

ゲノム医療におけるイノベーションが期待されている

Urgent Necessity of Innovation in Genome Medicine

やまもと まさゆき
山本 雅之

東北大学大学院医学系研究科教授

【要 旨】

2007年の次世代シーケンサー（NGS）の出現により、ゲノムシーケンス解析のスピードと精度が格段に向上した。ゲノム DNA の多型情報・変異情報、さらに、オミックス解析などのゲノム科学と関連する領域の研究が急速かつ著しく進展しており、これらの成果を利用して、ゲノムやオミックス解析の成果を医療に取り入れる動きが加速している。まさに「ゲノム医療」の時代が到来している。このような進歩を受けて、これまで体質という言葉で曖昧に言い表されてきた個人ごとの遺伝要因の違いを、遺伝情報の形で取り込んだ個別化医療と個別化予防の実現に向けた取組が、世界中で急速に進みつつある。実際に、ゲノム解析を病態解明に結び付ける研究が開始されており、米国では、病院を受診する患者から幅広く同意を得て、クリニカルシーケンスを大規模に展開する試みが始まっている。ヨーロッパでは、それに加えて、健常人をリクルートしてゲノム解析とコホート研究を組み合わせたゲノムコホート研究が盛んに実施されている。

I はじめに

本稿は、ゲノム医療と個別化予防・医療の進歩と展望について述べる。

遺伝子解析技術は、過去 10 年ほどの間に革命的に進歩し、個人ごとのゲノム⁽¹⁾を短時間で網羅的に解析することが可能となっている。そのことにより、1 つの遺伝子の変化の影響が大きい単一遺伝子病に向けてだけではなく、ゲノム解析の情報を多くの人々に関係する疾患へ応用する時代を迎えている。すなわち、高血圧、がん、糖尿病、脳卒中、虚血性心疾患、慢性腎疾患のような、成人の医療に重要であり、多くの因子の影響下に発症する多因子疾患に対する遺伝子解析が医学研究のメインテーマの 1 つとなっている。

ゲノム解析⁽²⁾やオミックス（II 節参照）解析の技術革新に基づく成果を医療に取り入れる動きが加速しており、まさにゲノム医療の時代が到来したといっても過言ではない。ゲノム医療の最も簡単な定義は、個人のゲノム情報やオミックス情報を基盤にして、その個人の体質や病態に最も適した医療を行うことである。

遺伝子解析の技術革新・進歩を受けて、遺伝要因の個人ごとの違いを考慮した個別化医

* 本稿におけるインターネット情報の最終アクセス日は、2016 年 2 月 10 日である。

- (1) 生物種の DNA の塩基配列の全体をゲノム（genome）という。
- (2) ゲノムの配列を読み取ることをゲノム解析、ゲノム解析を行う装置のことをゲノムシーケンサーという（略して単にシーケンサーということも多い）。

療 (personalized medicine) と個別化予防 (personalized health care: PHC) の実現に向けた取組が、世界中で急速に進みつつある。これらは、ゲノム医療と車の両輪となる考え方である。ゲノム情報を明らかにし、個人の遺伝的背景を考慮した上での予防を行おうという試みが個別化予防であり、先制医療 (pre-emptive medicine) という言葉もほぼ同義で使われる。一方、一旦発病してしまった場合に、病態の分子レベルでの分析、遺伝的背景に応じた治療薬・治療法の選択を行うのが個別化医療である。これらは次世代医療の中核をなすものである。その基盤を構築するためには、大規模ゲノムコホート研究が必須であり、また、そのためには、生体試料を系統的、合理的に収集、蓄積しておくバイオバンクの設置が必須である。

なお、ゲノム解析を多因子疾患に応用しようとする際には、遺伝子変異とそれらの疾患を関連づけるエビデンスが圧倒的に不足していることに留意する必要がある。既にウェブから申し込み、唾液を送ると、遺伝子解析の結果と遺伝的リスクを知らせてくる Direct to Consumer (DTC) 遺伝解析ビジネスが始まっている。しかし、これまでのところ疾患発症に関わる遺伝的リスクの評価は、症例対照 (case control) 研究⁽³⁾から得られたものがほとんどであり、多因子疾患発症の評価に重要な生活習慣や環境要因がほとんど考慮されていないデータに基づく結果しか存在していないことを認識する必要がある。

II ゲノムとオミックス解析技術の発展

「第III部9章 ゲノム医療」の項でも触れているように、ヒトゲノムプロジェクトによって、2000年にヒトゲノム配列の解読が終了し、2003年に完成版が公開された。この事業は、1人の全ゲノム遺伝子を解読して生命の設計図に迫る成果をあげたものであり、疾患の病因解明などに発展をもたらし、新しい学術領域を切り拓くものであった。我が国も、本事業に貢献したことは誇るべきことである。

