

# 平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

---

ゲノム研究の進捗管理に向けた手法開発

2016 年 3 月 31 日

**MRI** 株式会社三菱総合研究所



# 目 次

1. 目的.....	1
2. 調査の方法.....	3
2.1 調査のフロー.....	3
2.2 有識者インタビュー.....	4
3. 調査結果.....	6
3.1 要件整理.....	6
3.2 進捗把握に向けたフェーズの設定.....	7
3.3 各フェーズにおける指標の設計.....	8
3.4 指標計測のためのリソースの選定.....	9
3.5 各リソースを用いた指標計測.....	15
3.6 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築.....	32
3.7 疾患別の進捗判定結果.....	36
3.8 進捗把握手法の評価及び課題.....	67
3.9 進捗把握システムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証.....	72
4. まとめ.....	75

# 1. 目的

本調査では、ゲノム医療の出口や疾患別にマクロに進捗状況を把握することを目的として、文献やその他の関連するデータベースから、検索やテキストマイニングの技術を用いて網羅的かつ客観的に進捗を可視化する手法を開発する（図 1-1）。同時に、各疾患に関連する論文の頻出著者を集計することで、より詳細な進捗状況を伺うためのキーパーソンを特定する方法についても検討する（図 1-2、図 1-3）。

- ① 検索やテキストマイニングの技術を活用して文献やその他の関連するデータベースから網羅的かつ客観的に進捗を可視化

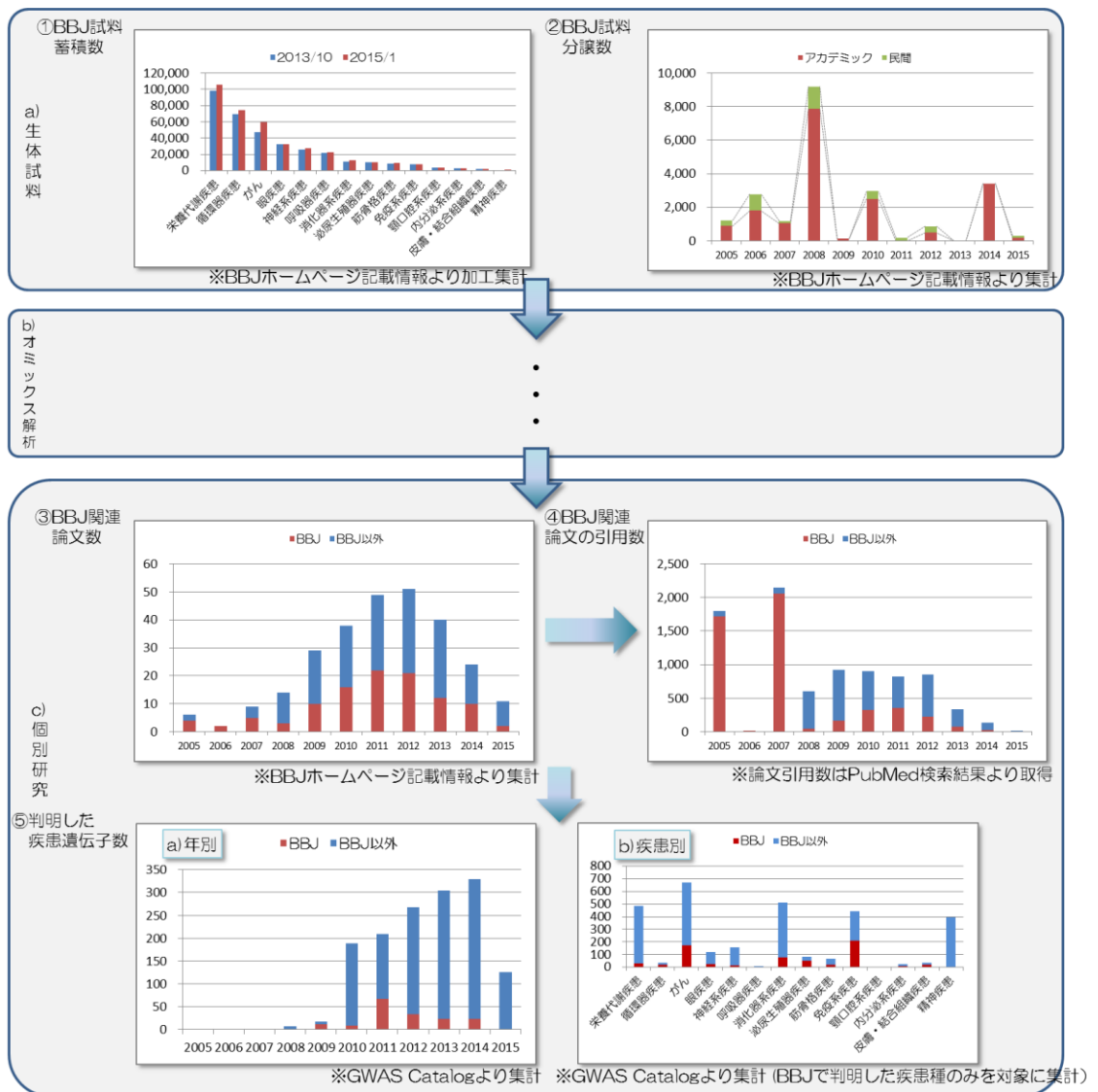


図 1-1 検索技術等を用いたゲノム研究・医療の進捗可視化のイメージ

② 疾患別にゲノム研究・医療の進捗状況を網羅的かつ客観的に可視化し動向を把握

項目	対象者／アプローチ	実施過程	疾患例／薬剤例	実施内容	対応	遺伝子同定・本患説明	立派な診療	周知・体制
ゲノム診断	一般住民 (健常者)	発症予測 (健診)	例① 痛風	発症リスクの返却 (浸透率:低~中)	生活指導による予防	■		
			例② 家族性乳がん 卵巣がん症候群	発症リスクの返却 (浸透率:中~高)	健診の受診勧奨、予防的切除手術	■		
			例③ 糖尿病 1	(リスク遺伝子未説明)	-	■		
	患者	診療 (生殖細胞系列)	例① デュシェンヌ型筋ジストロフィー	確定診断	対症療法	■		※
			例② シトリン欠損症	確定診断が可能だがほぼ見逃されている	食事療法	■		
			例③ 未診断疾患 2	(原因・リスク遺伝子未説明)	-	■		
患者	診療 (体細胞変異)	例① 肺がんなど	変異の有無を判定 (EGFR, KRASなど)	分子標的薬の適応判断 (EGFR阻害剤など)	■		※	
		例② その他大部分の変異またはがん 3	(標的変異未説明)	-	■			
ファーマコゲノミクス	患者	診療	例① 抗凝固薬 (ワルファリン)	作用・副作用の予測	投薬量の決定	■		
			例② 抗てんかん薬 (カルバマゼピン)	副作用の予測	投薬の回避	■		
			例③ 抗がん剤 (5-FU) 4	(副作用予測の標的多型未説明)	-	■		
ゲノム創薬	患者	診療	例① 一部の肺がん	融合遺伝子の同定 (EML4-ALK)	融合遺伝子を標的とした創薬 (クリゾチニブ)	■		※
			例② その他大部分の変異またはがん	(標的変異未説明)	-	■		

図 1-2 疾患別のゲノム研究・医療の進捗度の可視化・比較のイメージ (出所:「出口別ゲノム医療の現状」(ゲノム医療実現推進協議会資料「ゲノム医療実現化に向けた研究推進の方向性(案)」平成27年6月))

③ 疾患別に論文の頻出著者を集計しキーパーソンを特定

順位	姓	名(イニシャル)	名	国名	所属	合計件数	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	
1	not identified					65	2	1			1	2	2	3	3	7	12	16	9	2	4	
2	Berg	T				46			1	3	1		3	4	8	4	4	5	5	2	3	
3	Tanaka	Y	Yasuhiro	Japan	Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya.	41			2		1	1		1	2	5	11	2	6	4	5	
4	Zeuzem	S				40	1		1	1	1	1	4	1	2	3	6	3	4	2	3	
5	Kato	N	Nobuyuki	Japan	Department of Tumor Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and	38		1	1	3	3	4	3	3	2	3	1	4	2	2	2	
6	McHutchison	JG				37		2			2	1	1	1	1	6	9				3	
6	Sarrazin	C				37	1		2	2	1	1	3	2	4	4	6	4	2	2	3	
6	Mizokami	M	Masashi	Japan	The Research Center for Hepatitis & Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa.	37	2	1	2	1	1	1		1	2	5	8	3	4	1	1	
9	Chayama	K	Kazuaki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences.	34	1					2			1	2	9	4	5	3	2	
9	Enomoto	N	Nobuyuki	Japan	First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan.	34	2		1	1	2			1	1	3	3	2	2	2	1	
11	Spengler	U				32		2		2			2		3	3	3	4	4	2	2	
12	Honda	M	Masao	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	31	1	1			3	1	2	1	1	4	4	1	4	2	2	
13	Koike	K	Kazuhiro	Japan	Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo.	30	4		1	2	2		2	2	2	1	1	1	2	5		
13	Kaneko	S	Shuichi	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	30	2				4	1	2	1		3	4	1	4	2	2	
13	Heim	MH				30	1		1	1	1		1	2		3	2	6	4	6	2	
16	Kurosaki	M				28	2				1		1	1	1		4	1	1	1	3	
17	Izumi	N	Namiki	Japan	Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan.	26	2		1	1	1	1	1	1	1	1		4	1	2	2	3
18	Thompson	AJ				25								1		1	4	5	11	1	2	
18	Kobayashi	M	Mariko	Japan	Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1, Kaishya, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-8587.	25	2			2						2	4	5	2	1	1	
20	Abe	H	Hiroki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences.	24									1	1	8	3	5	1	5	
20	Kumada	H	Hiroimitsu	Japan	Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.	24	1			1		1			1	1	5	4	5		1	

図 1-3 疾患別のキーパーソンの特定のイメージ

## 2. 調査の方法

ゲノム医療実現化のプロセスにおけるゲノム研究の進捗状況を把握するための手法を検討・開発するために、本調査では手法の調査・検討だけに留まらず、実際に手法を開発し、導出された進捗把握結果について有識者インタビュー等を通じた手法の評価・修正を行い、最終的にはプロトタイプシステムにより検証した。

次章において調査のフローを説明し、次々章において開発した手法の評価過程において実施した有識者インタビュー先の一覧を記載する（表 2-1）。

### 2.1 調査のフロー

進捗把握手法についての検討・開発の流れを図 2-1 に示す。大きな流れとしては、1)手法の調査・設計、2)手法の開発、3)手法の評価、4)システム化の順に進めたが、実際には、1)及び2)で得られた手法を3)で評価して、その評価結果を受けて1)及び2)に戻るというサイクルを回した。その具体的な手順を以下に示す（図 2-1 の「調査の手順」）。

#### ① 要件整理

まず、あらためて進捗把握の目的と要件の整理を行った。

#### ② 進捗把握に向けたフェーズの設定

次に、ゲノム医療の出口（以下、「ゴール」という。）、ゴールに至るプロセスの構成（以下、「構成要素をフェーズ」という。）とその順序について仮説構築を行った。なお、ここで作成したゲノム医療実現化プロセスはあくまで仮説であって、実際に分析や有識者インタビューを行うなかで現実と異なる部分があれば適宜修正するものとして位置付けた。

#### ③ 各フェーズにおける指標の設計

仮説構築を行ったゲノム医療実現化プロセスのフェーズごとに進捗状況を追跡するための指標を設定した。

#### ④ 指標計測のためのリソースの選定

それらの指標を計測するためのデータベース等のリソースを調査した。

#### ⑤ 各リソースを用いた指標計測

検証用の6疾患を選定し、リソースから指標化に使うデータを収集し、分析を行った。進捗把握は今後できるだけ効率的に実施することが求められるため、データ収集や分析はプログラミングにより自動化した。

#### ⑥ 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築

各フェーズで収集、分析した結果をもとに、疾患別に進捗度を判定するためのロジックの検討・構築を行った。

#### ⑦ 患別の進捗判定結果

上記の手法により、検証用の疾患に対する進捗把握を行い疾患別の進捗判定結果にまとめた。同時に、診療ガイドラインを用いた進捗把握も行うことにより、結果の内部検証も試みた（既に診療ガイドラインが作成されている疾患に限る）。

