

9章 ゲノム医療

【要旨】

ゲノム医療とは、個人のゲノム情報（遺伝情報）を医療に活用する手法の総称である。患者の情報を収集、遺伝子レベルで解析することで、希少疾患の病因解明、治療法選択、予防医学の推進などに向けての研究が進められている。2007年頃以来、次世代シーケンサーの普及による遺伝子シーケンサーの高速化、低価格化、処理能力の向上に伴い、個人のゲノム情報を活用した医療が可能になりつつある。ゲノム医療には、患者の持つ遺伝子多型を活用した個別化医療、リスク遺伝子の事前スクリーニングによる個別化予防などがある。

2010年代初めから、各国で公的機関による大規模な個別化医療若しくは精密医療プロジェクトが進められつつある。例えば米国の精密医療イニシアティブ (Precision Medicine Initiative: 2015年開始) は国民 100 万人分、英国の Genomics England (2012年開始) は国民保険サービス加入者 10 万人分のゲノム解析によって、従来の画一的な医療から個別化医療への転換を目標としている。日本では 2015 年に、日本医療研究開発機構主導で希少疾患・未診断疾患の患者の体系的な診療を目指す未診断疾患イニシアティブが立ち上がった。また、医療機関ではなく民間企業が独自にゲノム解析・分析を受託する DTC (direct to consumer) 遺伝学的検査サービスの拡大もあり、個人が自分のゲノム情報を基に健康情報を管理する動きは徐々に現実化しつつある。今後はゲノムデータによる健康予測手法の検証、解析手法の自動化・ロボスタ化、ゲノム以外のオミックス情報との統合などが課題になる。日本国内については、機材の導入から人材育成を含めた総合的なインフラ整備が必要になると思われる。

I 背景

ゲノムとは生命の基本となる遺伝子の配列情報のことであり、ヒトの生命機能は約 30 億塩基対から成る DNA 配列情報によって定義されている。このうち約 99.9%の塩基はヒト個体間で共通の配列だが、ヒトゲノム全体のうち約 0.1%の配列は個人の間で異なっており、この個人差のうち、ヒト集団の中で 1%以上の割合で見られる変異を遺伝子多型 (genetic polymorphism) と呼ぶ。また遺伝子多型のうち、塩基 1 つが別の塩基に置き換わっているものを一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, 以下 SNP と略記して「スニップ」と読む) と呼ぶ。

ヒトゲノム全体に約 1000 万箇所存在する SNP⁽¹⁾のうち、一部の SNP は生体機能に影響を与え、変異があれば特定の疾患を引き起こすことがある。このことから、疾患の原因と関連した SNP をターゲットとした病態解析が行われている。一方、ある疾患の原因となる特定の遺伝子変異が明らかになれば、変異の生じた遺伝子の機能を補うことを目指した創薬研究 (=ゲノム創薬) が可能になる。また、症例数が少ない希少疾患に対しても、病因の解明や治療法の新規確立が期待できる。これまでの研究により、疾患と関連する SNP については次第に明らかになりつつあり、既知の SNP に関する情報は日本のバイオサイエンス

* 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) 「用語説明」 理化学研究所ゲノム医科学研究センターウェブサイト <<http://www.src.riken.go.jp/glossary/>>

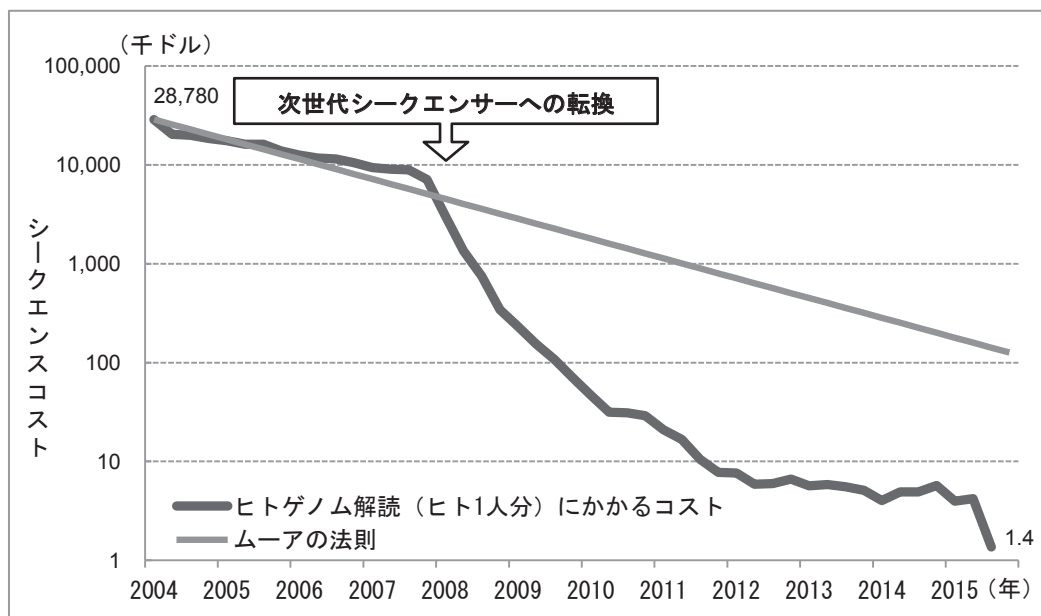
データベースセンター (National Bioscience Database Center: NBDC)⁽²⁾や JSNP (Japanese Single Nucleotide Polymorphisms)⁽³⁾、米国の dbSNP⁽⁴⁾のデータベースで公開されている。実際には、単一の SNP と疾患が直結する例はわずかであることから、ゲノム全体を巨視的に比較する研究として、約 1000 万箇所存在する SNP のうち 50~100 万箇所の SNP を対象にマイクロアレイ⁽⁵⁾を作製して、各 SNP の出現頻度と形質・疾患の関連性をはかるゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, 以下 GWAS と略記して「ジーバス」と読む) が 2002 年から進められてきた⁽⁶⁾。しかし、多くの GWAS 解析の努力にも拘わらず、疾患と SNP の関連性については、現時点では十分に明らかになっていない。