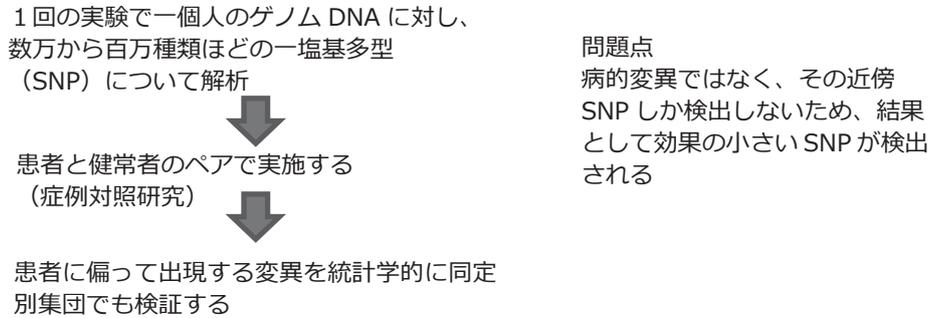
ところで、ヒトゲノムは約30億の塩基対⁽⁴⁾からなる。ヒトゲノムプロジェクトの後、ヒトの一塩基多型⁽⁵⁾ (single nucleotide polymorphism, 以下 SNP と略記。スニップという) を一度に数万個から数百万個ほど調べることができるようマイクロアレイ⁽⁶⁾を用いた遺伝子解析技術の進歩があり、それに基づいて、遺伝子解析の中心的手法としてゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) が広く世界中で実施されてきた (図1)。

実際に、多くのマイクロアレイ技術を基盤とした GWAS 解析が症例対照研究 (患者コホート研究) として実施され、その成果が数多く報告されている。本解析研究は世界中で広く実施されたので、これまでに多くのデータが蓄積している⁽⁷⁾。なお、症例対照研究は、

-
- (3) 分析疫学における手法の1つ。疾病に罹患した集団を対象に曝露要因を観察調査し、次に、その対照として罹患していない集団についても同様に特定の要因への曝露状況を調査する。
 - (4) 核酸の構成成分であるプリン塩基とピリミジン塩基の間で水素結合により作られる対。DNAの二重らせん構造ではアデニン (A) とチミン (T)、グアニン (G) とシトシン (C) の間で塩基対が形成されている。
 - (5) DNAの塩基配列のうち、多くの部分は1つの生物種で共通であるが、個体によって配列が相違している箇所がある。この現象を遺伝子多型といい、1つの塩基が相違しているものを一塩基多型という。
 - (6) ガラス、プラスチックの基板上に DNA やたんぱく質などの分子や断片を多数配置したもの。DNA配列の相補性を利用して SNP 等を検出する場合は DNA マイクロアレイ、DNA チップともいう。
 - (7) Welter D. et al., "The NHGRI GWAS Catalog: A Curated Resource of SNP," *Nucleic Acids Research* 42(database issue), 2014 Jan 1, pp.1001-1006.

症例群と対照群を設定し、その間で SNP などの遺伝子多様性のアレル頻度⁽⁸⁾の差が有意に異なっているかを検討する手法であり、患者コホート研究と呼ばれることもある（VI節参照）。

図1 ゲノムワイド関連解析（GWAS）手法の流れと問題点



(出典) 筆者作成

図2 オミックス解析の階層構造

ゲノムDNA : GENOME	オミックス解析とは、ゲノムから形質までの遺伝情報の流れの各階層について網羅的に測定する技術の総称 各階層の呼称の末尾がOMEとなることからOMICS（オミックス）と呼ばれる 各階層において、最先端の解析技術革新がもたらされている
RNA : TRANSCRIPTOME	
タンパク質 : PROTEOME	
代謝物 : METABOLOME	
形質 : PHENOME	
エピゲノム : EPIGENOME	

(注) 図中の左列のゲノム、RNA、タンパク質、代謝物、形質、エピゲノムが細胞内の各階層を表す。

(出典) 筆者作成

その後、次世代シーケンサー⁽⁹⁾ (NGS) の出現により、全ゲノム解析のスピードと精度の飛躍的な向上が実現し、マイクロアレイ技術に加えてシーケンス情報を用いる解析が主流となってきた。また、遺伝子のコーディング領域⁽¹⁰⁾だけではなく、非コーディング領域にも重要な制御機能が存在することが明らかになり、この面からも全ゲノム解析の重要性が認識されている⁽¹¹⁾。現在では、例えば、東北メディカル・メガバンク機構の基盤設備を用いれば、1,000 人の全ゲノム情報を高精度に半年で決めることができる⁽¹²⁾。さらに最

(8) ある集団における各々の対立遺伝子の相対頻度。

(9) DNA の塩基配列の読み取りを並列で行うことにより高速化したシーケンサーのこと。

(10) DNA の塩基配列のうち、遺伝子に対応した部分をコーディング領域、それ以外を非コーディング領域という。

(11) The ENCODE Project Consortium, “An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome,” *Nature*, 489, 6 September 2012, pp.57-74.

(12) Nagasaki M. et al., “Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese Individuals,”

近、米国 Illumina 社が配列読み取り性能の高い HiSeq X シリーズのシーケンシステムを発表したので、本格的にコストダウンした全ゲノムシーケン解析が可能となっている。