#### ⑧ 進捗把握手法の評価及び課題

開発した手法をもとに収集、分析した進捗把握結果について、各疾患の有識者に対し

て評価インタビューを実施した。インタビューの結果、ゲノム医療実現化プロセスの仮説構築や検索キーワード設定等の手法に課題があれば、可能な限り仮説や手法の改善を行った（②～⑥を再度実施）。一方、技術的にすぐに改善が難しいものについては今後の課題として整理した。

⑨ 進捗把握システムの概念設計

最終的に、開発した手法を使って進捗把握を実施することを想定し、各種リソースからのデータ収集及び分析を自動化するシステムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証を行った。

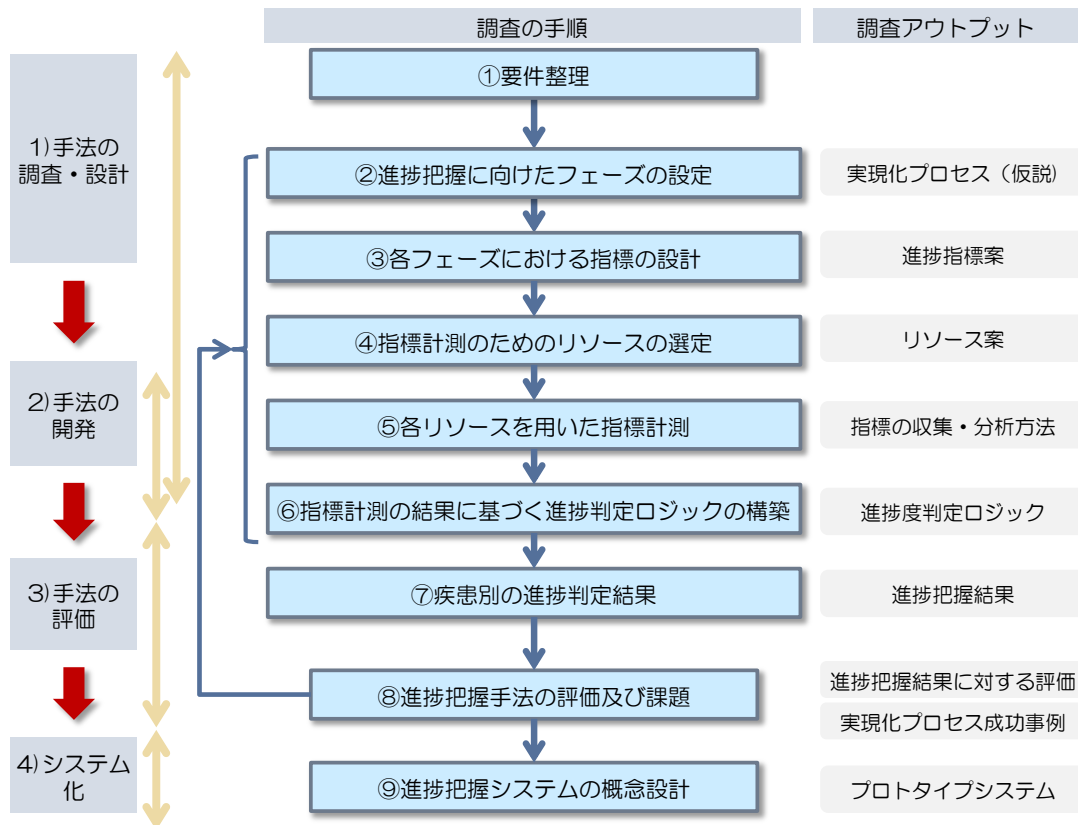


図 2-1 進捗把握手法開発・検証のフロー

## 2.2 有識者インタビュー

前章で述べた進捗把握結果の妥当性を検証するために、検証用に選定した6疾患について、各疾患の有識者にインタビューを実施した（表 2-1）。

進捗把握手法は、分析結果の妥当性に加えて、技術的な観点からも評価を行って、技術的な観点については、研究申請や科学技術政策評価等を実施している科学技術振興機構（JST）及び科学技術・学術政策研究所（NISTEP）にインタビューすることにより評価した。

表 2-1 進捗把握手法の検討・開発における有識者インタビュー先一覧

ゲノム研究の ゴールの種類	該当疾患	有識者インタビュー		
		1) 技術的 な観点	2) 結果妥当性 の観点	
①疾患の診断 (主に単一遺伝子 疾患)	先天性難聴	1) 科学技術振興機構 情報企画部 黒沢 努 氏	信州大学医学部 耳鼻咽喉科学教室 宇佐美 真一 教授	
	②投薬のための 診断 (PGx、CoDx)	C 型肝炎 ( <i>IL28B</i> → <i>INF</i> ・ <i>Rb</i> 併用)	2) 科学技術・学術政策 研究所	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長 溝上 雅史 先生
		大腸がん ( <i>KRAS</i> → <i>EGFR</i> 阻害剤)	科学技術・学術基盤調 査研究室 伊神 正貫 氏	埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 赤木 究 先生
	③疾患の発症予測 (主に多因子疾患)	痛風		防衛医科大学校 分子生体制御学講座 松尾 洋孝 講師
2 型糖尿病			国立国際医療研究センター 春日 雅人 理事長	
			東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇 孝 教授	
アルツハイマー 型認知症			琉球大学・理化学研究所ゲノム 医科学研究センター 前田 士郎 先生	
			社会福祉法人旭川荘 (新潟大名誉教授) 桑野 良三 先生	
		東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 辻 省次 教授		



### 3. 調査結果

#### 3.1 要件整理

AMED の経営評議会資料等をもとに AMED に求められている機能を整理し、進捗把握手法の活用が考えられる業務や場面を想定し、手法の要件整理を行った。

AMED が担うべき機能には、医療に関する研究開発や臨床研究等の基盤整備等がある(図 3-1)。その機能のなかで進捗管理手法による支援が想定される業務としては、①現状説明(研究進捗の可視化)、②ファンディング(重点分野の特定)、③PDCA サイクルの実施(研究成果の評価)の3点が挙げられる(表 3-1)。

これらの AMED の業務を支援するために、進捗の自動指標化によるマクロな動向把握機能とともに、キーパーソンの特定等、個別の事例把握のための機能を開発することとした。

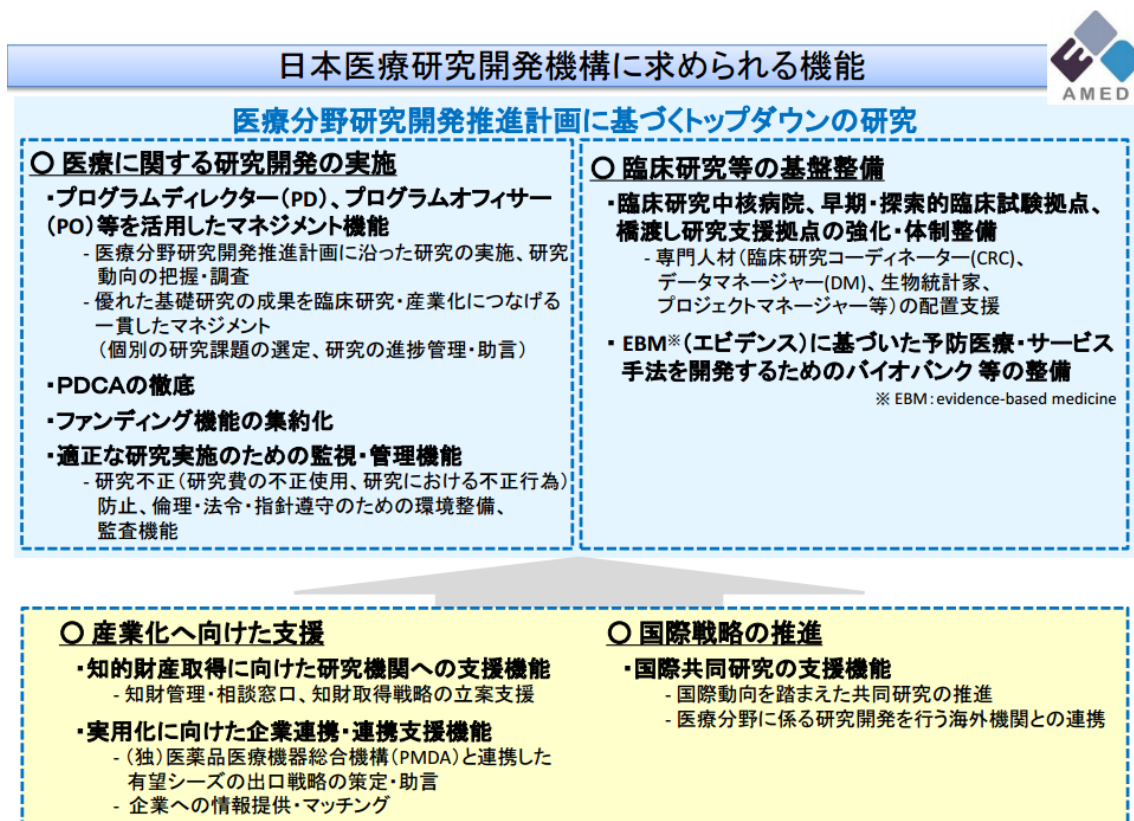


図 3-1 AMED に求められる機能  
(出所:「国立研究開発法人日本医療研究開発機構のこれまでの取組と課題」  
(平成 27 年 9 月 16 日研究・経営評議会資料))

表 3-1 進捗把握手法の活用が想定される AMED 業務

手法開発対象となる AMED 業務		望まれる業務支援機能
① 現状説明 (研究進捗の可視化)	基礎研究～実用化の各フェーズを指標化し、プロセス全体のなかでの到達フェーズ、進捗速度を判定。結果は予算化等の際に現状説明に利用	<b>マクロな動向把握</b> a)各フェーズの自動指標化 b)各フェーズの進捗判定 c)プロセス全体の進捗判定 d)進捗速度の判定
② ファンディング (重点分野の特定)	研究の進捗状況等をもとに重点分野を特定し、ファンディング先を選定	<b>ミクロな把握 (個別事例抽出)</b> e)研究分野別の進捗評価 f)国内外の比較評価 g)キーパーソンの特定 h)ファンディング先の選定
③ PDCA (研究成果の評価)	ファンディング先の研究成果がその研究分野の進捗にどの程度影響したかを評価し、改善点等があれば検討	i)研究成果の進捗影響評価

### 3.2 進捗把握に向けたフェーズの設定

ゲノム医療実現化のプロセスに沿って進捗把握手法を検討、開発するために、まずプロセスにおける段階（以下、「フェーズ」という。）の仮説を構築した。

具体的には、ゲノム医療のゴールの種類や、ゲノム医療実現化プロセスを構成する研究・臨床フェーズの種類と順序の仮説を立てた。なお、ここで構築したゲノム医療実現化プロセスはあくまで仮説であって、実際に分析や有識者インタビューを行うなかで現実と異なる部分があれば適宜修正するものとして位置付けた。

ゲノム医療実現化プロセスの仮説を図 3-2 に示す。

ゲノム研究のゴールの種類としては、①疾患の診断、②投薬のための診断、③疾患の発症予測、の3種類に分類した。①の疾患の診断は主に単一遺伝子疾患の場合であり、該当する疾患はデュシェンヌ型筋ジストロフィーや先天性難聴等である。②はファーマコゲノミクス (PGx) 及びコンパニオン診断 (CoDx) 薬をゴールとするもので、C 型慢性肝炎のインターフェロン (IFN)・リバビリン (Rb) 併用治療における副作用発生リスクのための遺伝子診断や、大腸がんにおける抗 EGFR 抗体薬の適用を調べる遺伝子診断 (K-RAS に対する遺伝子検査) 等が該当する。③は主に多因子疾患の場合で、2 型糖尿病やアルツハイマー型認知症等が該当する。

ゲノム医療実現化のプロセスを構成するフェーズは、3 種類のゲノム研究のゴールのうち③の多因子疾患の発症予測の場合のみリスク予測のフェーズを経る点異なるが、それ以外は全体として同一のフェーズから構成されるものと仮定した。まず、研究フェーズは、A. 原因・関連遺伝子探索、B. 遺伝子機能解明、C. リスク予測 (③のゴールの場合のみ)、D. 研究成果のオーソライズ化 (正しい知識として認知されること)、E. 特許出願、から構成され

るとした。なお、有識者インタビュー等の結果、E.特許出願は臨床フェーズにつなぐためには必須ではないことから最終的には任意とした。

研究フェーズの後に続く臨床フェーズは、F.臨床検査の開始、G.臨床研究・治験、H.検査の普及、I.診療ガイドライン化から構成されると仮定した。なお、H.検査の普及と、I.診療ガイドライン化は、必ずしもこの順とは限らず逆転することも想定した。H.検査の普及のフェーズは、検査が通常診療のなかで行われることを表し、普及のための施策である先進医療や保険収載を想定した。