ゲノムの配列解読に用いる遺伝子シーケンサー⁽⁷⁾の性能は、この 10 年間で飛躍的に向上し、より高速処理かつ低コストのシーケンスができるようになった。特に、2007 年 10 月以降、シーケンサーは従来のサンガー法を用いる第 1 世代から、第 2 世代である超並列処理が可能な次世代シーケンサー (next generation sequencer: NGS) へシフトし、ムーアの法則⁽⁸⁾を上回る速度でコストダウンが進んでいる (図 1)。その結果、2003 年に終了したヒトゲノム計画では 12 年の歳月と 30 億ドル (約 4265 億円)⁽⁹⁾の予算を使ってヒト 1 人分の全ゲノムを解読したが、現代の NGS では、数千ドルの予算と 2 日ほどで 1 人のヒトの全ゲノム配列情報が決定できるようになっている⁽¹⁰⁾。2011 年には、対象となる DNA の増幅が必要だった従来型のシーケンサーに対し、DNA1 分子を鋳型とした配列決定 (1 分子リアルタイム・シーケンシング) が可能なシーケンサーが発売され、次世代シーケンサーよりも更に次の世代である「第 3 世代シーケンサー」の登場とされた⁽¹¹⁾。また翌年 2012 年には、半導体技術やナノサイズの穴 (ナノポア) を用いた技術など、従来の光検出以外の手法による配列決定 (post-light シーケンシング) を行うシーケンサーが相次いで発売され、「第 4 世代シーケンサー」と総称された⁽¹²⁾。その後もコスト、精度、スループット

-
- (2) 「バイオサイエンスデータベースセンター」NBDC ウェブサイト <<http://biosciencedbc.jp/>>
 - (3) 「JSNP」『データベースの説明』NBDC ウェブサイト <<http://dbarchive.biosciencedbc.jp/jp/jsnp/desc.html>>
 - (4) “dbSNP: short genetic variations.” National Center for Biotechnology Information Website <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>>
 - (5) ガラス、プラスチックの基板上に DNA やタンパク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。
 - (6) Kouichi Ozaki et al., “Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction,” *Nature Genetics*, 32(4), 2002.11, pp.650-654.
 - (7) 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)。
 - (8) ムーアの法則とは、「集積回路上のトランジスタ数は 1.5 年で 2 倍に増加する」とする予測である。第 1 世代シーケンサーの時代には、コスト低減のトレンドがこの法則に近かったことから、比較に使われることが多い。
 - (9) 円換算については購買力平価による。“World Economic Outlook Database, October 2015,” 5. *Report for Selected Countries and Subjects*, International Monetary Fund Website <<http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2015/02/weodata/weorept.aspx?pr.x=43&pr.y=9&sy=1980&ey=2020&scsm=1&ssd=1&sort=country&ds=.&br=1&c=924%2C453%2C576%2C172%2C132%2C134%2C158%2C112%2C111%2C542&s=PPEX&grp=0&a=>>>の当該国、当該年の値を用いて換算。2003 年は 1 ドル 142.179 円。
 - (10) “HiSeq X Series of Sequencing Systems Specification Sheet.” Illumina Website <<http://www.illumina.com/documents/products/datasheets/datasheet-hiseq-x-ten.pdf>>
 - (11) “Pacific Biosciences Begins Shipments of Commercial PacBio RS Systems,” April 27, 2011. <http://www.pacb.com/press_releases/pacific-biosciences-begins-shipments-of-commercial-pacbio-rs-systems/>; DNA の場合、1 分子とは DNA 鎖 1 本のことを指す。次世代シーケンサーでは、解析対象となる DNA 鎖が 1 本では正確に配列を検出できないため、解析の前に増幅作業が必要だった。第 3 世代シーケンサーではこの増幅作業を必要としないため、時間やコストを削減できるほか、サンプルが少量でも解析が可能になった。
 - (12) 「Ion Torrent 新シーケンサー発売へ」2012.1.25. ジナリスオミックスウェブサイト <<http://genaport.com/>>

が改善された後継機が次々に発売されており、シーケンシング技術は日進月歩の発展を遂げている。

図1 ヒトゲノム解読にかかるコスト（2004～2015年）



(出典) Kris Wetterstrand, “DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP),” October 2, 2015. National Human Genome Research Institute Website <<http://www.genome.gov/sequencingcosts/>>を基にみずほ情報総研作成。

より多く、より簡便にゲノム情報が得られるようになったことによって近年注目されているのが、患者のゲノム情報を始めとした各種オミックス解析の検査情報を基に、患者の体質や病状に合わせた医療を行うゲノム医療である。本章では、ゲノム医療における主要な要素を「疾患関連因子の特定」「個別化医療」「個別化予防」の3つに分け、各領域における研究の概況を述べる。また、「世界的な研究動向」では近年の研究開発における代表的な事例を紹介するとともに、「今後の展望」として現在想定される主な技術的・政策的課題を挙げる。

II 疾患関連因子の特定

SNPを含む各種遺伝子多型とその影響に関しては、世界中でデータの蓄積が進められている。ヒトゲノム計画に次ぐ世界的な共同研究プロジェクトとして実施された、ハプロタイプ⁽¹³⁾の染色体地図を作成する「国際 HapMap プロジェクト」⁽¹⁴⁾ (2002年開始) や、遺伝

genaris.com/GOC_sequencer_post.php?eid=00045>; “Oxford Nanopore introduces DNA 'strand sequencing' on the high-throughput GridION platform and presents MinION, a sequencer the size of a USB memory stick,” February 17, 2012. Oxford Nanopore Technologies Website <<https://nanoporetech.com/news/press-releases/view/39>>