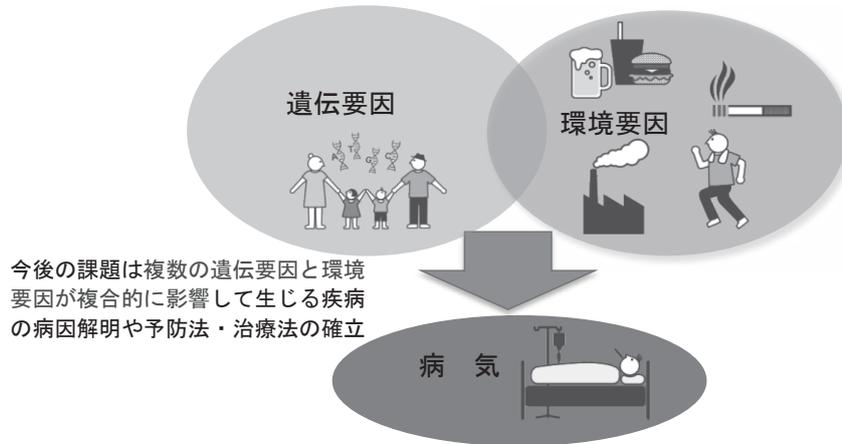
ゲノム DNA の多型情報・変異情報に加えて、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、表現形解析、さらに、エピゲノム⁽¹³⁾ (epigenome) 変化などのゲノム科学と関連領域の研究が急速かつ著しく進展している (図 2)。これらの、ゲノムから形質 (生物の構造や機能など表面的に現れる性質) までの遺伝情報の流れの各階層について網羅的に測定する技術は、各階層の呼称の末尾が OME となることから総称して OMICS (オミックス) と呼ばれている。これらの各階層において、解析に次々と最先端の技術革新がもたらされていることは注目に値する。

III ゲノム医療の実現と発展

1 ゲノム医療とその動向

個人の設計図は遺伝子であり、私たちは遺伝子の発現様式を変化させて、環境変化に対応して生存している。生活習慣病など私たちのまわりでよく見る病気は、複数の遺伝要因と環境要因が複合し、関連して起きる多因子疾患であり、今後は、遺伝要因と環境要因の相互作用解析により、その病因の解明や予防法・治療法の確立を図ることが期待される (図 3)。

図 3 複数の遺伝要因と環境要因が複合的に影響する病態の解明の重要性



(出典) 各種資料を基に筆者作成

ゲノム医療を簡単に定義すると、それは個人のゲノム情報やオミックス情報をもとにして、その個人の体質や病態に最も適した医療や予防を行うことである。ゲノム情報やオミックス情報など、種々の解析情報を用いて診断を行い、有効な治療法、予防法、発症リスク予測を提供する試みである。

実際に、ゲノム解析を病態解明に結び付ける研究が開始されている。世界的に、病因特

Nature Communications, 6: 8018, 21 August 2015.

(13) DNA 配列以外の現象によって形態や機能が変化する現象を研究する学問をエピジェネティクスという。また、エピジェネティクスをひきおこすものの総体をエピゲノムという。主要な機構として、DNA の塩基にメチル基が結合する DNA メチル化や DNA と結合して構造を安定化させるタンパク質ヒストンの化学的修飾による遺伝子の発現の制御がある。

定が困難な疾患の診断の目的や、がん患者の治療方針の決定の目的で、クリニカルシーケンス⁽¹⁴⁾の導入が始まっている。我が国でも、がん患者のがん関連遺伝子変異を網羅的に解析することによって、その患者さんに最適な抗がん薬を調べる「がんクリニカルシーケンス検査」を2015年4月から京都大学医学部附属病院が開始している⁽¹⁵⁾。また、東京大学の新領域研究科メディカル情報生命専攻にはクリニカルシーケンス分野が開設されて、本領域への本格的な取組が開始されている。一方、米国では、病院を受診する患者から幅広く同意を得て、大規模に全ゲノム解析を展開する試みが始まっている。また、英国では希少疾患患者とその家族、及びがん、感染症患者に特化して、ゲノム配列を解読することを目的としたThe 100,000 Genomes Project が開始されている（第III部9章参照）。

2 日本の状況—ゲノム医療実現推進協議会の中間とりまとめ—

我が国では、2015年に内閣に設置されている健康・医療戦略推進本部により置かれた健康・医療戦略推進会議の下に、ゲノム医療を実現するための取組を関係府省・関係機関が連携して推進するため、「ゲノム医療実現推進協議会」が設置され、その方針が「中間とりまとめ」の形で示されている⁽¹⁶⁾。同とりまとめでは、現状認識とゲノム情報の実利用に向けた課題の抽出に続いて、喫緊に求められている4つの取組が示されている。それらは大要、1) 信頼性と質の確保されたゲノム・オミックス解析試料・情報の獲得と管理の方策の確立、2) ゲノム医療に対する社会の理解と協力を得る方策の確立、3) ゲノム医療研究の推進及び臨床現場・研究・産業界の協働・連携体制の確立、4) 人材育成及び医療従事者への教育強化、としてまとめられている（図4）。

さて、この中間とりまとめにおいて、求められている取組項目の中に、特に「対象疾患に関する戦略的な設定が求められている」として、2つのグループ設定がなされていることが注目される（図4左上の対象疾患第1グループ、第2グループ）。

まず、第1グループとしてゲノム情報等と疾患との関連に関して、エビデンスが比較的蓄積されており、医療への実利用が近い疾患・領域、すなわち、単一遺伝子疾患と生殖細胞系列由来DNA等に存在する多型・変異等が疾患の発症に強い影響を与える希少疾患・難病、認知症が重要なターゲットとして設定されている。また、体細胞変異が疾患の発症と関与しているがんや、感染症、薬剤の副作用の回避や薬効予測のためのファーマコゲノミクス⁽¹⁷⁾、未診断疾患等についてゲノム研究を促進すべきであることも提唱されている。