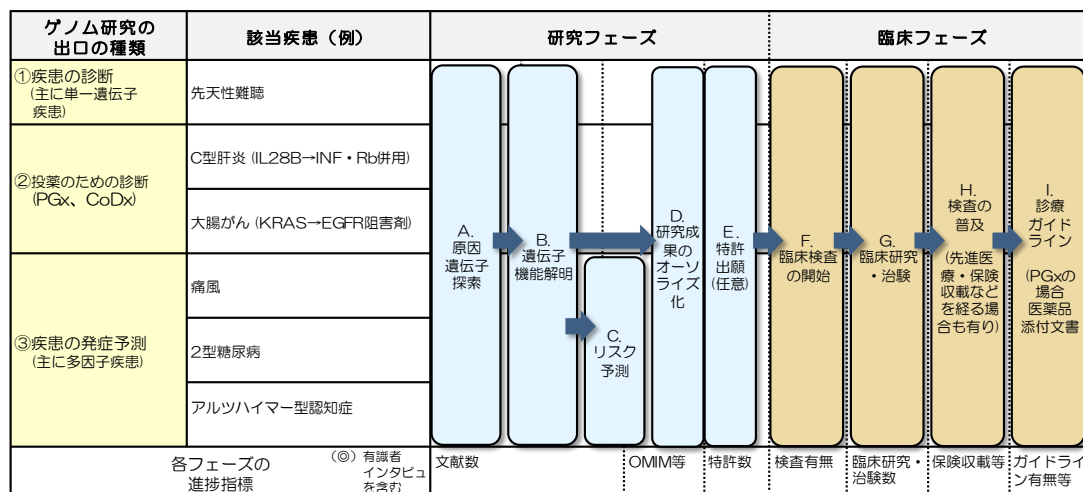


図 3-2 ゲノム医療実現化プロセスの仮説構築

### 3.3 各フェーズにおける指標の設計

前章で設定したゲノム医療実現化プロセスの各フェーズに対して進捗状況を把握するための指標を設定した（表 3-2）。以下に、各フェーズで用いた指標について説明する。

#### 1) 個別研究フェーズ

前章のゲノム医療実現化プロセスのフェーズのうち、A.原因・関連遺伝子探索からC.リスク予測に該当するフェーズである。本フェーズでは、文献数の推移を指標とした。文献数は、疾患別の総文献数だけでなく、各疾患のなかで基礎と臨床研究に区分した文献数や、研究テーマ別、著者別、著者の国別論文数についても指標とした。

#### 2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

本フェーズでは、個別研究の成果が蓄積された結果、OMIM、ClinVar 等のデータベースのなかでオーソライズされた（正しい知識として認知された）疾患原因・関連遺伝子の件数を指標とした。

#### 3) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

本フェーズでは、ゲノム医療の実現化に繋がる可能性が考えられる特許件数を指標とした。ただし遺伝子検査等のゲノム研究に関わる特許をキーワードや分野コード（IPC コード等）で網羅的に特定するためには時間をかけた精査が必要であること、また本調査では設定したゴールに向かうゲノム研究を把握することを目的としていることから、1)個別研究フェーズで収集した論文が直接引用されている特許に限定して、特許件数を把握することとした。

- 4) 研究成果のオーソライズ化フェーズ  
本フェーズでは、疾患の原因・関連遺伝子に対する遺伝子検査の実施状況を指標とした。なお、医療機関内における検査の実施数ではなく、主な民間の臨床検査会社における実施の有無を把握することとした。さらに、海外における実施状況も指標とした。
- 5) 臨床研究・治験フェーズ  
本フェーズでは、国内外で行われている臨床研究・治験の実施件数を指標とした。
- 6) 先進医療フェーズ  
本フェーズでは、厚生労働省の先進医療施策に採用された医療技術の有無、及び先進医療として検証後、保険収載された遺伝子検査の有無を指標とした。
- 7) 保険収載フェーズ  
6)先進医療フェーズと同じ指標とした。
- 8) 診療ガイドライン化フェーズ  
本フェーズでは、診療ガイドラインにおいて該当する遺伝子検査が必須・推奨として記載されていることを指標とした。
- 9) 医薬品添付文書化フェーズ  
8)診療ガイドライン化フェーズと同様に、本フェーズでは、医薬品添付文書中に、ファーマコゲノミクス (PGx) のための遺伝子検査が必須・推奨として記載されていること、あるいは医薬品の効果や副作用に関連する遺伝子についての記載があることを指標とした。

表 3-2 ゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの指標設定とデータ収集リソース

大区分	小区分	指標	対象国	指標計測方法	データ収集リソース	収録数	自動化
研究フェーズ	1) 個別研究フェーズ	文献数推移 (基礎・臨床別、研究テーマ別、国・著者別)	国内・外	対象疾患のゲノム研究文献を網羅的に収集。研究フェーズ別の論文数推移、著者一覧を集計	PubMed	2.6千万	○
	2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ	疾患原因・関連遺伝子数		オーソライズされた疾患-遺伝子関係情報(疾患の原因・関連遺伝子情報)を収集	OMIM	2.3万	○
					ClinVar	17万	○
3) 特許フェーズ	文献引用特許数推移	研究成果が特許につながった事例を抽出し、年推移等を集計	特許DB (Lens.org)	-	○		
臨床フェーズ	4) 臨床検査フェーズ	実施の有無・機関数	国内・外	データベースや統計データ、本事業及びその後も継続的にアンケートを実施し臨床検査の実施数を集計	Genetic Testing Registry	3.3万	○
	5) 臨床研究・治験フェーズ	臨床研究・治験数		ゲノム情報を加味した国内の臨床研究を疾患別に収集・集計	大手受託検査会社の実施検査	-	×
					ICTRP (WHO)	36万	○
	6) 先進医療フェーズ	先進医療有無	厚労省の先進医療施策に採用された医療技術を疾患(・遺伝子)別に収集・整理	ClinicalTrials.gov (NIH)	21万	○	
	7) 保険収載フェーズ	保険収載有無	保険収載されている遺伝子検査を疾患・遺伝子別に整理	先進医療HP(厚労省)	-	×	
	8) 診療ガイドライン化フェーズ	ガイドライン有無	遺伝子検査が診療ガイドラインに掲載されている疾患・遺伝子を集計・整理	保険収載HP(厚労省)	-	×	
9) 医薬品添付文書化フェーズ	添付文書記載有無	国内・外	PGx・CoDxが推奨されている医薬品の添付文書を収集・整理	診療ガイドラインHP(各学会等)	-	×	
				添付文書 (PMDA)	1.3万	○	
					Drug Labels (PharmGKB)	200	○

### 3.4 指標計測のためのリソースの選定

前章で設定したゲノム医療実現化フェーズの各フェーズの指標を計測するためのリソース調査を実施し、具体的な取得方法や件数規模、データ構造等を調査し、本業務の目的に適したリソースを確定した(表 3-2、表 3-3)。以下に、各フェーズで用いることとしたリソースについて述べる。

### 1) 個別研究フェーズ

文献数推移の指標化については、無償でデータの参照、取得が可能な医学・生物学文献データベース PubMed を利用することとした。なお、有償の文献データベースとしてはトムソン・ロイター社が提供する Web of Science や、JST が収集しジーサーチからサービスされている JDreamIII 等もあるが、データの最新性や付加情報の有無等も考慮し、導入については今後の検討課題とした。PubMed は大規模な文献検索や、検索の結果ヒットした文献のタイトル、著者、要約等の情報を取得するための仕組みを提供している。この仕組みを用いて、ウェブブラウザ上で1件ずつ検索、参照、ダウンロードするのではなく、プログラミングによるそれらの自動化を行うこととした。また、自動収集した文献データを使った研究テーマ別や著者別等の集計も自動化した。

### 2) 研究成果オーソライズ化フェーズ

疾患原因・関連遺伝子数の指標化については、それらが登録されている OMIM や ClinVar、GeneReviews、GWAS Catalog を調査対象リソースとした。

- ✓ OMIM は主に単一遺伝子疾患について疾患情報と原因遺伝子がレビュー形式で記載されているが、多因子遺伝子疾患も一部含まれている。なお、ウェブページ上での参照は無償であるが、データのダウンロードはライセンス契約が必要であるため、本調査においては ClinVar 等のデータベースで引用されている OMIM の ID のみを利用した。
- ✓ ClinVar は疾患に関連するバリエーションの情報が登録されたデータベースである。ダウンロード可能なデータには疾患名を識別するための ID として MedGen (ゲノム医療に関連する用語のデータベース) の ID 以外に、OMIM の ID や、OMIM と同様に世界的に広く利用されている疾患用語データベース SNOMED-CT の ID も付与されており、今後、疾患関連の様々なデータベース間のリンクを辿るために活用できると考えられる。遺伝子の ID については、NCBI の統一 ID とともに、HUGO (ヒトゲノム国際機構) で制定されている世界的に広く用いられている遺伝子 ID・シンボルが付与されている。
- ✓ GeneReviews は疾患別に原因・関連遺伝子や発症割合、症状、診断方法、遺伝子カウンセリング等の情報が整理された総説である。各々のウェブページにタイトルとして疾患名が記載されているので、疾患名の入力により対象とする疾患の総説を特定する。
- ✓ GWAS Catalog は GWAS 研究の論文と論文から抽出された原因・関連遺伝子名、一塩基多型 (SNP)、多型がどの程度疾患に関与しているかを評価するための様々な指標 (リスクアレル頻度、p 値、オッズ比等) がデータベース化されたものである。データをダウンロードすることも可能である。

### 3) 特許フェーズ

文献引用特許数の指標化には、無償公開されており、PubMed 文献との紐付けが容易な特許データベース Lens.org を利用した。特許中に引用されている別特許や論文が一覧化されている。また、各特許に引用されている論文の PubMed の ID も付与されているため (PubMed に収録されている論文に限る)、1)個別研究フェーズで特定した論文を引用している特許を調べることが容易である。ただし、データのダウンロード機能・サービスは提供されていないことから、引用特許を大規模に調査するためにプログラミングによる自動化を行った。

- 4) 臨床検査フェーズ  
本フェーズにおける実施状況の指標化については、民間の臨床検査会社での実施の有無を把握することとしたため、国内大手8社のホームページを個別に参照し、調査した。また、海外における実施状況についても、米国が中心となるが、GTRを対象リソースとして調査した。GTRについてはデータの一括ダウンロードを行った。
- 5) 臨床研究・治験フェーズ  
本フェーズにおける実施状況の指標化については、世界的な臨床研究・治験データベースである、WHOのICTRP、及びNIHのClinicalTrialsの2つのデータベースを対象リソースとした。また、ICTRPの国内登録サイトの1つであるUMIN-CTRについては、国内の全登録分に占める割合が高いこと、また、「ゲノム情報の取扱」の有無が記載されており、ゲノム研究に関わる臨床研究・治験かどうかの判断に使えることから、調査の対象とした。ICTRP及びClinicalTrialsについては、検索によりヒットしたデータの一括ダウンロードが可能のため、疾患名を特定することによりデータの一括収集を行った。UMIN-CTRについては、ダウンロード機能がないため、プログラミングによって収集した。
- 6) 先進医療フェーズ  
先進医療としての採用の有無については、厚生労働省の先進医療施策のホームページにおいて、先進医療会議や先進医療技術審査部会の過去の議事録や会議資料等を参照することにより、これまでに採用された先進医療の件名を整理した。
- 7) 保険収載フェーズ  
保険収載の有無については、厚生労働省や社会保険診療報酬支払基金等のホームページにおいて、診療報酬項目を精査し遺伝子検査に関わる検査項目を整理した。遺伝学的検査(D006-4)以外に、悪性腫瘍組織検査(D004-2)におけるEGFRについての遺伝子検査やK-RASについての遺伝子検査を対象とした。
- 8) 診療ガイドライン化フェーズ  
診療ガイドライン中の遺伝子診断の記載については、その制定、公開を行う学会ホームページを中心に探索し、内容を精査の上、遺伝子診断の記載の有無を判断した。なお、各学会で診療ガイドラインが公開されているかどうかを効率的に探索するために、ウェブ検索とともに、UMIN学会情報やMindsの診療ガイドライン一覧を活用した。
- 9) 医薬品添付文書化フェーズ  
遺伝子検査についての添付文書記載については、効率的な調査のために、スタンフォード大学で運営されているウェブサイトであるPharmGKBの情報を活用した。PharmGKBでは米国(Food and Drug Administration : FDA)、欧州(European Medicines Agency : EMA)、日本(医薬品医療機器総合機構 : PMDA)、カナダ(Health Canada Santé Canada : HCSC)における遺伝子検査の必須・推奨等の記載(Drug Label)が一覧表として整理されている。さらに各国の添付文書へのリンクや遺伝子検査の記載箇所のハイライト、参考文献のPubMedへのリンク等もあり、本調査においてフェーズ間の関係付けにおいても活用した。