(13) ハプロタイプとは、同じ染色体上の近い領域に存在し、セットで現れることの多い SNP のグループを指す。ゲノム配列が減数分裂を経て親から子へ引き継がれる際には、染色体間で配列の組換えが起きるが、近い位置にある SNP 同士はセットで組み変わる（連鎖する）可能性が高い。

(14) “International HapMap Project.” International HapMap Project Website <<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html>>

子多型のデータベース化を目指す「1000人ゲノムプロジェクト」⁽¹⁵⁾（2008年開始）などの成果もあり、持って生まれた性質（疾患・体質・身体機能など）とゲノムの関連性が明らかになりつつある。

また、ヒトの体表や体内における細菌叢（腸内細菌や歯周病菌など）であるマイクロバイオーーム⁽¹⁶⁾が注目されている。シーケンサーの性能向上によって、ヒトゲノムのハイスループットな解析だけでなく、マイクロバイオーームに存在する微生物群由来のゲノムを網羅的に解析するメタゲノム解析⁽¹⁷⁾が可能になった。メタゲノム解析は、従来は解析対象にならなかった難培養性の微生物や、個体数の少ない微生物を検出できることから、ヒト常在菌が宿主の健康及び罹患状態に及ぼす影響を明らかにしてきた⁽¹⁸⁾。これらマイクロバイオーーム由来のゲノムも、患者個人の状態を測る指標として用いられることから、ゲノム医療の一環として、健康状態のモニタリング等への活用に向けた研究が進められている。

ゲノム医療の実用化に向けた動きとして、患者群と対照群（疾患を持たない群）間での遺伝子多型比較から病因遺伝子を探る後ろ向き（レトロスペクティブ）研究⁽¹⁹⁾だけでなく、特定の集団についてゲノム及び様々な健康情報などの長期的なモニタリングを行う、前向き（プロスペクティブ）なコホート（ゲノムコホート）研究⁽²⁰⁾が近年国内外で盛んに実施されるようになってきている。このようなゲノムコホート研究では、ゲノム情報に加えて、各種バイオマーカー値・病歴・生活習慣・生活環境などのデータを複合的に分析している。これらのコホート研究によって得られた試料と情報は、バイオバンクと呼ばれる試料バンクとデータベースに蓄積され、後天的な要素を考慮しつつ体質や疾患を探るための研究材料として、共有、活用されることが重要である。バイオバンクの発展によって、体質（遺伝因子）と生活スタイル（環境因子）の両面から、健康に影響を与える因子の特定が進めば、特定された因子を健康なときから定期健康診断等の際にモニタリングすることで、発症前から予防的対処を始めることができる。また、新規バイオマーカーの発見による、より適切で簡便な診断法や、疾患の早期発見法の開発にも期待できる。

Ⅲ 個別化医療

これまでの研究により、遺伝子変異と疾患との関係について、徐々に知見が集積してき

(15) “1000 Genomes: A Deep Catalog of Human Genetic Variation.” 1000 Genomes Website <<http://www.1000genomes.org>>

(16) マイクロバイオーームとは、ある環境に生存する微生物全体を指す。ヒトの皮膚や腸内にも様々な常在菌が生存しており、常在菌同士や宿主であるヒトと相互に影響を与え合いながら細菌叢を形成している。

(17) メタゲノム解析とは、サンプルから採取されたDNAを網羅的にシーケンシングし、ゲノムを元にサンプル中に存在している各種の微生物の存在割合を得る解析手法である。微生物の単離培養を含む従来の方法では得られなかった難培養性の微生物や、個体数の少ない微生物のデータを獲得することができる。

(18) “Innovations in the microbiome,” *Nature*, 518(Suppl.), 2015.2, pp.S1-S52.

(19) 後ろ向き（レトロスペクティブ）研究とは、対象の過去に関するデータから知見を得る研究手法である。例えば、患者群と対照群の比較をする際に、病歴や遺伝子多型など、発病より過去のデータから発病の要因を探索する研究などが含まれる。

(20) 前向き（プロスペクティブ）研究とは、後ろ向き研究とは逆に、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研究手法である。対象について生活習慣やオミックスデータなどの長期観察を行い、観察終了時の健康状態にそれらの指標が与えた影響を調べる研究などが含まれる。時間やコストがかかる反面、仮説検証の精度は高いとされる。

た。単一の変異で1つの遺伝子が失調することで起きる（いわゆるメンデルの法則に従って遺伝するような）疾患はこれまでもよく知られているが、多くの疾患は単一の遺伝子ではなく、複数の遺伝子変異の組合せや後天的な遺伝子発現制御の異常に少しずつ影響されて発症することが分かってきた。これらの研究成果の蓄積によって、これまで一部のがん治療など限られた領域で使われていた個別化医療の手法が、より一般化できるようになりつつある。

個別化医療とは、ゲノムをはじめとする患者個人の情報を活用して、個人に最適化した治療を行う医療手法を指す。個別化医療の目標は、個人の特性に即して、効果の高い治療法を選択することができるようにするとともに、副作用の危険性のある治療を避けることができるようにすることである。疾患の発症や治療に関係する遺伝子の変異の中には、タンパク質を変異させて病態を実際に引き起こすものだけでなく、他の変異との相互作用により症状を複雑化させるものや、薬の効き目に影響するものなども含まれる。これらの変異の組合せや、生活習慣・環境因子など様々な制御・調節経路の影響から形成される表現型は、患者個人に特有のものである。