特に、希少疾患・難病や未診断疾患等は、患者数が少ないことを踏まえ、臨床医から研究者までがオールジャパン体制でゲノム研究を推進する必要があることから、この構想に基づき、新しく未診断疾患イニシアティブ（IRUD）プロジェクト⁽¹⁸⁾が立ち上がっている（第III部9章小崎教授コラムを参照）。

(14) 診断や病態解明のためにゲノムシーケンサーでゲノム情報を網羅的に解析すること。

(15) 「「がんクリニカルシーケンス検査」の開始について」2015.3.9. 京都大学ウェブサイト <http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/events_news/department/hospital/news/2014/150309_1.html>; 「OncoPrime」京都大学医学部附属病院ウェブサイト <<http://oncoprime.cancer.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>>

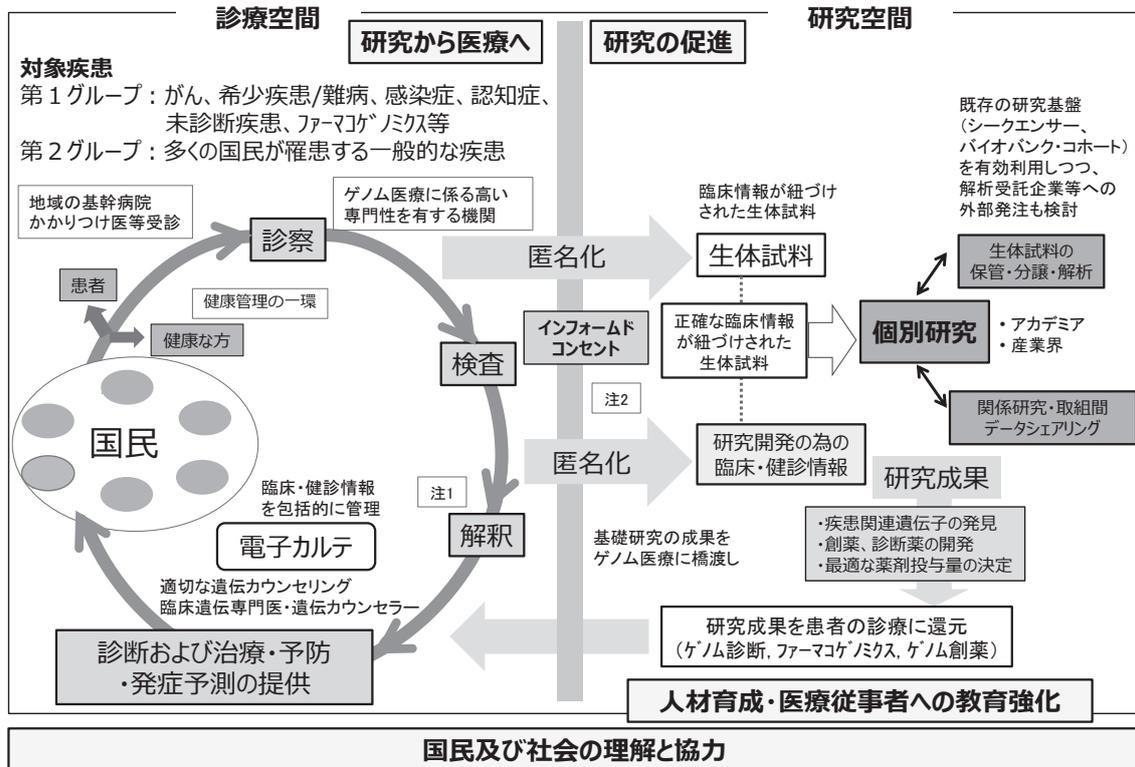
(16) 「ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ」2015.7. 首相官邸ウェブサイト <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf>

(17) ゲノム情報に基づいた創薬研究のことを指す。Pharmacology（薬理学）と Genomics（ゲノム学）の造語で薬理ゲノム学などと訳される。

(18) 日本医療研究開発機構（AMED）「IRUD（未診断疾患イニシアティブ）について」2015.7.22. <<http://www.amed.go.jp/content/files/jp/release/20150730.pdf>>

第2グループとして糖尿病、循環器疾患等、多くの国民が罹患する一般的な疾患への対応にゲノム情報等を応用するために、前向きの健常人ゲノムコホートや疾患ゲノムコホートの研究を引き続き推進し、疾患予防や治療の最適化に向け、ゲノム情報等を用いた発症予測法等を確立するとともに、遺伝要因や環境要因（ライフスタイル・行動等）による個人ごとの違いを考慮した医療（個別化予防・個別化医療）の実現に向け、研究を推進していくことの重要性が提言されている。これらの疾患は、研究成果を医療に応用するまでに長い時間を要するものであるが、大きな発展の可能性を秘めているため、早期から戦略的な取組を行う必要があることが指摘されている。

図4 ゲノム医療実現に向けた診療・研究体制の概念図



(注1) 多診療領域にわたる臨床遺伝専門医チーム・研究者らが結集して行う各種オミックス情報の臨床的な解釈(系統だったアノテーション)、日本人健常者の多様性や疾患関連の変異に関する各種知見及びデータベース等を利用する。
 (注2) 生体試料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が必要。
 (出典)「ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ」2015.7, p.27. 首相官邸ウェブサイト <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf>を基に筆者作成。

