ゲノム研究開発（GRIFIN）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。
- 令和3年度新規公募においては、ゲノム医療協議会におけるご意見、事業の事後評価・中間評価を踏まえ、具体的な内容を検討する。



【参考2】これまでの先端ゲノム研究開発(GRIFIN)での取組<疾患研究>



文部科学省

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	庭田 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 ・治療抵抗性統合失調症関連遺伝子の同定 	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 ・ミトコンドリア機能を回復させることで神経細胞死の回避に成功(パーキンソン病予防に向けた概念実証研究) 	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・心房細動等の罹患者のゲノム解析、メタボローム解析等を実施中。 ・DNA損傷応答陽性の不全心筋細胞を同定(心不全の重症度の指標を発見) ・大規模なヒト血管内皮エピゲノムデータベースの構築(国際ヒトエピゲノムコンソーシアムプロジェクトへの貢献) 	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(DKD)、慢性腎臓病(CKD)の検体収集、臨床情報の抽出を実施中。 ・CKDデータベース(J-CKD-DB)を基盤に、CKDの実態と診療実態を解明。 	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
R2	R6	次世代ゲノミクス研究による乾癬の疾患病態解明・個別化医療・創薬	岡田 随象 (大阪大学)	—	—	—	—