私たちは、同じ病気にかかっても、治療が奏功する場合としない場合があること、また薬が効く場合と効かない場合があることを経験上良く理解している。すなわち、従来の、表面化している症状のみから診断を行い、画一的な治療法を適用する医療では、治療効果の正確な事前予測は困難であり、治療の過程で患者に大きな負担を強いることもあった。一方、個別化医療は、患者個人のゲノム情報などを基に、個人の特性に合わせた最適治療プランの構築を可能とする。このようなアプローチは、がんの治療から発展しはじめているが、表面的には同様の症状に見える生活習慣病など、多くのありふれた疾患の治療に新機軸をもたらす可能性があることから、今後より多くの人に適用できる革新的な医療として期待されている。

IV 個別化予防

同じような環境に生活していても病気になる人とならない人がいることは、一般に「体質の違い」という言葉で表されてきた。近年の遺伝子研究の進歩から、体質は個人のゲノムに起因すること、すなわち、遺伝因子こそが体質を決めていることが理解されてきた。病気の発症原因と体質（遺伝因子）及び生活スタイル（環境因子）の関係がゲノムコホート研究の進展によって理解できるようになれば、様々な健康上のリスクが予測でき、実際に疾病を発症する前から予防的な対処を行うことが可能となる。このようなアプローチを「個別化予防」又は「先制医療」と呼ぶ。例えば、特定の病気になりやすい遺伝的背景（遺伝子変異の組合せ）を持っていることが判明した際には、生活習慣を改善する、定期的に検診を受ける、進行を抑える投薬を開始するなどの予防的な手段をとることができる。

こうした予防的ヘルスケアは、個人のQOL（quality of Lifeの略。生活の質と訳される。）向上への貢献が期待される。このことから、近年では民間企業が医療機関を介さずに遺伝情報の解析サービスを提供する、消費者直結型（direct to consumer: DTC）遺伝学的検査と呼ばれるサービス形態が生まれてきた。遺伝学的検査サービスは、手軽に実施できる反面で、検査結果をどのように解りやすく対象者に伝えるのかという点、また医療機関以外が実施する検査への信頼性や、科学的根拠、個人情報漏えいなどの点が懸念されている。

V 世界的な研究動向

2010年代初めから、Genomics England⁽²¹⁾ (2012年・英国) (後述)、Million Veteran Program⁽²²⁾ (2011年・米国退役軍人省)、Saudi Human Genome Program⁽²³⁾ (2013年・サウジアラビア) など、各国で公的機関による10万人～100万人規模のゲノムコホートプロジェクトが立ち上げられてきた。また民間のバイオベンチャー企業でも、deCODE genetics 社⁽²⁴⁾ (1998年・アイスランド) をさががけとして、Google傘下のCalico 社⁽²⁵⁾ (2013年・米国) のほか、Human Longevity 社⁽²⁶⁾ (2013年・米国) などがゲノムデータベース構築に参入している。ゲノムコホートに限らない個別化医療に向けた取組もしくは類似の取組としては、2016年度大統領予算案として2億1500万ドル(約222億円)の資金配分が示された精密医療イニシアティブ(Precision Medicine Initiative: PMI)⁽²⁷⁾ (2015年・米国) が開始されたほか、日本では未診断疾患イニシアティブ⁽²⁸⁾ (2015年) が立ち上げられた。これらの取組のうち、米・英・日における代表的な公的プロジェクトについて、以下で説明する。また日・米における新たな試みとして、産学官が連携してゲノムシーケンシングによりがんに関連する遺伝子の同定を行うSCRUM-Japan (2015年・日本) と、新生児スクリーニング⁽²⁹⁾にゲノムシーケンシングを取り入れるBabySeq Project (2015年・米国) を紹介する。

1 精密医療イニシアティブ (Precision Medicine Initiative: PMI) (2015年～・米国)

精密医療イニシアティブとは、「平均的な患者」のためにデザインされた従来型の医療(“one-size-fits-all”型医療)から、個人の遺伝子・生活環境・生活習慣を考慮した医療へのシフトを目的とした新規イニシアティブである。2015年1月に、米国オバマ大統領の一般教書演説でその開始が明らかにされた。2016年度大統領予算案として2億1500万ドル(約222億円)を投資することが示され、うち1億3000万ドル(約134億円)は国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)のPMIコホート事業(100万人ゲノムコホート)に割り振られている⁽³⁰⁾。このPMIコホートは、米国の人口構成を概ね反映したボランティア100万人以上を集めることを目標としており、次の8項目の成果が期待できるとしている⁽³¹⁾。

-
- (21) “Genomics England.” Genomics England Website <<http://www.genomicsengland.co.uk/>>
- (22) “Million Veteran Program.” U.S. Department of Veterans Affairs Website <<http://www.research.va.gov/mvp/>>; “The Million Veteran Program: VA’s Genomics Game-Changer Launches Nationwide,” May 5, 2011. U.S. Department of Veterans Affairs Website <<http://www.va.gov/opa/pressrel/pressrelease.cfm?id=2090>>
- (23) “A national program for sequencing the genome...” Saudi Human Genome Program Website <<http://shgp.kacst.edu.sa/site/>>; Helen Briggs, “Hundred thousand genomes to be mapped in Saudi Arabia,” 9 December 2013. BBC Website <<http://www.bbc.com/news/health-25216135>>
- (24) “deCODE genetics.” deCODE genetics Website <<http://www.decode.com/>>
- (25) “Calico.” Calico LLC Website <<http://www.calicolabs.com/>>
- (26) “Human Longevity, Inc..” Human Longevity Website <<http://www.humanlongevity.com/>>
- (27) “FACT SHEET: President Obama’s Precision Medicine Initiative,” January 30, 2015. White House Website <<https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>>
- (28) 「IRUD (未診断疾患イニシアティブ) について」2015.7.22. 日本医療研究開発機構ウェブサイト <<http://www.amed.go.jp/content/files/jp/release/20150730.pdf>>
- (29) 新生児に対する各種検査を行い、将来的な疾患の発症の可能性を見極め、早期の治療に役立てること。
- (30) “FACT SHEET: President Obama’s Precision Medicine Initiative,” *op.cit.*(27)
- (31) “The Precision Medicine Initiative Cohort Program: Building a Research Foundation for 21st Century Medicine,” September 17, 2015, pp.15-18. National Institutes of Health Website <<http://acd.od.nih.gov/reports/DRAFT-PMI-WG-Report-9-11-2015-508.pdf>>