また、本稿でも後段で言及するが、医療での実利用に資するさらなるエビデンス作りに向けた疾患関連遺伝子探索とその意義づけ、個別化予防 (PHC) のための疾患リスク予測法等の確立の重要性が指摘されている。この目的で、疾患関連遺伝子のさらなる同定のために必要な対照 (レファレンス) として、日本人の標準ゲノムレファレンスパネル⁽¹⁹⁾の開発・充実が重要となることがこの「中間とりまとめ」では提唱されている。これらの方策は、

(19) 大規模な人数のゲノム解読を行った結果を統合し、多型などの頻度情報をまとめたもの。

まさに今後の我が国ゲノム医療の発展の方向性を指し示すものであり、この方策の実現のために臨床・研究・産業界の協働・連携が重要である。

上述の高い解析能力を持つ次世代シーケンサーの普及が、これらの試みの基盤を支えており、病院における病歴や従来からの検査情報と合わせて、全ゲノム解析データの利用が重要な臨床医療情報となることが広く認識されつつある。一方、これらのゲノム解析は、次世代シーケンサーに加えて、スーパーコンピューターや高速・大容量データ通信など、総合的なプラットフォームを必要とするので、まさにインフラ整備から取り組むべき課題である。

ところで、ヨーロッパでは、患者を対象としたクリニカルシーケンス解析に加えて、一般住民（病院でリクルートしないという意味で「健常人」と呼ぶ）を対象としてゲノム解析とコホート研究を組み合わせたゲノムコホート研究が盛んである。この場合、コホート（cohort: 統計因子を共有する集団）とは健康追跡調査の対象のことを意味する。また、「コホート研究」とは、現在は元気な多くの方々に協力頂き、長く見守ることで疾患発症と環境要因の関連を解き明かす研究である。例えば、塩辛いものを食べることと高血圧症発症との関係などは、コホート調査の成果である。一方、コホート調査に「遺伝子解析」を組み合わせることで大きな成果が期待されることも理解されつつあり、実際にコホート調査にゲノム解析を取り入れた「ゲノムコホート研究」が世界中で進行している。

複数の遺伝要因と環境要因が影響して引き起こす多因子疾患の病因解明や予防法・治療法の確立にはゲノムコホート調査とバイオバンク構築が必須であり、ゲノムコホート研究は、次世代医療の中心である個人の体質（遺伝要因）に合わせた個別化予防（PHC）確立の鍵となる。

米国でも、この点が理解され始めており、オバマ大統領は2015年に、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを考慮した予防や治療法を確立する精密医療イニシアティブ（Precision Medicine Initiative）の開始を発表した。本イニシアティブにおいては、100万人又はそれ以上のボランティアからなる全米研究コホートを創設する予定である⁽²⁰⁾（詳しくは第Ⅲ部9章を参照）。

IV 個別化医療と個別化予防

これまで、同じような生活をしていても病気にかかる人とかからない人がいること、同じ病気に対して薬が効く人と効かない人がいることなどは、体質といった曖昧な言葉で説明されてきた経緯がある。しかし、ゲノム配列変異が体質や環境ストレス応答の個人差を生み出すことが容易に理解されるようになってきている。遺伝子—環境—病気の関係の関係を明らかにする目的で、世界各国でゲノムコホートと、それを基盤とするバイオバンクを構築しようとするプロジェクトが始められている。全ゲノム解析情報のような大規模データを読み解き、関連情報と合わせて解析することは、きわめて最先端の医学・生命科学研究であるとともに、次世代の医療を創り、人々の健康に対して貢献し、さらに、創薬を始めとする産業の基盤になるものと期待されている。

(20) “The Precision Medicine Initiative Cohort Program: Building a Research Foundation for 21st Century Medicine,” September 17, 2015. National Institutes of Health Website <<http://acd.od.nih.gov/reports/DRAFT-PMI-WG-Report-9-11-2015-508.pdf>>

個別化医療は遺伝子検査・診断を通して、一人ひとりに適した医療を実施することを目指すものであり、これまで全ての人に効く薬や治療法を目指していた医療から、個人に合った医療へとパラダイム転換するものである。このことの顕著な具体例として、ゲノムデータと血漿オミックスデータに基づく定量的な生活指導の例が 2012 年に報告されている⁽²¹⁾。すなわち、被験者は自身のゲノム解析により 2 型糖尿病発病に関わる遺伝子変異の存在を確認したので、生活習慣を改善しながら、オミックス解析で糖尿病のバイオマーカーを精密にモニタリングした。その結果、糖尿病の顕著な回復が見られたことを報告している。また、病的変異のある遺伝子の機能に基づいた治療戦略の立案・実施も個別化医療の有力な具体例である。実際に、肺がんの治療ではゲノム情報に応じて薬を選ぶことができるようになってきていること⁽²²⁾、また、遺伝性疾患の中には異常のある遺伝子をターゲットにした薬が開発されているものもある。さらに、創薬研究とともに、コンパニオン診断薬⁽²³⁾の開発を並行して行うことが、個別化医療の推進につながることも、また、ゲノム情報等の医療現場での実利用にむけて重要な要素となることも指摘されている。

一方、個別化予防 (PHC) は、先制医療とよく似た概念であるが⁽²⁴⁾、健康なときから健康診断と遺伝因子・環境因子の調査を通して、将来かかる疾病リスクを予測し、生活習慣の改善に心を配ることなど、ライフスタイルの改善等の環境因子の面からの取組を通して、疾患発症を予防しようとする試みである。