表 3-3 各フェーズの指標計測のためのデータ収集リソース及び収集方法

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
1) 個別研究 フェーズ	PubMed (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	キーワード検索や文献情報の一括取得のための仕組みが提供されている。詳細は以下を参照のこと。 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25500/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25500/</a>
2) オーソライズ化フェーズ	OMIM (Johns Hopkins 及び NCBI)	<a href="http://www.omim.org/">http://www.omim.org/</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim</a>	OMIM のデータダウンロードにはライセンス契約が必要である。 <a href="http://www.omim.org/downloads">http://www.omim.org/downloads</a> (本調査では OMIM は直接使わず、ClinVar 等の他データベースで引用されている OMIM ID のみを利用。)
	ClinVar (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>	ウェブページ上で参照可能なデータを一括で以下からダウンロード可能である。 <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/clinvar/</a> OMIM や SNOMED、HUGO 等の他データベースの ID も付与されているため、データベース間の連携も可能である。
	GeneReviews (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/</a> <a href="http://grj.umin.jp/">http://grj.umin.jp/</a> (日本語版)	GeneReviews は、各ウェブページが疾患ごとの総説となっている。対象とする疾患名を入力し、ヒットした情報を 1 件ずつ確認する必要がある。
	GWAS Catalog	<a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/">https://www.ebi.ac.uk/gwas/</a>	以下より、ウェブページ上で参照可能なデータを一括ダウンロードすることが可能である。 <a href="https://www.ebi.ac.uk/gwas/docs/downloads">https://www.ebi.ac.uk/gwas/docs/downloads</a>
3) 特許フェーズ	Lens.org	<a href="https://www.lens.org/lens/">https://www.lens.org/lens/</a>	特許のなかで引用している別特許や論文の情報を参照することが可能である。PubMed に収録された引用論文であれば、PubMed ID が付与されているため、特定のゲノム論文を引用している特許を調査することも容易である。データの一括ダウンロード機能はないため、大規模な調査においてはプログラミングが必要。
4) 臨床検査 フェーズ	Genetic Testing Registry (NCBI)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/</a>	以下のサイトからダウンロード可能である。 <a href="ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/README.html">ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/pub/GTR/ README.html</a>

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
	国内民間臨床検査会社 大手 8 社 (株式会社エスアールエル、株式会社ビー・エム・エル、株式会社 LSI メディエンス、株式会社ファルコバイオシステムズ、(株式会社江東微生物研究所、株式会社昭和メディカルサイエンス、株式会社保健科学研究所、株式会社メディック)	<p>(株式会社エスアールエル)  <a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/index.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/index.htm</a>  (株式会社ビー・エム・エル)  <a href="http://uwb01.bml.co.jp/kenasa/">http://uwb01.bml.co.jp/kenasa/</a>  (株式会社 LSI メディエンス)  <a href="http://www.medience.co.jp/rinsho.html">http://www.medience.co.jp/rinsho.html</a>  (株式会社ファルコバイオシステムズ)  <a href="http://www.falco-genetics.com/brca/medical/brca12/index.html?cid=p02">http://www.falco-genetics.com/brca/medical/brca12/index.html?cid=p02</a>  (株式会社江東微生物研究所)  <a href="http://www.koutou-biken.co.jp/clinical/clinical01-1.htm">http://www.koutou-biken.co.jp/clinical/clinical01-1.htm</a>  (株式会社昭和メディカルサイエンス)  <a href="http://www.sms.co.jp/clinical/index.html">http://www.sms.co.jp/clinical/index.html</a>  (株式会社保健科学研究所)  <a href="http://www.hkk.co.jp/business_guidance/gene-related_check/">http://www.hkk.co.jp/business_guidance/gene-related_check/</a>  (株式会社メディック)  <a href="http://www.medic-grp.co.jp/kensa_top.html">http://www.medic-grp.co.jp/kensa_top.html</a></p>	国内検査会社については、ホームページに一覧か検索機能が用意されているが、ダウンロード機能はない。



区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
5) 臨床研究・治験フェーズ	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	<a href="http://apps.who.int/trialsarch/">http://apps.who.int/trialsarch/</a>	一般利用者向けにキーワード検索を行いヒットした一覧をダウンロードする機能が提供されている。またプログラミング実行可能な仕組みも提供されている。 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/download">https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/download</a>
	NIH ClinicalTrials	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	キーワード検索を行いヒットした一覧をダウンロードする機能が提供されている。
	UMIN-CTR (臨床 試験登録 システム)	<a href="http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm">http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm</a>	一括ダウンロード機能はないため、プログラミング等により収集が必要である。
6) 先進医療フェーズ	先進医療 (厚生 労働省)	<a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/sensiniryu/">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/sensiniryu/</a> (先進医療会議) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129195">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-hoken.html?tid=129195</a> (先進医療技術審査部 会) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=127310">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=127310</a>	厚生労働省の先進医療ホームページの先進医療会議や先進医療技術審査部会の過去の議事録や会議資料等を参照することができる。
7) 保険収載フェーズ	保険収載 (厚生 労働省)	(厚生労働省、社会保険診療報酬支払基金等のホームページ)	遺伝子検査に関わる検査項目については精査が必要なため、診療報酬点数表等を参照し判断する。今回は、遺伝学的検査 (D006-4) 以外に、悪性腫瘍組織検査 (D004-2) の <i>EGFR</i> についての遺伝子検査や <i>K-RAS</i> についての遺伝子検査を対象とする。
8) 診療ガイドライン化フェーズ	診療ガイド ライン	(UMIN 学会情報) <a href="https://center6.umin.ac.jp/gakkai-bin/gakkai/gakkai_list">https://center6.umin.ac.jp/gakkai-bin/gakkai/gakkai_list</a> (Minds ガイドライン センター) <a href="http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php?main_tab=1&amp;menu_id=9">http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php?main_tab=1&amp;menu_id=9</a>	疾患ごとに診療ガイドラインが学会等によって制定されホームページから公開されている。ウェブ検索を使って診療ガイドラインを探すとともに、UMIN 学会情報に記載されている各学会の診療ガイドライン情報や Minds のガイドライン一覧をもとに効率的に探すことが可能である。ただし、診療ガイドラインのなかで遺伝子診断の必須・推奨が記載されているかは精査が必要である。

区分	データ収集 リソース (提供先)	リソース公開 URL	データ収集方法
9) 医薬品添 付文書化フ ェーズ	医薬品 添付文書	(PharmGKB Drug Labels) <a href="https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do">https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do</a>  (PMDA 添付文書 検索) <a href="http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenu_base.html">http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenu_base.html</a>	NIH/NIGMS からの資金を受けてスタンフォード大学が運営する PharmGKB というサイトでは米国 (FDA)、欧州 (EMA)、日本 (PMDA)、カナダ (HCSC) における遺伝子検査の必須・推奨等の記載 (Drug Label) が一覧表として整理されている。さらに各国の添付文書へのリンクや遺伝子の記載箇所のハイライト、参考文献の PubMed リンク等もあり。データも以下からダウンロード可能である。  ( <a href="https://www.pharmgkb.org/downloads/">https://www.pharmgkb.org/downloads/</a> ) PMDA からの国内で発売されている医薬品の添付文書を参照可能。PDF 形式とともに XML 形式でも参照可能なため、参考文献の整理等もプログラミング処理等により自動化することも可能である。

### 3.5 各リソースを用いた指標計測

本章では、前章で調査した各フェーズの進捗状況を把握するための指標について実際のデータを収集・分析した結果を示す。

#### (1) 個別研究フェーズ

個別研究フェーズでは、医学・生物学分野の文献を収録し公開されている PubMed を用いて各疾患のゲノム研究論文を収集した。収集した文献から研究の進捗フェーズを把握するために、a) 基礎・臨床区分別、b) 研究テーマ別、c) 国別、d) 著者別に集計・分析した。

各疾患別にゲノム研究に関連する論文 (以下、「ゲノム研究論文」という。) を収集するために、検索キーワードとして、疾患名に加えて、「ゲノムあるいは遺伝子 (genome OR gene)」を用いることとした。また、疾患名の検索キーワードとしては、に記載したキーワードを用いた。なお、PubMed では、MeSH タームと呼ばれるシソーラス (専門用語体系) のなかで、同義語として定義されているキーワードについても同時に検索を行う機能が備わっている。今回の調査を通じて、疾患名については、さらなる検討の余地が残った。具体的には、先天性難聴に対する有識者インタビューのなかで「hearing loss もキーワードとして追加すべき」との助言を頂いたが、本調査においては時間の関係上反映することができなかった。今後、より多くの疾患について進捗把握を行うためには、都度疾患名に対して複数のキーワードを設定することは効率的でないことから、SNOMED-CT や OMIM、MeSH ターム等で使われている疾患名による検索を試行し、ヒット件数等を確認し、必要に応じて個別にキーワード

を追加することが適切であると考えられた。

次に、設定した検索キーワードを使って PubMed による検索を行った結果、ヒットした論文件数を同じ表内に示す（表 3-4）。大腸がんや 2 型糖尿病、アルツハイマー型認知症については、疾患全体の論文数が 10 万件を超えるかそれに近い件数があった。

表 3-4 個別研究フェーズにおける PubMed ゲノム研究論文の検索用疾患名キーワード

疾患名	検索用キーワード	論文件数		
		疾患全体	ゲノム研究のみ	ゲノム研究割合
先天性難聴	congenital deafness	4,136	1,015	24.5%
C 型慢性肝炎	chronic hepatitis c	24,557	2,892	11.8%
大腸がん	colon cancer	113,327	20,509	18.1%
痛風（あるいは高尿酸血症）	gout OR hyperuricemia	13,233	729	5.5%
2 型糖尿病	diabetes mellitus type 2	103,426	11,372	11.0%
アルツハイマー型認知症	alzheimer disease	80,804	11,736	14.5%

なお、今後、様々な疾患について、同様の検索・分析を行うことを想定し、論文の収集は PubMed で提供されている仕組みを利用し、ウェブページ上で検索を行うことや論文情報を一括ダウンロードすることなく、自動で行えるようにプログラミング技術を用いた。

収集した論文情報を利用して、図 3-3 のように a)基礎・臨床区分別、b)研究テーマ別、c)国別、d)著者別に集計・分析した結果を示す。

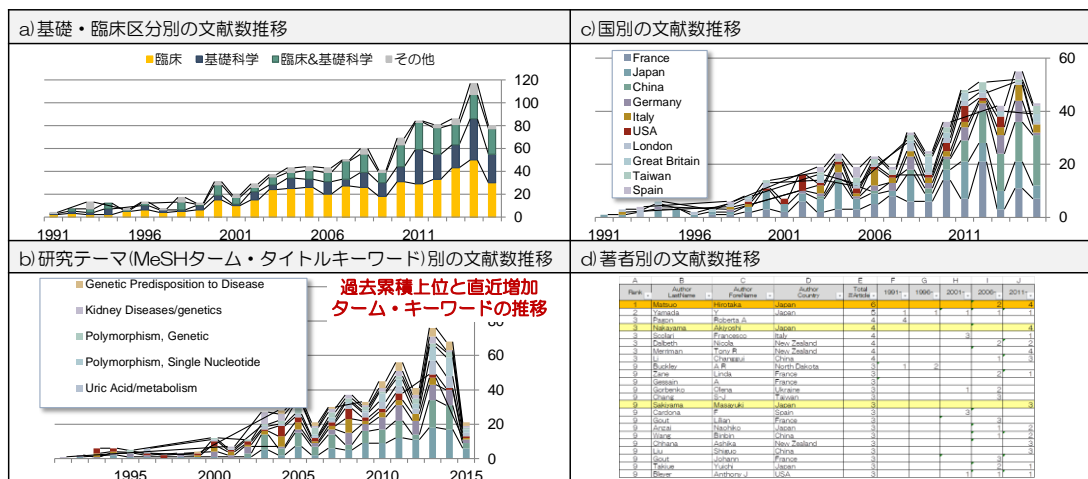


図 3-3 個別研究フェーズの進捗状況を把握するための論文の集計・分析方法

### a)基礎・臨床区分別の論文数推移

文献を基礎研究と臨床研究に区分する手法を開発し、疾患別のゲノム研究論文を基礎・臨床に区分して推移を分析した。

PubMed では文献ごとに MeSH ターム（医学・生物分野の専門用語体系）が付与されているが、文献が収録されている雑誌（以下、「ジャーナル」という。）にも MeSH タームが付