- ①環境因子・遺伝的因子及びそれらの相互作用を総合的に考慮した疾患リスクの定量的予測
- ②一般的な治療法の効果に個人差が生じる原因の特定
- ③疾患リスクの増大を感知できるバイオマーカーの発見
- ④健康状態と相関する生理学的データ・環境因子の計測のための携帯型健康技術 (mHealth) の利用
- ⑤機能喪失型変異が及ぼす影響の特定
- ⑥疾患の分類及び疾患どうしの関連性の新規策定
- ⑦データによる研究参加者の健康増進
- ⑧研究参加者の個別化治療臨床試験への登用

2 Genomics England (2012年～・英国)

英国における取組としては、2012年に設置が公表された Genomics England が挙げられる。これは10万人分のゲノムシーケンスを目的とした100,000 Genomes Projectのために立ち上げられた企業で、

- ①患者の役に立つ
- ②倫理的で透明性の高いプログラムを作る
- ③新たな科学的知見と医学的見識を得る
- ④英国におけるゲノミクス産業を切り開く

ことを目的としている⁽³²⁾。

Genomics England は、保健省 (Department of Health) によって運営及びファンディングされており、国民保健サービス (National Health Service: NHS) を受ける患者、特に希少疾患患者とその家族や、一般的ながん患者を対象としている。2017年末までに10万人の参加者からのサンプリングを目標としており、2015年11月現在でうち5,630人分のシーケンスが終わっている。

Genomics England では、アカデミアと産業それぞれについてコンソーシアムが設立されている。アカデミアのコンソーシアム Genomics England Clinical Interpretation Partnership (GeCIP) では、「希少疾患」「がん」「横断的 (cross cutting) 課題」の3分野について、希少疾患の診断の改善、個別化した治療の提案、ゲノムがヘルスケアに与える影響の解析などを目的として研究を行っている。また、産業界のコンソーシアム Genomics Expert Network for Enterprises (GENE) では、希少疾患やがん患者が複雑な疾患と戦うために、最適化された治療を受けられる体制作りを目指す。さらに、ビッグデータ解析を専門とする企業とも協働する。

3 未診断疾患イニシアティブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) (2015年～・日本)

日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) によって、2015年7月に未診断疾患イニシアティブ (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases, 以下 IRUD と略記して「アイラド」と読む) が構築された⁽³³⁾。本イニシアティブは、希少疾患⁽³⁴⁾患者、

(32) “The 100,000 Genomes Project.” Genomics England Website <<http://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>>

(33) 「[お知らせ] 全国の診断が困難な患者さんの診療に取り組む体制 (IRUD) を構築—かかりつけ医と

未診断疾患⁽³⁵⁾患者に対して体系的に診療する医療システム及び患者情報を収集蓄積し開示するシステムを確立することを目的としている。IRUD では全国各地の拠点病院に、幅広い診療科の医師で構成される IRUD 診断委員会を 3 年以内に設置し、未診断疾患や希少疾患患者を抱える地域の臨床医が、地元の IRUD 診断委員会を通じて IRUD 解析コンソーシアム（遺伝学的検査、遺伝子変異の機能解析等を実施）、IRUD データネットワーク（データベースの構築・運営、国際ネットワークとの連携等を実施）と連携を取れる体制、すなわち IRUD 診療体制を構築するとしている⁽³⁶⁾。

具体的な研究事業として、AMED では成育疾患克服等総合研究事業（小児 IRUD）、難治性疾患実用化研究事業（成人 IRUD）を実施する。また、国際的な連携のもとで本イニシアティブを推進するため、国際希少疾患研究コンソーシアム（International Rare Diseases Research Consortium: IRDiRC）⁽³⁷⁾に、2015 年 7 月、日本の機関として初めて AMED が加盟している⁽³⁸⁾。

4 SCRUM-Japan (2015 年～・日本)

SCRUM-Japan とは、国立がん研究センターが医療機関、製薬企業⁽³⁹⁾と協働して行う、全国のがん患者を対象としたゲノムスクリーニング研究である⁽⁴⁰⁾。希少な遺伝子異常を持つがん患者を見つけ出して最適な治療を届けること及び複数の遺伝子異常を同時に検出できるマルチプレックス診断薬の臨床応用の 2 点を主な目的としている。また、遺伝情報と診療情報を合わせたデータベースが作られることから、今後の個別化医療の実現や医薬品開発への貢献も期待される。

5 BabySeq Project (2015 年～・米国)

BabySeq Project とは、米国における従来の新生児スクリーニングに加えて新生児のゲノム解析を行い、重篤な疾病の早期発見や、治療の最適化に役立てるための試みである⁽⁴¹⁾。Brigham and Women's Hospital 及び Children's Hospital Boston（いずれも米国）が主導するプロ

高度専門医療機関の協働により病態解明へ、22 日キックオフ」2015.7.30. 日本医療研究開発機構ウェブサイト <<http://www.amed.go.jp/news/20150730.html>>

(34) 希少疾患とは、患者数の少ない疾患のことを指す。日本では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）」に基づき、希少疾患用の医薬品と医療機器に対し助成金の交付や優先審査を行うなどの制度がある。そこでは、希少疾患の定義として対象患者数が日本国内で 5 万人未満の疾患であること、医療上特にその必要性が高いものなどの条件が定められている。

(35) 未診断疾患とは、極めて希少性が高く、疾患概念が確立していない疾患を指す。既知の希少疾患だが情報不足により診断が確定していない状態、既知の希少疾患のうち更に希少なサブタイプである状態、全く未知の新しい疾患である状態が含まれる。