個別化予防 (PHC) を実現するためには、病気にかかる可能性 (リスク) の予測が決定的に重要であるが、現時点では有力なリスク予測の方式は残念ながら存在しない。この原因の一端は、次節に述べるように、これまでの解析手法に限界があったこと、また、ゲノムコホートを用いた検証研究が十分に実施できていなかったことに起因する。例えば、前述したように、マイクロアレイ法によりゲノム全体をほぼカバーするような 50 万個以上の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型を決定し、ゲノム情報と疾患との関連について統計的に GWAS 解析がなされている。その結果、いくつかの多因子疾患においては、その発症と関連する遺伝子の同定がなされたが、それらの遺伝子一つひとつの疾患発症への貢献 (エフェクトサイズ) は概して小さく、疾患発症と遺伝子変異の関連性の指標であるオッズ比⁽²⁵⁾は 2 以下のものがほとんどであった。したがって、次節で詳述するように、同定された遺伝子変異を疾患の発症原因と確定することは難しかった。このことの原因の 1 つとして、これまでの GWAS 解析には MAF (minor allele frequency)⁽²⁶⁾が 5%以上の、頻度の高い多型 (common variants) しか利用できなかった事情がある。すなわち、頻度の高い多型だけで頻度の高い疾患 (common diseases) の病因を説明するのには限界があることが理解された。真の病因となる遺伝子変異は頻度 5%以下の希少変異 (rare variants) の方に存在する可能性が高い。したがって、今後は、精度の高い全ゲノム解析を実施して、それに由来する希少変異を同定

(21) Rui Chen et al., "Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes," *Cell*, vol.148 Issue 6, 16 March 2012, pp.1293-1307.

(22) M. Soda et al., "Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer," *Nature*, 448, 2 August 2007, pp.561-566.

(23) ある医薬品の特定の患者への有効性や安全性などを事前に見極め、診断を行うための医薬品のこと。

(24) 「座談会 先制医療「集団の予防」から「個の予防」へ」『週刊医学界新聞』第 3155 号, 2015.12.21.

(25) 疾患発症率の当該遺伝子変異を持つ人と持たない人の比。比が大きいほど遺伝子変異の疾患発症への寄与が大きい。通常の多因子疾患では低いオッズ比しか期待されず 1.5 を越えると比較的強い因子といえる。

(26) 頻度の低い対立遺伝子の集団頻度の違いを表す指標。

すること、また、それらを含めた関連解析を実施して、疾患発症への寄与度の高い原因遺伝子を同定し、その成果に基づいて、疾患に罹患するリスクを検証する必要がある。

さらに、多因子疾患における遺伝子変異の貢献を明らかにするためには、同定された変異をゲノムコホートの中で検証していくことが必須である。ゲノムコホート調査は、疾患発症前の健常者集団のゲノム情報をあらかじめ登録し、その後どのような疾患を発症したか、どのような治療を受けてどのような結果が得られたか、何年もかけて帰結を探る前向き調査⁽²⁷⁾である。ある遺伝子変異を持った人が想定している疾患に罹患するか否かを検証することができるので、前節で述べたようなゲノム解析手法で同定される遺伝子変異の真のリスクを予測するために必須である。

このように、個別化医療と個別化予防（PHC）の実現は、高齢化社会を迎える我が国の新しい国家目標になる。一方、この目的でのインフラの整備、すなわち、基礎研究基盤、特にゲノムコホート研究とそれに由来するバイオバンクの強化、さらに、ゲノム情報の適正な活用促進基盤の整備などが重要である。さらに、バイオバンクに登録されている情報の効率的な利用を可能とする医療情報のハイウェイ⁽²⁸⁾を形成するために、地域共有型電子カルテ網の整備と医療情報表記の共通化なども重要である。これらを通して、より健康で豊かな生活を実現し、健康・医療戦略⁽²⁹⁾で示された「健康長寿の国」を作ることが私たちの社会の1つの目標となるものと思われる。

V 遺伝子変異と疾患をつなぐエビデンスが圧倒的に不足している

ゲノム医療の実現のためには、疾患の遺伝性リスクに寄与する候補遺伝子を同定する必要がある。また、同定された疾患関連遺伝子が真に疾患の原因になっているのか否かの検証が重要である。さらに、その遺伝子変異の浸透率⁽³⁰⁾や生活習慣との関係の解明も重要である。しかしながら、現状ではこのような解析は非常に遅れており、ゲノム解析が進んでも、遺伝子変異と疾患をつなぐエビデンスが圧倒的に不足しているので、ゲノム医療の発展に直結しないおそれがある。このように遺伝性が高い疾患にもかかわらず原因遺伝子が見つからない事象、また、見つけた遺伝子の変異では病因を説明できない事象を、一般的に「失われた遺伝率（missing heritability）」と呼んでいる⁽³¹⁾。

疾患の遺伝性リスクに貢献する遺伝子変異を同定して、失われた遺伝率を克服する目的では、全ゲノム解析に由来する希少変異データを従来のマイクロアレイ解析と組み合わせる必要がある。また、高精度の全ゲノムレファレンスパネルを用いて、マイクロアレイデ

(27) 研究開始時からデータを蓄積していくことにより知見を得るコホート調査のことを前向きのコホート調査という。

(28) 社会情報基盤を整備して巨大な医療情報を起点とした情報サークルを形成する仕組み。医療情報を集積し医療ビッグデータとして活用することで地域医療連携と最先端研究のベースを作ることを目的とする。