与されている。このジャーナル単位の MeSH タームに基づき、ジャーナルを基礎・臨床に区別し、そのジャーナルに収録されている文献にも同じ区分を付与することとした。

MeSH タームは階層的な分類構造が定義されたシソーラスであり、最上位階層は A から Z に分類されている。このうち H 分類 (Disciplines and Occupations) は学術分野を定義しており、H01 分類は Natural Science Disciplines、また H02 分類は Health Occupations を表すことから、各々基礎あるいは臨床科学と区分することとした。一方、H 分類以外については、例えば A 分類 (Anatomy)、B 分類 (Organisms) のようになっており、個別に基礎か臨床科学のいずれかを判定した (表 3-5)。次に、ジャーナルに付与された MeSH タームのうち、頻出ターム上位 20 件について、基礎・臨床への分類を行った (表 3-6)。最も多いターム 1,474 件のジャーナルに付与されている Medicine である。Medicine は MeSH 階層の H02.403 に区分されていることから、最上位階層の H02 分類により前述のように臨床科学に区分する。同様に、ジャーナルに付与されている MeSH タームの区分に基づき、各ジャーナルを基礎・臨床に区分した。ただし、H01.158.703 (基礎科学に該当) と H02.628 (臨床科学に該当) の両方に分類されている Pharmacology のようなタームについては、基礎&臨床の境界分野とすることとした。

表 3-5 MeSH ターム最上位階層をもとにした基礎・臨床区分方法

MeSH 最上位階層	MeSH 最上位階層タイトル	ジャーナル 区分	ジャーナル 件数
A	Anatomy	臨床	865
B	Organisms	基礎科学	313
C	Diseases	臨床	4,336
D	Chemicals and Drugs	基礎科学	1,134
E	Analytical, Diagnostic and Therapeutic	臨床	
F	Psychiatry and Psychology	臨床	2,479
G	Phenomena and Processes	基礎科学	1,716
H	Disciplines and Occupations		10,429
H01	Natural Science Disciplines	基礎科学	3,982
H02	Health Occupations	臨床	6,447
I	Anthropology, Education, Sociology and Social	臨床	
J	Technology, Industry, Agriculture	基礎科学	
K	Humanities	臨床	512
L	Information Science	基礎科学	382
M	Named Groups	区分無し	754
N	Health Care	臨床	2,292
Z	Geographicals	区分無し	1,082
MeSH ターム の付与無し		区分無し	69

表 3-6 MeSH タームをもとにしたジャーナルの基礎・臨床区分結果

ジャーナル 区分	MeSH タイトル	MeSH ID	MeSH 階層	ジャーナル 件数
臨床	Medicine	D008511	H02.403	1,474
臨床	Dentistry	D003813	E06 H02.163	534
臨床	Nursing	D009729	H02.478 N04.452.758.377	354
臨床	Public Health	D011634	H02.403.720 N01.400.550 N06.850	326
臨床	Neoplasms	D009369	C04	326
区分無し	United States	D014481	Z01.107.567.875	302
基礎科学	Biology	D001695	H01.158.273	282
基礎科学	Research	D012106	H01.770.644	260
基礎科学	Biochemistry	D001671	H01.158.201 H01.181.122	241
臨床	General Surgery	D013502	H02.403.810.300	227
基礎科学	Molecular Biology	D008967	H01.158.201.636 H01.158.273.343.59 H01.181.122.650	223
臨床	Pediatrics	D010372	H02.403.670	206
基礎科学	Science	D012586	H01.770	203
臨床	Psychiatry	D011570	F04.096.544 H02.403.690	203
臨床	Mental Disorders	D001523	F03	192
基礎科学	Microbiology	D008829	H01.158.273.540	186
臨床&基礎	Pharmacology	D010600	H01.158.703 H02.628	186
臨床	Delivery of Health Care	D003695	N04.590.374 N05.300	182
臨床	Neurology	D009462	H02.403.600	181
臨床	Pathology	D010336	H02.403.650	177

検証用疾患のゲノム研究論文について、論文総数の推移や論文を基礎・臨床に区分した結果を比較すると（図 3-4）、以下のように 2 群に大別されることが分かった。1 つは、2 型糖尿病や大腸がんのように論文数が多く、比較的単調に増加している疾患であり、もう一方は先天性難聴や C 型慢性肝炎のように比較的論文数は少ないが、ある時点で論文数が急増している疾患である。基礎と臨床の割合の推移に関しては、全体的には基礎が増加する疾患が多いものの、先天性難聴のように初期には基礎が占める割合が高いが、近年では臨床の割合が増加している疾患も見られた。なお、論文数の急増は疾患関連遺伝子が発見された時期に一致することから、論文数の推移分析は進捗把握の指標として一定の価値があると判断できる。

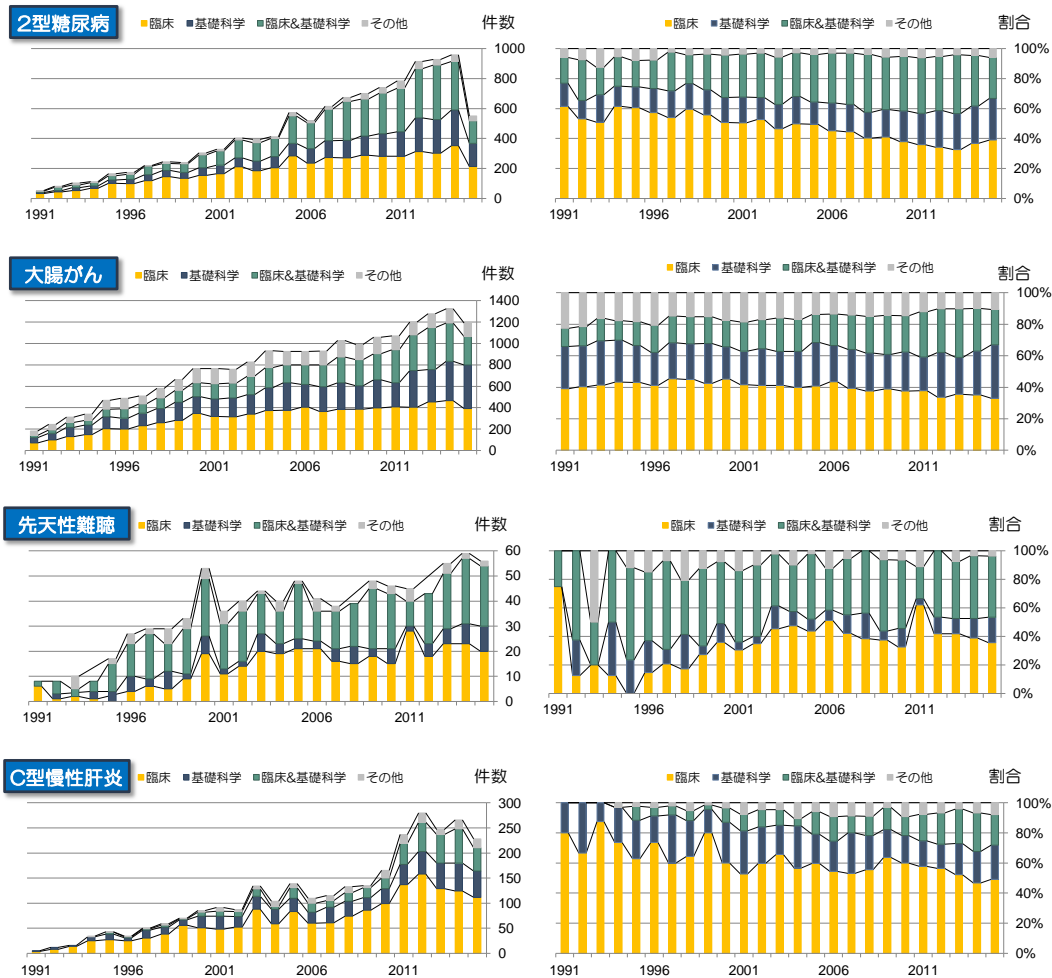


図 3-4 基礎・臨床区分別のゲノム研究論文数の推移

## b) 研究テーマ別の論文数推移

疾患別のゲノム研究論文を、研究テーマ別に分類し年次推移を把握する手法を検討した。論文に付与されている MeSH タームごとに論文数を集計することにより、研究テーマの推移の把握を行うこととした。ただし、MeSH タームにはこの数年で出現した最新タームは含まれていないこと、また MeSH タームの付与は PubMed 運営機関において手作業で行われているため、論文が発表されてから付与までに数か月～数年のタイムラグがあることが考えられる。そのため、論文ごとに研究テーマを区分する方法として、①論文に付与されている MeSH タームを用いる方法及び②テキストマイニングツールによって論文のタイトルから抽出したキーワードを用いる方法の2通りについて検証を行った。

①MeSH タームによる区分では、プログラミング処理により、各疾患のゲノム研究論文の MeSH ターム情報を PubMed から網羅的にダウンロードし集計した。②のタイトル中のキーワードによる区分では、同様に PubMed から網羅的にダウンロードした論文のタイトルを、テキストマイニングツールにより単語に分割し、特徴的な単語（以下、「キーワード」という。）の年次推移を調べた。なお、テキストマイニングツールは、東京大学の辻井研究室が開発した構文解析ツールである enju-2.4.2 を用いた ([www.nactem.ac.uk/enju/](http://www.nactem.ac.uk/enju/))。

MeSH ターム、あるいはキーワード区分のいずれの場合も、疾患ごとに非常に多種のターム・キーワードが収集される。そのため、①累積出現度数が大きいターム・キーワード、及び②直近5年間の急増ターム・キーワードの2種の絞込みを実施した。①累積出現度数が大きいターム・キーワードの絞込みでは、例えば疾患原因・関連遺伝子の発見や、疾患名の詳細区分が途中から定義されたもの（デュシェンヌ型筋ジストロフィー等）が、ターム・キーワードの増加として「見える化」できたことから、一定の利用価値があることが分かった。一方、②直近5年間の急増ターム・キーワードの絞込みについては、直近5年間とその前の5年間でターム・キーワードが含まれる論文数、及びゲノム研究に関する総論文数を比較し、ターム・キーワードが含まれる論文数の増加率の方が2~3倍以上であるものを抽出した。その結果、特に最近盛んに行われている研究テーマ等について、より鮮明に見える化ができることが示された（有識者インタビューでも確認済）。以上のことから、本調査では、①累積出現度数が大きいターム・キーワード、及び②直近5年間の急増ターム・キーワードの両方を研究テーマ把握の指標として採用することとした。

上記の手法により、検証用疾患のゲノム研究論文について、研究テーマの推移を分析した。直近急増ターム・キーワードを見ると、例えばアルツハイマー型認知症の場合、2006~2010年の5年間には *ApoE* やリスク評価等のテーマが急増していることが分かる（図 3-5）。一方、2011~2015年の直近5年間には、GWAS やマイクロRNA、エピジェネシス等のテーマが増加することが分かり、年代別に注目される研究テーマを明らかにすることができた。なお、上述のように MeSH タームのみで最新の研究テーマを把握することは困難なことから、最新情報や将来動向の把握を国際学会の要旨や有識者インタビュー等により補完することも重要であると考えられる。