(36) 「IRUD（未診断疾患イニシアチブ）について」前掲注(28)

(37) 2011 年 4 月に設立された国際コンソーシアムであり、2015 年 8 月時点、18 か国 42 団体が加盟している。希少疾患の分子的・治療的解析を行い、臨床開発を進めて 2020 年末までにほとんどの希少疾患の診断方法及び 200 の新規治療法を提供することを目標としている。“Governance Structure & Members,” 2015. IRDiRC Website <<http://www.irdirc.org/governance-structure-members/>>

(38) 「[お知らせ] 日本の機関として初めて国際希少疾患研究コンソーシアム（IRDiRC）に加盟」2015.8.26. 日本医療研究開発機構ウェブサイト <<http://www.amed.go.jp/news/other/010520150826.html>>

(39) その他、大学、研究機関が外部アドバイザー等の役割を担っている。「SCRUM-Japan について」先端医療開発センターウェブサイト <<http://epoc.ncc.go.jp/scrum/>>

(40) 「産学連携全国がんゲノムスクリーニング「SCRUM-Japan」始動」2015.3.10. 国立がん研究センターウェブサイト <http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150310.html>

(41) “The BabySeq Project.” Genomes2People Website <<http://www.genomes2people.org/babyseqproject/>>

ジェクトであり、NIH から資金を獲得している。出生時点では健康上の問題がないと診断された新生児も対象に含め、2018 年までの 3 年間、経過観察を行う。2018 年までに、診断済み疾患の有／無それぞれ 240 人の新生児と、その家族からのデータ収集を目標としている。また十分な資金が得られた場合は、より長期のフォローを行い、13 歳の時点でインフォームド・アセント⁽⁴²⁾、18 歳の時点でインフォームド・コンセント⁽⁴³⁾に、改めて同意を得る予定としている⁽⁴⁴⁾。

VI 今後の展望

1 技術的課題

ゲノム医療の実用化に向けて様々な研究が進められている一方で、データ収集・データ解釈の各段階で、いくつかの技術的課題が生じている。例えば、安定的に再現性のあるデータを得るための標準的な実験・分析プロトコルが十分に確立されていないことや、家族間で共通して見られる疾患で統計的には遺伝性が高い事が分かっているにもかかわらず、これまでの GWAS 解析では「影響度の強い遺伝的要因」が見い出せていない問題（失われた遺伝率と呼ばれる）の解決、などが挙げられる。

(1) データ収集における課題

次世代シーケンサーの発展に伴い、ゲノム配列取得の手法は時間、コスト、処理速度、精度など、あらゆる面で向上を続けている。一方で、シーケンサーにかけるためのサンプル調製には煩雑な操作が必要であり、手法によっては操作者の手技に結果が大きく左右されることもある。また、得られた配列データの解析についても、明確に標準化されたプロトコルが存在しないため、情報解析者が個々の知識や経験を基にデータ解析を行っているのが現状である。

このように全ゲノム解析の各段階で、それぞれの処理の専門技術者が必要とされることから、今後のシーケンシングの低コスト化における主なボトルネックは人件費だとも言われている。今後さらに大規模かつ正確なゲノムシーケンシングを実現するためには、実験手技に影響されない簡便で再現性の高い前処理プロトコルの開発や、情報処理を含めた全プロセスの自動化などが求められる。

(2) データ解釈における課題

ヒトの持つ様々な形質は先天的に決定されているものもあれば、後天的に獲得するものもある。ゲノムに関する大規模な研究知見が蓄積されるまでは、遺伝する形質にはその原因となる遺伝子が存在すると考えられてきた。実際に、先述した GWAS 解析はこの考えに沿って、「出現頻度が高い一般的な疾患はその疾患群で出現頻度の高い ($\geq 5\%$) 遺伝子多型 (SNP) によって説明できる」とする “Common Disease, Common Variant” 仮説を基にして

(42) 臨床試験において未成年者が対象となる場合、法的な同意（インフォームド・コンセント）は保護者等の代諾者から得る。しかし被験者が 16 歳以上の未成年の場合は、法的効力はないものの、被験者本人からの同意（インフォームド・アセント）を得ることが望ましいとされている。「臨床研究に関する倫理指針」（2003.7.30） p.20. 厚生労働省ウェブサイト <<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/ko-usei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>>

(43) 同上

(44) Anna Nowogrodzki “Should Babies Have Their Genomes Sequenced?” July 2, 2015. MIT Technology Review Website <<https://www.technologyreview.com/s/538931/should-babies-have-their-genomes-sequenced/>>

いる。しかし、GWAS を基盤とした大規模なゲノム疫学研究が進むにつれて、高い割合で遺伝することが統計的に明らかになっているものの、影響度の高い遺伝的要因が存在せず、頻度の高い遺伝子多型だけでは説明できない形質が多く存在することが明らかになりつつある。この問題を失われた遺伝率 (missing heritability) と呼ぶ。

現在この問題を解決するため、出現頻度が低い (< 5%) ものの中にこそ疾患発症における寄与率の高い遺伝子多型が存在すると考える “Rare Variant, Common Disease” 仮説が提唱され、希少変異 (rare variant) の探索に向けた研究が行われている⁽⁴⁵⁾。希少変異を探索するためには、解析手法を GWAS から全ゲノム解析に切り換える必要がある。この切り換えに際して、全ゲノム解析はコストが高いため、比較的安価に結果が得られる代替手法の研究開発が行われている。

一方、“Rare Variant, Common Disease” 仮説以外に失われた遺伝率を説明しうる要素として、他にもエピゲノム⁽⁴⁶⁾調節、ミトコンドリア DNA、常在菌叢などの影響が提唱されている。このことは、ゲノム情報だけを基に形質を予測することの不確実性を示唆する⁽⁴⁷⁾。今後は上述した希少変異や、エピゲノム調節、ミトコンドリア DNA、常在菌叢などの要素とゲノムとの相互関係を明らかにすることで、失われた遺伝率を解明し、より正確な形質の予測を可能にすることが重要である。