(29) 「「健康長寿社会」の実現を目指す！健康・医療戦略」『あしたの暮らしをわかりやすく—政府広報オンライン—』2014.9.3. 内閣府大臣官房政府広報室ウェブサイト <<http://www.gov-online.go.jp/useful/article/201408/2.html>>

(30) ある遺伝子変異がある場合に、実際に疾患を発症する割合のこと。

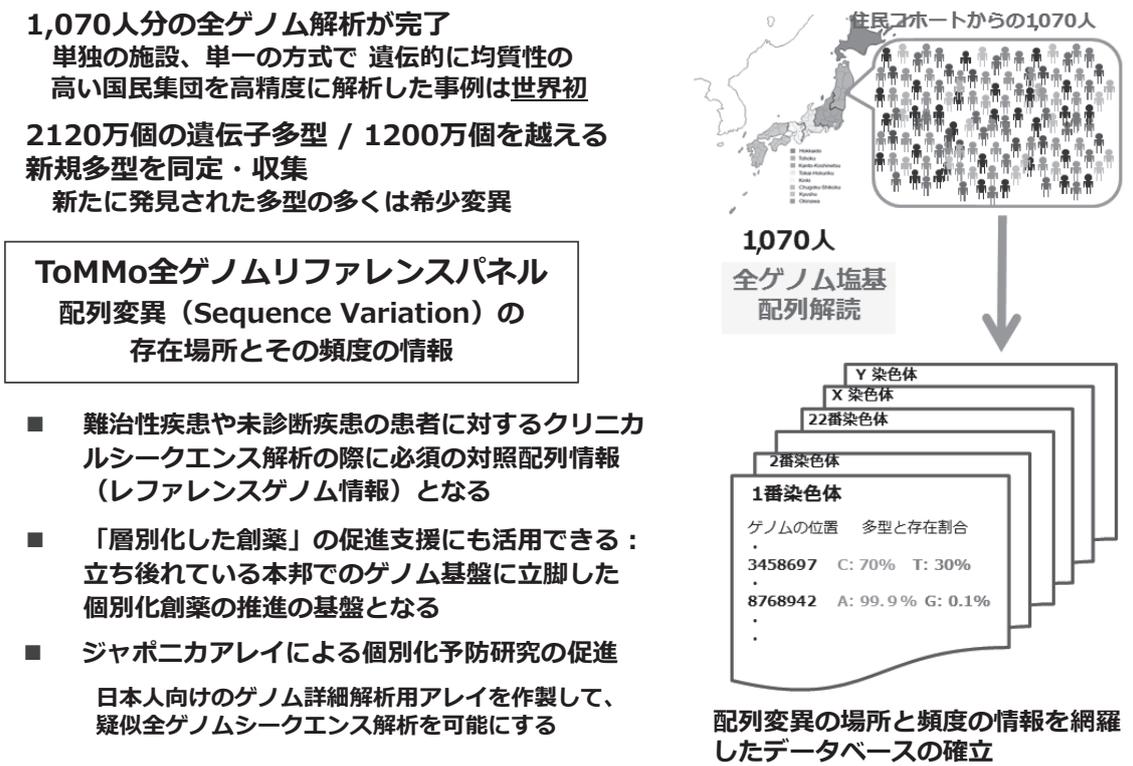
(31) Manolio TA et al., “Finding the missing heritability of complex diseases,” *Nature*, 461, 8 October 2009, pp.747-753.

ータをインピュテーションする手法で⁽³²⁾、疑似全ゲノムシーケンスを行う試みも重要である。

さらに、ゲノムコホート研究に対して、家系情報を組み合わせる、サンプル数を増加させる、オミックス解析を導入する、人生初期からの環境要因把握を試みる、正確な表現型の把握を試みる、さらに、変異と環境の統合解析を実施する、などを導入することも、疾患の遺伝性リスクに貢献する遺伝子変異の同定、すなわち、失われた遺伝率の克服に対して効果があると考えられている。

筆者の関与している、東北メディカル・メガバンク計画では、このような視点に立って、家系情報を活用すべく「出生からの三世代コホート」の構築を妊婦 2 万人（全体で 7 万人）規模で開始している。また、全ゲノム解析とオミックス解析にも取り組み、日本人に特異性の高い希少変異の同定と、それを活用した日本人の大規模ゲノム疫学解析に適したエスニックアレイである、ジャポニカアレイを作出している（図5）。

図5 東北メディカル・メガバンク (ToMMo) におけるゲノム解析



(注) 全ゲノム解析を行った 1,070 人は、宮城県の住民である。

(出典) 各種資料を基に筆者作成。

(32) 外部のハプロタイプの情報 (リファレンスパネル) を参照することによって、直接タイピングされない多型の遺伝子型を統計的に推定する手法をジェノタイプインピュテーションという。Kawai Y. et al., “Japonica array: Improved genotype imputation by designing a population-specific SNP array with 1070 Japanese individuals,” *Journal of Human Genetics*, 60, 2015 Oct, pp.581-587.