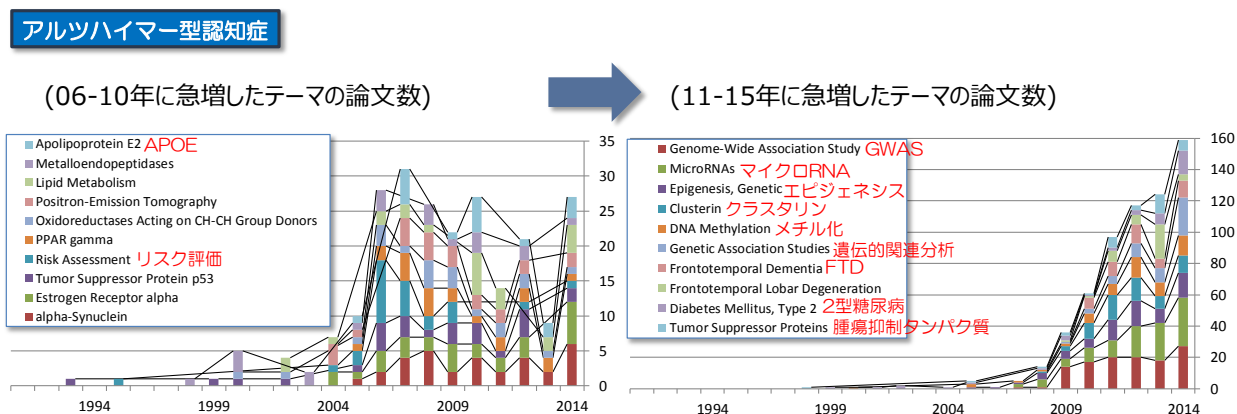


図 3-5 期間ごとの急増研究テーマの推移

### c) 国別の論文数推移

疾患別ゲノム研究論文の著者の国名を特定し、国別論文数の推移を指標化した。

論文は共著の場合も多いが、筆頭著者を代表者として扱い、筆頭著者の国名から論文が投稿された国を特定した。なお、PubMed の収録情報では、第2著者以降について所属機関が省略されていることが多く、また責任著者の情報も含まれていない。有識者インタビューのなかでも、流動性の高い筆頭著者ではなく責任著者を用いるべきとの意見を頂いたため、今

後、有償データベースを利用した責任著者の抽出についても検討が必要であると考えられた。

筆頭著者の所属機関情報から国名を特定するために、国名の記載がある場合は国名を抽出し、特に米国のように州名の記載しかない場合等、国名の記載がない場合については州名や都市名を抽出した。州名や都市名から国名を特定するために MeSH タームの Z01 分類 (Geographic Locations) を用いた (図 3-6)。MeSH タームの Z01 分類に含まれる州・都市名等の地名が所属機関に含まれていた場合は、その該当地名の上位層の国名を探索し国名を自動的に特定するロジックを開発した。

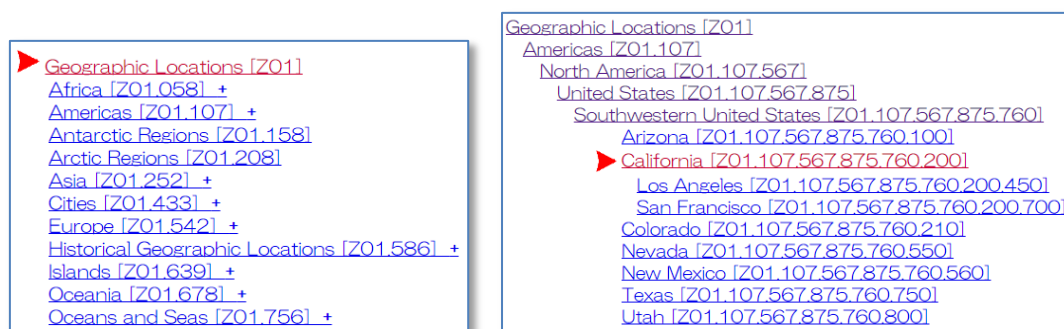


図 3-6 州・都市名等から国名を特定するために利用した MeSH ターム (Z01 分類)

次に、検証用疾患のゲノム研究論文について筆頭著者の国名を特定し、国別の論文数推移を分析した。その結果、従来からその疾患のゲノム研究が盛んな国、最近になって顕著に盛んになっている国等の判別が可能となることが分かった。例えば、C 型慢性肝炎の場合、日本に C 型肝炎ウイルスが侵入・拡散した歴史的な経緯から国内におけるゲノム研究が進められてきたことが、論文数の推移にも表れている (図 3-7)。他の疾患の場合、最近の傾向として中国の論文数の増加が顕著で、直近では世界で第 1 位の論文産出国となっている。しかし、インパクトファクター (IF) 上位のジャーナルだけに限定するとその傾向は変わることから、目的に応じてジャーナルの絞込みが必要であると考えられる。ただし、疾患による研究規模の違いから疾患特異的なジャーナルの IF 値が異なることから、分野ごとに閾値とする IF 値を変える等、絞込みの工夫が求められる (図 3-8)。

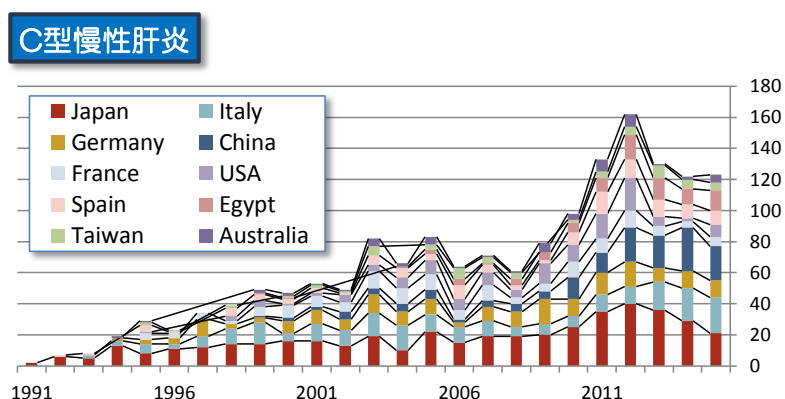


図 3-7 国別論文数の推移 (C 型慢性肝炎の場合)



## 2型糖尿病

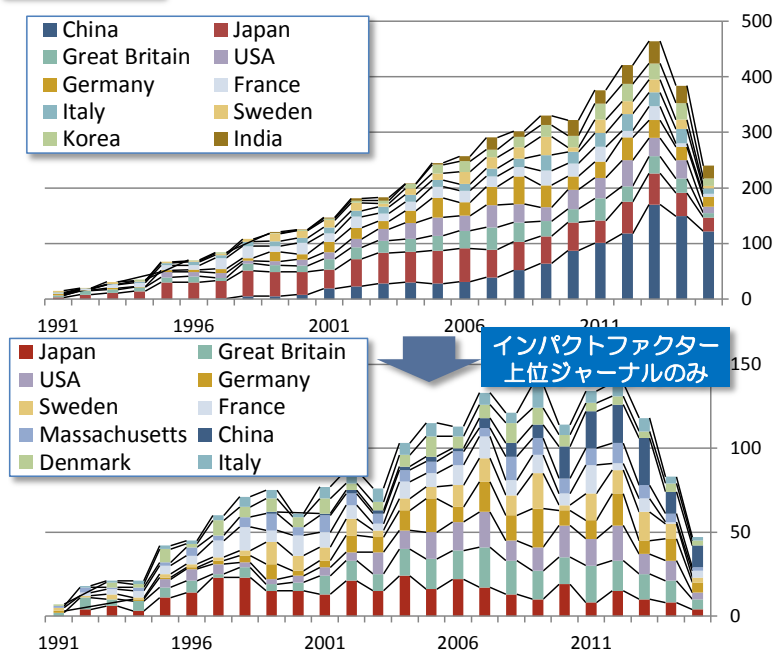


図 3-8 インパクトファクターを用いた主要ジャーナル絞込みによる国別論文数

### d) 著者別の論文数推移

疾患別のゲノム研究論文の著者別論文数を指標化し、キーパーソンを特定した。

収集した論文の全著者に対して、表記の異なる氏名を統一（名寄せ）した上で集計し、頻出著者を分析した。PubMed の収録情報では、著者名の名がイニシャル表記のみの場合も多いことから、名寄せにおいては、姓と、名のイニシャルの両方が一致する著者を同一人物であると判断した。ただし、この方法では、同姓同名の場合を区別できないことや、名が異なっても名のイニシャルが一致する場合には同一人物としてみなされる等の課題がある。最近では、ResearcherID（トムソン・ロイター社による研究者の ID）や、ORCID（著者名を一意的に識別できるようにすることを目的とする非営利組織である ORCID による研究者の ID）が整備されつつある。有償の文献データベースではこれらを利用すること、あるいは独自の名寄せロジックを開発することにより名寄せが行われている場合も多いため、今後これらの活用も含めた精度向上について、検討する必要がある。

検証用疾患のゲノム研究論文について著者別集計を行った結果、名寄せや責任著者の問題はあっても、対象疾患の国内外のキーパーソンを特定することにより、有識者インタビュー先の選定等に有用であることが分かった。C 型慢性肝炎の場合、国別集計と同様に、頻出著者に日本の研究者が非常に多い（表 3-7）。

表 3-7 論文数上位先集計による国内外キーパーソンの特定 (C型慢性肝炎の場合)

**C型慢性肝炎**

順位	姓	名(イニシヤル)	名	国名	所属	合計 件数	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15
1	(not identified)					65	2	1			1	2	2	3	3	7	12	16	9	2	4
2	Berg	T				46			1	3	1		3	4	8	4	4	5	5	2	3
3	Tanaka	Y	Yasuhiro	Japan	Department of Virology and Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya.	41			2		1	1		1	2	5	11	2	6	4	5
4	Zeuzem	S				40	1		1	1	1	1	4	1	2	3	6	3	4	2	3
5	Kato	N	Nobuyuki	Japan	Department of Tumor Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and	38		1	1	3	3	3	4	3	3	2	3	1	4	2	2
6	McHutchison	JG				37		2		2			2	1	1	1	6	9			3
6	Sarrazin	C				37	1		2	2	1	1	3	2	4	4	6	4	2	2	3
6	Mizokami	M	Masashi	Japan	The Research Center for Hepatitis & Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa.	37	2	1	2	1	1	1		1	2	5	8	3	4	1	1
9	Chayama	K	Kazuaki	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences,	34	1						2			1	2	9	4	5	3
9	Enomoto	N	Nobuyuki	Japan	First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Chuo, Yamanashi, Japan.	34	2		1	1	2				1	1	3	3	2	2	2
11	Spengler	U				32		2		2				2		3	3	3	4	4	2
12	Honda	M	Masao	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	31	1	1			3	1	2	1	1	4	4	1	4	2	2
13	Koike	K	Kazuhiro	Japan	Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo.	30	4		1	2	2		2	2	2	1	1	1	2	5	
13	Kaneko	S	Shuichi	Japan	Department of Gastroenterology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa, Japan.	30	2				4	1	2	1		3	4	1	4	2	2
13	Heim	MH				30	1		1	1	1		1	2		3	2	6	4	6	2
16	Kurosaki	M				28	2				1		1	1	1		4	1	1	1	3
17	Izumi	N	Namiki	Japan	Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan.	26	2		1	1	1	1	1	1	1		4	1	2	2	3
18	Thompson	AJ				25								1		1	4	5	11	1	2
18	Kobayashi	M	Mariko	Japan	Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, 1-3-1, Kajigaya, Takatsu-ku, Kawasaki, 213-8587.	25	2			2							2	4	5	2	1
20	Abe	H	Hiromi	Japan	Department of Gastroenterology and Metabolism, Applied Life Sciences, Institute of Biomedical and Health Sciences,	24									1	1	8	3	5	1	5
20	Kumada	H	Hirimitsu	Japan	Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.	24	1			1		1				1	1	5	4	5	1

(2) 研究成果のオーソライズ化フェーズ

研究成果オーソライズ化フェーズでは、個別研究において発見、蓄積された知見をもとにオーソライズされた疾患原因・関連遺伝子の件数を指標化した。

疾患原因・関連遺伝子等がオーソライズされ収録されているデータベースとして OMIM、ClinVar、GeneReviews、GWAS Catalog をリソースとして選定したが、上記データベースの情報は疾患別に適宜使い分ける必要がある。多因子疾患のゲノム研究の場合、個別遺伝子探索で発見された遺伝子のほとんどが GWAS で検証されていると考えてよいという意見を有識者より頂いたことから、GWAS Catalog による進捗把握が有用であると考えられる。一方、先天性難聴のように、頻度が 5% 以下のレアバリエントに起因する単一遺伝子疾患の場合は、そもそも GWAS を用いない。

以下にアルツハイマー型認知症を事例として、データベース間における収録内容の違いや関連性について記載する。

アルツハイマー型認知症の場合、GWAS Catalog では、ApoE 等が関連遺伝子と判定された論文数が多い (表 3-8)。一方、ClinVar でオーソライズされた関連遺伝子として、ApoE 以外にも早期発症型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として知られている APP や PSEN1、PSEN2 等も含まれる (表 3-9)。また、ClinVar では、疾患関連遺伝子に関連する OMIM ID の情報も得ることができる。