2 政策的課題

一度に得られるデータ量の増加に伴い、ゲノム解析研究は年々大規模化が進んでいる。コホート研究ではより多くの情報を収集するようになり、それらを格納するバイオバンクにはビッグデータを保有するために、知識を統合して格納するデータベースの設置が不可欠になっている。またこれらビッグデータの解析のため、スーパーコンピュータなどの計算インフラの整備が課題となっている⁽⁴⁸⁾。

また、様々な民間企業がゲノム解析やヘルスケア事業に参入している。我が国の学術や産業の振興のためには、このような事業を通して蓄積するデータの2次利用が図られる必要がある。例えば、産業競争力懇談会 (Council on Competitiveness-Nippon: COCN)⁽⁴⁹⁾の分科会では、データ共有目的での PHR (personal health record) データバンクが議論されているが、データバンク実現のためには、インフラ及びルール整備が今後更に重要な課題になる⁽⁵⁰⁾。

(45) Teri A. Manolio et al., “Finding the missing heritability of complex diseases,” *Nature*, vol.461 no.7265, 2009.10, pp.747-753.

(46) DNA 配列以外の現象によって形態や機能に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。

(47) Nowogrodzki, *op.cit.*(44)

(48) 「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」2015.7, pp.6-11. 首相官邸ウェブサイト <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/pdf/h2707_torimatome.pdf>; 「「大規模ゲノム解析のための計算リソースが足りない」、東京大学 医科学研究所が指摘」2014.3.24. 日経デジタルヘルスウェブサイト <<http://techon.nikkeibp.co.jp/article/NEWS/20140324/341583/>>

(49) COCN は、「日本の産業競争力の強化に深い関心を持つ産業界の有志により、国の持続的発展の基盤となる産業競争力を高めるため、科学技術政策、産業政策などの諸施策や官民の役割分担を、産官学協力のもと合同検討により政策提言としてとりまとめ、関連機関への働きかけを行い、実現を図る活動を行っている。」「本会について」産業競争力懇談会 COCN ウェブサイト <<http://www.cocn.jp/index.html>>

(50) 産業競争力懇談会「健康チェック/マイデータによる健康管理」『産業競争力懇談会 2015 年度プロジェクト 中間報告』2015.11.12, pp.7-8,14-15. <<http://www.cocn.jp/thema82-s.pdf>>

(1) インフラ整備

米・英・中にはシーケンサーを数十台規模で保有する大規模なゲノム解析拠点があり、データの収集・管理・分析、人材育成、リソースの集中による研究活動の促進に効果を発揮している。2014年1月には米国 Illumina 社が1年あたりで18,000ゲノムを解読でき、ヒト全ゲノムシーケンスを1ゲノムあたり数千ドルで実施可能なHiSeq X ten シーケンスシステムを発表した⁽⁵¹⁾。本システムは欧米、中国、韓国などの研究機関や企業が2014年初めからいち早く購入し運用を始めている(表1)。我が国では、東芝ヘルスケア社がHiSeq X fiveを保有したシーケンスセンターを設置し、本格的にコストダウンしたサービスの提供を予定しており、2015年7月からゲノムシーケンサーの試験運用を開始している⁽⁵²⁾。

今後、ゲノム解析の大規模化に対応してゲノム医療の実用化を進めるためには、個別的に設置されているビッグデータを扱えるスーパーコンピュータ等のITシステムを集約して拠点化し、利便性を向上させ、運用費用を削減するとともに、最先端の医療を理解した医師及び看護師、薬剤師、生物統計の専門家などの医療関係者の育成が不可欠である。

表1 Illumina社製「HiSeq X ten」導入機関例(2015年11月時点)

国	導入機関	区分
米国	Baylor College of Medicine	大学
	Broad Institute	大学
	McDonnell Genome Institute	大学
	Human Longevity, Inc.	企業
	NantOmics	企業
	New York Genome Center	非営利団体
	HudsonAlpha	非営利団体
中国	Novogene	企業
	WuXi PharmaTech	企業
英国	Sanger Institute	非営利団体
ドイツ	Deutsches Krebsforschungszentrum	国立研究所
スウェーデン	SciLifeLab	国立研究所
アイスランド	deCODE genetics	企業
カタール	Sidra Medical and Research Center	国立研究所
オーストラリア	Garvan Institute	非営利団体
韓国	Macrogen	企業

(注) 東芝ヘルスケア社は2015年にHiSeq X fiveを導入した。HiSeq X tenがシーケンサー10台から成るシステムであるのに対し、HiSeq X fiveはシーケンサー5台から成るシステムである。

(出典) 各種資料を基にみずほ情報総研作成。

(2) ルール整備

ゲノム医療の最大の利点は、個人のゲノムに基づく個別化治療及び個別化予防を可能にする点である。ゲノム情報、種々のバイオマーカー情報やマルチオミックス⁽⁵³⁾情報を統合

(51) “Illumina Introduces the HiSeq X™ Ten Sequencing System,” Jan. 14, 2014. Illumina Website <<http://www.illumina.com/company/news-center/press-releases/press-release-details.html?newsid=1890696>>; “HiSeq X™ Series of Sequencing Systems,” 2015. p.1, Illumina Website <<http://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet-hiseq-x-ten.pdf>>

(52) 「ヒト全ゲノム配列を解析可能な最先端次世代シーケンサーの試験運用開始」2015.7.14. 東芝ヘルスケアウェブサイト <<http://www.toshiba.co.jp/healthcare/info/20150714.htm>>