VI ゲノムコホート研究の重要性

繰り返しになるが、複数の遺伝要因と環境要因が影響して引き起こす多因子疾患の病因解明や予防法・治療法の確立には、ゲノムコホート研究とバイオバンクの構築が必須である。ある疾患の発症に影響を与える要因（遺伝子解析の場合は遺伝子の多型や多様性とよばれている個人差）が、人々の属している社会、生活環境において、どの程度疾患のリスクを変化させているかを正しく評価するためには、疾患の罹患率がそれらの要因の有無でどの程度変化するかという相対危険度での評価が求められる。この罹患率と相対危険度を、他の遺伝要因や環境要因とを加味して算出するためには、ゲノムコホート研究を行うことが必須である。すなわち、ゲノムコホート研究は、環境因子と遺伝因子の交絡⁽³³⁾により発症する病気の本来⁽³⁴⁾を突き止めるために、また、治療の最適化を実現するために必須である。

コホート研究には、健常人（前向き）コホートとしてのゲノムコホート研究だけでなく、既に疾患に罹患した患者に参加をお願いする患者コホート研究が存在する。健常人コホート研究では、地域住民に参加を呼びかけ、参加時に環境要因や遺伝要因の有無を調査し、その後、長期間追跡して疾患の発症を調べる。したがって、参加時に要因を確認するため、要因把握の信頼性が高い。罹患率（一定期間における疾患の発症頻度）が分かり、調査要因の強さは罹患率の変化すなわち相対危険度として計算される。健常人コホート研究の欠点は、患者コホート研究より手間と時間がかかり、また、希な疾患の場合はコホート内で観察される症例が少なすぎて解析が不可能となることである。

一方、患者コホート研究は症例対照研究として実施される。患者コホート研究における症例対照研究では、特定の病気を発症している症例群と、調べようとする要因以外について症例群と差がない対照群について、要因の頻度の比較をする。患者コホート研究では、病院でリクルートできるために、健常人コホート研究に比較して少ない労力と時間で完結できる。また、希な疾患でも症例を必要数集めれば解析可能である。さらに、解析を大規模化しやすく、統計学的に強力な結果を得やすい点も長所である。患者コホート研究の短所は要因を過去に遡って調べるために、環境要因の評価などにおいてバイアスが起りやすいことである。

なお、たとえ良くデザインされ、多数の検体を解析した研究であっても、遺伝子多様性の効果を1つか2つの症例対照研究や横断的疫学研究から一般化することは危険である。これまでの多くの患者コホート研究では、環境、生活習慣といった要因そのものと遺伝子環境相互作用の効果を考慮している例は少なく、疾患のリスクとして有意であることは間違いないが、解析された人々の環境で「どれくらい強い」リスクなのかという定量的な判断ができないレベルにとどまっている。個別化予防（PHC）を実現するためには、ゲノム解析の情報とともに、生活習慣や環境要因の情報、疾病の発症の情報を統合して解析可能な健常人コホート研究への投資の増強が必須である。

さて、ゲノム医療の実現には、健常人コホートと患者コホートの良い所をうまく活用する必要がある。両者は互いに補完する関係にある。一般的に、健常人コホートは、病気のリスク予測と病因の探索に力を発揮する。一方、患者コホートは、治療の最適化や2次予

(33) 2つ以上の要因効果が混じり合って分離できない状態。

(34) 本当のありさま。ここでは、ある症状・疾患が、遺伝因子と環境因子がともに貢献して、複雑に形成されていることを示す。診断学的には、原因が複雑で特定できないときに本態性という。

防⁽³⁵⁾のために重要である。新たな治療法の開発のためには、健常人コホートと患者コホートの連携が必須である。

VII おわりに

最後にバイオバンク整備について若干触れたい。この点は、増井委員（第IV部5章）が詳しく論ずる予定であるが、バイオバンクとは人体に由来する試料と情報を体系的に収集・保管・分配するシステムである。ゲノムコホート事業を基盤とするバイオバンクの整備は、大規模な試料と情報の集積を可能とするので、疾患の発症メカニズムの解明や効果的な予防法・治療法の開発に貢献し、社会的にたいへん有益である。国民の健康・福祉の向上、科学研究の発展、経済における国際競争力の維持等においても重要な貢献を果たすものと考えられ、先進国に必須のインフラストラクチャである。特に、バンクに収められた生体試料は有限のものであり、分譲するといつかは使い切ってしまう危険性がある。そこで、生体試料の枯渇を防ぐために、各バイオバンクに解析センターを併設して、誰もが行うような一般的な解析はバイオバンク自身で行い、その解析情報を分譲⁽³⁶⁾する形の複合バイオバンク（integrated biobank）⁽³⁷⁾を構築することが、最先端のバイオバンクとしての進み方と考えられる。

本章では、ゲノム医療と個別化医療・個別化予防を、ゲノム解析とオミックス解析の技術革新を背景に論考した。我が国のゲノム医療に向けての活動は、2015年のゲノム医療実現推進協議会の「中間とりまとめ」を嚆矢にして、ようやく軌道に乗ったところであり、今後のイノベーションが待ち望まれるところである。

-
- (35) 発生した疾病や障害を検診等により、早期発見・早期治療等の対策を行い、疾患や障害の重症化を予防すること。
- (36) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）では、「研究を行う機関のうち、他の機関から資料・情報の提供を受け、提供された資料・情報について、ヒトゲノム・遺伝子解析研究用の資源として品質管理を実施して、他の研究を行う機関に提供する行為を「収集・分譲」という。」と定義している。
- (37) 解析センターを併設して、解析情報を作成し、それを生体試料とともに分譲するバイオバンクをこのように呼ぶ（東北メディカル・メガバンク発信の用語）。