表 3-8 GWAS Catalog に収録されている疾患関連遺伝子とその論文数推移

アルツハイマー型認知症									
GWAS研究で判明した疾患関連遺伝子									
遺伝子名	論文数	08	09	10	11	12	13	14	15
-	289	9	19	7	49	38	72	44	51
intergenic	26	2		1		16	4	3	
APOE	21	4	4	2	2	3	4	2	
TOMM40	14	1	3	1	2	1	4	2	
CLU	9		4		2			1	2
BIN1	9				5	1		1	2
PICALM	9		1		2	1		1	4
CR1	6		2		2			1	1
PVRL2	6	1		1		1	2	1	
ABCA7	4				2		1	1	
APOC1	4	1				1	1	1	
MS4A6A	3				1			1	1
SORL1	3						1	1	1
CD33	3	1			1			1	
FRMD4A	3					3			
EPHA1	3				1			1	1
BCL3	2						1	1	
FNIP1	2								2
PTK2B	2							1	1
GLIS3	2						2		
SLC24A4	2							1	1
ACSL6	2								2

表 3-9 ClinVar に収録されている疾患関連遺伝子と疾患名、他データベースリンク ID

ClinVarにてオーソライズされた疾患関連遺伝子				
遺伝子名	疾患名	情報源	OMIM ID	最終更新日
A2M	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
ACE	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
ADAM10	Alzheimer disease 18	NCBI curation	615590	2014/12/4
APBB2	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
APOE	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation	606889	2011/9/2
APOE	Alzheimer disease, type 2	NCBI curation	104310	2011/9/2
APP	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
BLMH	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
HFE	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
MPO	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
NOS3	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PAXIP1	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PLAU	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16
PLD3	Alzheimer disease 19	NCBI curation	615711	2014/12/4
PSEN1	Alzheimer disease, type 3	NCBI curation	607822	2011/9/2
PSEN2	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation	606889	2011/9/2
SORL1	Alzheimer's disease	SNOMED CT	104300	2011/5/16

### (3) 特許化フェーズ

特許のなかで引用されているゲノム研究論文（被引用文献）と、ゲノム研究論文を引用している特許（引用特許）の年次推移を分析した。なお、複数の有識者より、希少疾患の場合には適用範囲が限定されるため、費用対効果の観点から特許化は、あまり研究の進捗とは関連しないという意見があった。このことから、特許化フェーズは必須フェーズとはしないこととした。

本調査では基礎研究が臨床に応用されることを仮説としていることから、特許と文献の引

用関係をもとにゲノム研究に関連する特許を抽出することを第1目標とした。そのため、無償で公開されている特許サイト Lens.org を用いて特定の論文を引用している特許を特定する方法のフィジビリティを検証することにした。Lens.org では特許 ID やキーワードをもとに特許検索が可能である。検索で見つかった特許の Citation 情報を見れば引用文献の一覧を参照することが可能である。また、各文献から PubMed へ移動することや、その文献を引用している他の特許の一覧を PubMed ID を用いて検索することが可能である (図 3-9)。(1) 個別研究フェーズにおいて収集したゲノム関連論文の PubMed ID リストを用いて、Lens.org の検索機能により引用特許の一覧を取得した。なお、特許は同一内容で複数の国に出願することがある。以下、そのような複数の特許を「特許ファミリー」という。そこで、単純に引用特許を集計すると同一内容が存在するため、同一ファミリーの特許は1件としてカウントするようにした。特許ファミリーの情報も本サイトから取得が可能である。論文と特許の引用関係分析は、引用特許と被引用文献の各々の ID を紐付けることが一番の課題であるが、有償データベースのうち、トムソン・ロイター社が提供する文献データベース Web of Science と特許データベース Thomson Innovation とは内部で引用関係情報を保有しており、引用特許の抽出を行うことが可能である。これらを用いた特許の引用関係分析、及び今回の Lens.org を用いた分析との比較検証は今後の検討課題である。

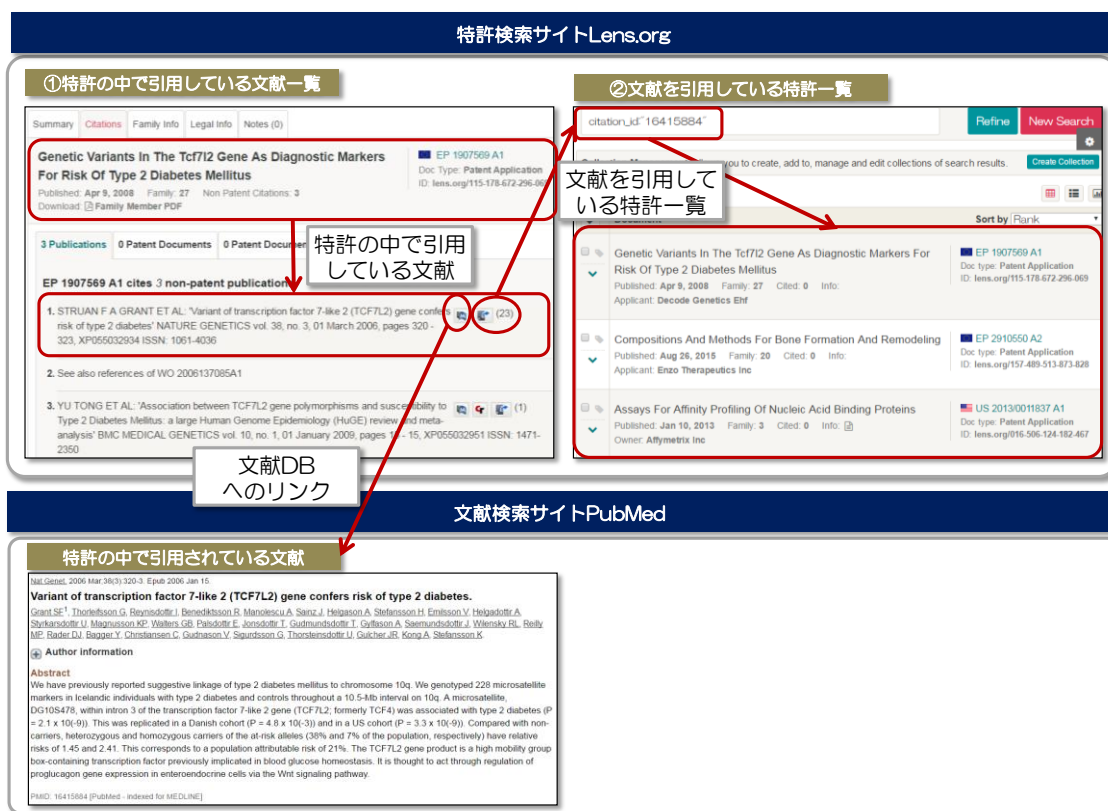


図 3-9 特許検索サイト Lens.org の機能概要

引用特許を収集・整理し、文献数は発表年、特許数は出願年と公開年に分け、年次推移を指標化した。また、ゲノム研究論文を引用している特許の内容を把握するために、2型糖尿病を例として、引用数の多い論文を抽出し、それらの引用特許を、タイトル、概要、クレームの内容をもとに整理した。

2型糖尿病の場合、1990年代のゲノム論文の増加とともに被引用文献数、引用特許数も増加している（図 3-10）。引用特許の内容は、診断手法と医薬品開発関連が多い（図 3-11）。ゲノム論文の増加とともに引用特許が増加する傾向や、診断手法や医薬品開発に関連する引用特許が多い傾向は、他の疾患と同様である。なお、2型糖尿病の場合、上記の内容に加えて疾患モデル動物関連の特許も見られた。

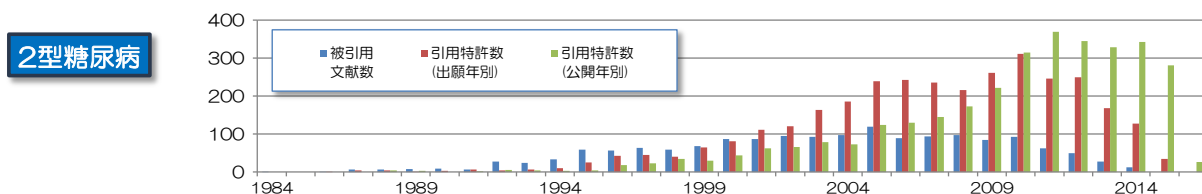


図 3-10 ゲノム研究論文を引用している特許数の推移（2型糖尿病の場合）

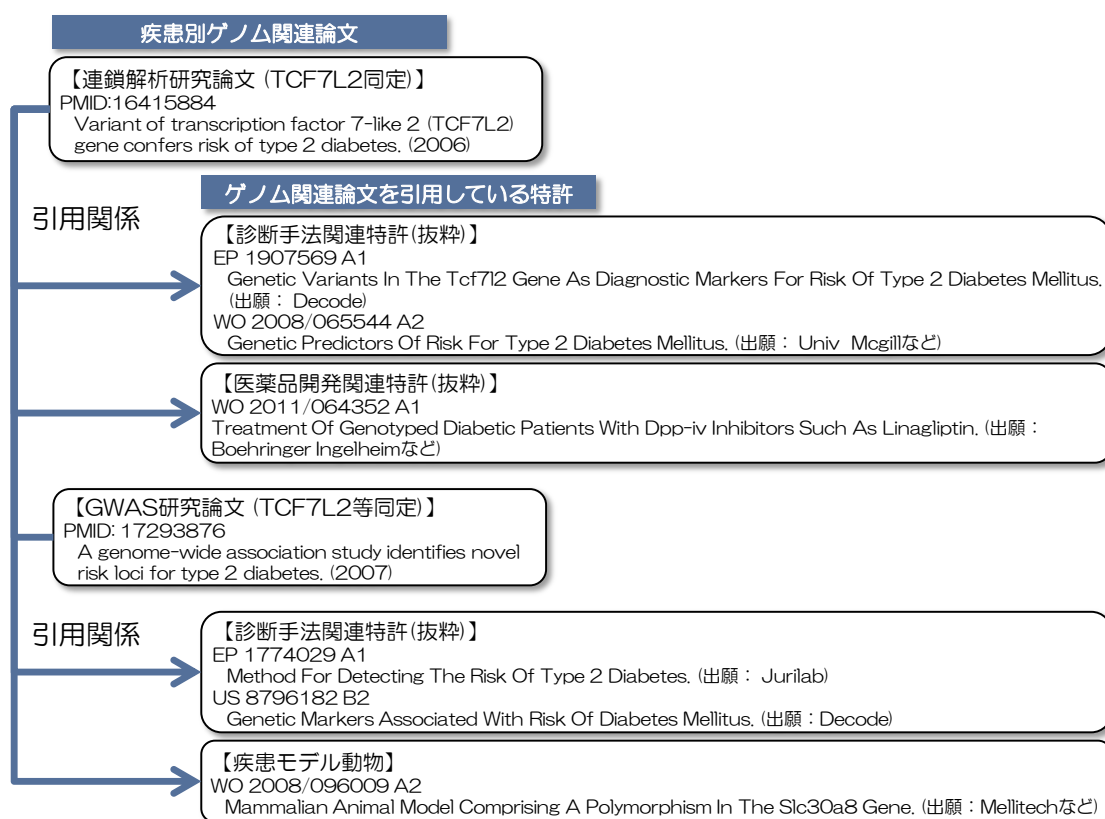


図 3-11 ゲノム研究論文を引用している特許事例（2型糖尿病の場合）

#### (4) 臨床検査フェーズ

世界における臨床検査の実施状況については、米国のデータを中心とした GTR の登録情報により、ある程度把握が可能である（図 3-12）。ただしデータは登録制のため網羅性はないと考えられる。

一方、国内については、検査の普及を想定して民間の臨床検査会社における実施状況を調査することとした。大手3社と準大手5社の合計8社のホームページにて、実施の有無を確

認した（表 3-10）。調査対象とした検証用疾患の遺伝子検査について、保険収載されているのは3疾患のみである。そのうち、大腸がんにおける RAS についての遺伝子検査が最も多く、大手3社及び準大手のうち2社において実施している。また、保険収載はされていないが、C型慢性肝炎における IL28B に対する遺伝子検査についても大手3社で実施している。これらの結果から、投薬のための診断（コンパニオン診断）検査は比較的民間会社も参入しやすいことが推測される。

また、調査対象疾患に限られるが、大手3社のうち、BML が最も積極的に新しい遺伝子検査に取り組んでいることがうかがわれた。特に、先天性難聴については、有識者インタビューより、BML と信州大学とが検査の立ち上げ時から連携し唯一実施しており、2015年からはPCR法をもとにしたインバーダー法に加えて、次世代シーケンサー（NGS）を用いた検査を受託しているとのことである。なお、これが保険収載された遺伝子検査として、国内で初めてNGSを用いた事例となっている。