(53) マルチオミックスとは、生命の構成要素の総体を対象とするオミックスを複数組み合わせたものを

すれば、定性的又は定量的なデータと個人の健康状態との関係の、より包括的な理解につながる。サンプルとデータの蓄積が肝要となるオミックス分野において、プロジェクト間での試料の共有や、オープンデータ⁽⁵⁴⁾化によるデータの共有の重要性は極めて高い。

一方、個人のゲノム情報が解析されることは、ゲノム情報が本人以外の手に渡るリスクが生じることを意味し、遺伝情報に基づく差別、不利益や「知らないでいる権利」⁽⁵⁵⁾の侵害などが懸念される。今後、企業の参入や技術の発展によって、ゲノム情報に関わる事業形態は多様化していくことが予想される。

ゲノム情報は一生にわたって変更ができないことから、提供者の個人情報保護には十分な留意が必要である。その上でゲノム医療の利点を最大限に活かし、データの効率的な利用を促進できるよう、①ゲノム医療に係る高い専門性を有する機関の整備、②医療従事者（開業医、一般臨床医含む）に対する教育、啓発、③各種オミックス検査の実施機関（医療機関や衛生検査所等）の確保、④遺伝カウンセリング体制の整備、偶発的所見への対応に関する検討、⑤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・利用に関するインフラ整備、⑥保険収載の検査項目数の充実、等の具体的な取組が求められている⁽⁵⁶⁾。

みずほ情報総研株式会社 サイエンスソリューション部 コンサルタント

つるおか まゆこ
鶴岡 茉佑子

指す。様々なレベルで生命現象を観察することで、より総合的に生命現象を理解することが可能になる。

- (54) オープンデータとは、特定のデータを全ての人が利用、再掲載できる形で公開することを指す。科学においてオープンデータを集約したデータベースは多数存在し、利用者が相互にデータを共有しあうことで、研究の効率化や不正の防止などに役立っている。
- (55) 「知らないでいる権利」とは、遺伝学的検査の際に結果の通達を受ける「知る権利」に対して、結果の通達によって心理的、社会的な不利益や苦痛が想定されることから、通達を拒否する権利を指す。被験者はいずれの権利も有するため、遺伝学的検査を行う際には、十分な事前説明の上で被験者本人の同意を得ることが不可欠である。
- (56) 「ゲノム医療実現推進協議会中間とりまとめ」 前掲注(48)

コラム：希少疾患と未診断疾患へのチャレンジと課題

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授・センター長 小崎健次郎

希少疾患とは、患者数の少ない疾患のことを指し、日本では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(昭和35年法律第145号)により、対象患者数が日本国内で5万人未満の疾患と定義されている。その種類は約7,000あると言われており、約半分について病因遺伝子が特定されていない。個々の疾患の患者数は少ないが、疾患の種類が多いため、トータルとしての患者数は決して少なくなく、医療の対象として重要である。また、例え既知の疾患であっても、患者数の少ない疾患では、患者とその家族は診断が確定するまでにいくつもの病院で診察を受けるなど時間がかかる場合があり、「diagnostic odyssey(診断のための長い遍歴)」と呼ばれている⁽⁵⁷⁾。

このような事態をできる限り避けるためには、医療機関の連携を通じて、頻度の少ない患者の情報共有が必要がある。このような要請に対応して、米国では2008年から国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)が未診断疾患プログラム(Undiagnosed Disease Program: UDP)を開始し、7か所の医療機関、1か所のコーディネーションセンター、2か所のDNAシーケンシング施設をネットワーク化し、今までに新しい疾患を20近くも見つけている。また、英国では、発達障害における未診断疾患の研究が行われている(Deciphering Developmental Disorders Project)。国際希少疾患研究コンソーシアム(International Rare Diseases Research Consortium: IRDiRC)では、研究への助成、希少疾患の臨床試験デザインや同意書の共有などを行っている。我が国でも、日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)のIRDiRCへの参加⁽⁵⁸⁾、未診断疾患イニシアティブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)の発足⁽⁵⁹⁾などの取組が2015年に開始されている。また、希少疾患でも既知の遺伝性のものであれば、診断を迅速に行うための検査キットが市販されているなど、最近の研究成果の取込み、体制の構築が進められている。

一方、希少疾患への取組をさらに推進するに当たって、いくつかの克服すべき課題も存在する。一点目は、希少疾患の診断や治療において必要となる遺伝子検査等について、倫理や個人情報保護の観点から、消費者直結型(direct to consumer: DTC)遺伝学的検査等と合わせて一律に規制をかけてしまうと、疾患の治療に必須の検査や、研究開発に影響を与える可能性がある。そのため、規制やガイドラインを議論する場合には、目的を峻別した在り方を議論する必要がある。二点目は、情報共有の範囲の設定の問題である。希少疾患の場合、上述のように広く症例を公開することで治療が進む面もあるが、一方で、診断が確定するまでの途上のデータに関しては、研究のプライオリティや特許取得など知的財産化の観点から、公開しない方が良い場合も考えられる。この点においても、公開の範囲に関して目的を峻別した在り方を議論する必要がある。三点目は人材育成の問題である。希少疾患の医療においては、医者が初めて出会う症状である場合が多いため、患者の検査データやオミックス情報から得られる内容と、臨床上的症状を生物学的な深い洞察により総合的に結びつけて理解できることが求められる。高度な要求に応えられるように、医学生や研修医に対する臨床遺伝のための教育を充実させることが重要である。

(執筆 みずほ情報総研株式会社)

(57) Nick Black et al., “Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators,” 2015, p1. Policy Innovation Research Unit Website <<http://www.piru.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%200report.pdf>>

(58) 「IRUD(未診断疾患イニシアティブ)について」 前掲注(28)

(59) 「[お知らせ] 全国の診断が困難な患者さんの診療に取り組む体制(IRUD)を構築—かかりつけ医と高度専門医療機関の協働により病態解明へ、22日キックオフ—」 前掲注(33)