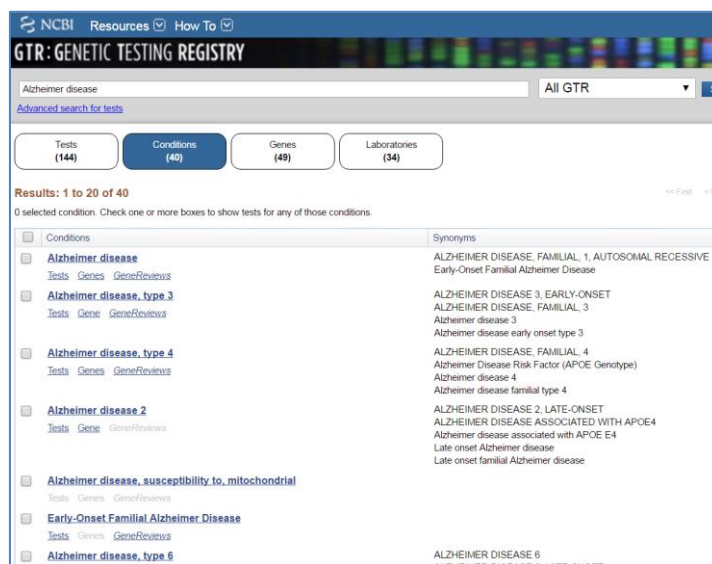


図 3-12 GTR の検索結果事例（Alzheimer Disease の場合）

表 3-10 国内民間大手臨床検査会社8社の遺伝子検査実施状況

ゲノム研究の 出口の種類	該当疾患（例）	検査対象	保険 収載年	大手3社			準大手5社
				SRL	BML	LSI メディエンス	
①疾患の診断 (主に単一遺伝子 疾患)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	DMD(79領域)	2006	●		●	
	家族性乳がん・卵巣がん症候群	BRCA1/2(48領域)					ファルコバイオシステムズ
	先天性難聴	19遺伝子・154変異 (15年～NGS)	2012		●		
②投薬のための診断 (PGx, CoDx)	C型肝炎(IL28B→INF・Rb併用)	IL28B		●	●	●	
	大腸がん(KRAS→EGFR阻害剤)	RAS	2010	●	●	●	保健科学研究所 メディック
③疾患の発症予測 (主に多因子疾患)	痛風	ABCG2			●		
	2型糖尿病	—					
	アルツハイマー型認知症	APOE			●		

※準大手5社:ファルコバイオシステムズ、江東微生物研究所、昭和メディカルサイエンス、保健科学研究所、メディック

### (5) 臨床研究・治験フェーズ

世界的な臨床研究・治験データベースである ICTRP と ClinicalTrials、また国内登録サイトである UMIN-CTR を用いた調査を実施した。

UMIN-CTR に登録されている国内約 2 万件の研究を対象疾患別に集計した (表 3-11)。登録件数が最も多いのは 2 型糖尿病で、その他にはがんや関節リウマチ、C 型慢性肝炎等が多い。このうち、ゲノム情報を取り扱っている研究の割合は疾患ごとに異なるが、総件数が比較的多く、且つゲノム情報を取り扱う割合が最も大きいのは C 型慢性肝炎である。その他にゲノム情報を取り扱う割合が高い疾患としては、非小細胞肺癌、大腸がん等が挙げられる。

表 3-11 国内臨床研究・治験 DB の疾患別登録数とゲノム情報取扱率 (UMIN 登録分)

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱いはい		総件数(年別)												ゲノム情報取扱い有り件数(年別)														
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015					
		1 2型糖尿病	457	11	2.4%	0	3	6	10	15	49	54	59	90	89	82							2	1	1	4	1	1		
2 非小細胞肺癌	289	65	22.5%	8	4	8	14	29	47	47	25	49	35	23							2	2								
3 乳癌	219	19	8.7%	4	7	5	7	13	25	28	37	37	27	29			1	2	1	3	1									
4 胃癌	209	0	0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																
5 胃癌	195	7	3.6%	2	2	1	5	19	27	30	16	35	24	34								1		1	1	2	2			
6 大腸癌	192	32	16.7%	1	0	0	9	10	21	37	35	29	30	20				2	4	5			6	6	4	1	4			
7 健康者	167	6	3.6%	0	0	0	0	8	6	8	14	21	32	78									1		1	1	3			
8 関節リウマチ	162	6	3.7%	0	2	4	5	11	18	12	30	27	29	24								1	1				1	2		
9 肝細胞癌	156	11	7.1%	2	2	1	5	15	27	17	28	22	25	12						1	1	2	2	1	2	2	1			
10 食道癌	144	5	3.5%	1	1	4	1	10	15	15	27	16	21	33																
11 健康人	118	4	3.4%	0	0	0	2	5	6	10	9	7	19	60								1								
12 前立腺癌	115	4	3.5%	3	2	0	3	9	13	9	12	20	22	22												1	3			
13 気管支喘息	111	8	7.2%	0	1	4	7	11	13	17	16	14	9	19								1	2	2	1		1	1		
14 潰瘍性大腸炎	105	3	2.9%	1	0	1	0	1	7	17	13	23	20	22													2	1		
15 慢性腎臓病	102	2	2.0%	0	0	1	7	6	8	10	17	17	17	19												2				
16 肺癌	99	9	9.1%	0	1	0	3	14	6	20	12	14	13	16									2		3	1	1	2		
17 高血圧	96	1	0.0%	1	3	2	5	15	10	16	10	9	14	11																
18 糖尿病	92	1	1.1%	4	0	2	0	9	14	9	11	14	12	17								1								
19 C型慢性肝炎	88	32	36.4%	2	1	0	8	6	17	5	11	9	19	10											3	4	6	4	7	8
20 膵臓癌	87	1	1.1%	0	1	0	6	11	4	13	14	13	6	19													1			
21 健康成人	84	7	8.3%	0	0	0	1	0	3	13	6	13	18	30												1	3	1	1	1
22 脳動脈硬化	83	9	10.8%	0	1	3	1	2	11	7	8	18	16	16												1	2	2	2	
23 2型糖尿病	76	0	0.0%	0	0	2	2	9	7	7	7	19	9	14																
24 多発性骨髄腫	76	1	1.3%	1	2	0	3	9	4	5	18	17	11	6																
25 乳がん	71	7	9.9%	1	0	1	5	4	5	4	18	8	6	19											1	2	1	1	1	1
26 統合失調症	70	5	7.1%	0	1	0	1	6	8	11	12	10	12	9													1	1	1	1
27 肺癌	65	4	6.2%	0	1	2	4	5	5	5	8	14	9	12														1		3
28 脳卒中	65	1	1.5%	0	0	1	1	4	2	5	11	6	15	20												1				
29 ハーモンソン病	63	2	3.2%	0	0	1	1	2	2	6	10	14	7	20											1					
30 変形性膝関節症	59	1	1.7%	2	0	0	2	1	2	4	8	9	9	22												1				

### (6) 先進医療・保険収載フェーズ

厚生労働省の先進医療に採用された先進医療技術について厚生労働省資料等をもとに調査した。タイトルや概要から遺伝子検査が含まれる技術と判断されるものを選定し、実施期間をもとに年表化した。また先進医療は保険収載の可否を判定する目的もあることから、保険収載された年も年表に記載した (表 2-13)。

例えば、「進行性筋ジストロフィーの DNA 診断」は、1994 年に開始され 2005 年に終了し、翌 2006 年から保険収載された。本調査の検証用疾患では、他に家族性アルツハイマー病 (2004 年開始)、先天性難聴 (2008 年開始、2012 年保険収載)、大腸がんの抗 EGFR 抗体医薬投与における RAS 遺伝子検査 (2009 年開始、2010 年保険収載)、C 型慢性肝炎における IL28B 遺伝子検査 (2010 年開始) が含まれる。

表 3-12 遺伝子診断に関連する先進医療の一覧

No.	技術名	適応症	先進医療 適用年月日	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	13	15	保険収載 年月日
1	溶血性貧血症の病因解析及び遺伝子解析診断法	先天性溶血性貧血	1991/04/01	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	悪性腫瘍の遺伝子診断	胃がん、大腸がん、膵臓がん、肺がん、膀胱がん、乳がん及び子宮がんその他の固形腫瘍	1994?	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	★?	-	-	-	-	-	-	-	-	2006?
3	進行性筋ジストロフィーのDNA診断	デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー又は福山型先天性筋ジストロフィー	1994?	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	★	-	-	-	-	-	-	-	-	2006/04
4	先天性血液凝固異常症の遺伝子診断	アンチトロンピン欠乏症、第Ⅳ因子欠乏症、先天性アンチトロンピンⅢ欠乏症、先天性ヘパリンコファクター欠乏症又は先天性フラスミンゲン欠乏症	1998/10/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
5	筋強直性ジストロフィーの遺伝子診断		1999/06/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2012/04
6	栄養障害型表皮水疱症のDNA診断		1999/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
7	家族性アミロイドーシスのDNA診断		1999/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
8	子宮頸部前がん病変のHPV-DNA診断	子宮頸部軽度異形成	2000/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
9	不整脈疾患における遺伝子診断	先天性QT延長症候群	2000/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
10	成長障害の遺伝子診断	特発性低身長症	2001/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
11	悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節の遺伝子診断		2003/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
12	神経変性疾患の遺伝子診断	ハンチントン舞蹈病、脊髄小脳変性症、球脊髄性筋萎縮症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺又はマックリード症候群その他の神経変性疾患 脊髄小脳変性症、家族性筋萎縮性側索硬化症、家族性低カリウム血症性周期性四肢麻痺又はマックリード症候群	2003/09/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2010/04
13	ミトコンドリア病の遺伝子診断		2003/09/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
14	脊髄性筋萎縮症のDNA診断		2003/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
15	重症BCG副反応症例における遺伝子診断	BCG副反応又は非定型抗酸菌感染（重症のもの、回復しているもの又は難治であるものに限る。）	2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
16	神経芽腫の遺伝子検査		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
17	特発性男性不妊症又は性腺機能不全症の遺伝子診断		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
18	遺伝性コプロポルフィン症のDNA診断		2004/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
19	マンデル細胞リンパ腫の遺伝子検査	マンデル細胞リンパ腫	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
20	抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査	悪性脳腫瘍	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
21	高発がん性遺伝性皮膚疾患のDNA診断	基底細胞母斑症候群又はカウデン病	2004/11/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
22	家族性アルツハイマー病の遺伝子診断	家族性アルツハイマー病	2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
23	中枢神経白質形成異常症の遺伝子診		2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2008/04
24	ケラチン病の遺伝子診断	水疱型魚鱗癬様紅皮症又は単純型表皮水疱症その他の遺伝子異常	2005/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-
25	隆起性皮膚線維肉腫の遺伝子検査		2005/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2012/04



## (7) 診療ガイドライン化フェーズ

診療ガイドラインの一覧が UMIN 学会一覧及び日本医療機能評価機構が運営する Minds のサイトにて公開されている。主にこれらの一覧を活用し、ウェブ検索で補完しながら疾患別の診療ガイドラインを調査した。さらに、遺伝子診断がガイドライン化されているかどうかについては、実際にガイドライン中の記載内容を精査した。

本業務の検証用疾患のうち、①疾患の診断及び②投薬のための診断に該当する疾患については、具体的な遺伝子診断の推奨記載があるが、主に多因子疾患に対する③疾患の発症予測については、ガイドライン化の途上であると考えられる（表 3-13）。

表 3-13 検証用疾患における診療ガイドライン一覧

ゲノム研究のゴールの種類	該当疾患名	診療ガイドライン (遺伝子検査の記載を含む)
①疾患の診断 (主に単一遺伝子疾患)	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン (日本神経学会、2014)
	家族性乳がん・卵巣がん症候群	乳癌診療ガイドライン (日本乳癌学会、2015)
	先天性難聴	優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案) (厚生労働科学研究費、2012) 遺伝性難聴の診療の手引き 2016 年版 (日本聴覚医学会、2016)
②投薬のための診断 (PGx、CoDx)	C 型肝炎 ( <i>IL28B</i> → <i>INF</i> ・ <i>Rb</i> 併用)	C 型肝炎治療ガイドライン Ver4.1 (日本肝臓学会、2015)
	大腸がん ( <i>KRAS</i> → <i>EGFR</i> 阻害剤)	大腸がん患者における <i>RAS</i> 遺伝子 ( <i>KRAS/NRAS</i> 遺伝子) 変異の測定に関するガイダンス第 2 版 (日本臨床腫瘍学会、2014) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン (大腸癌研究会、2012)
	痛風	(なし)
	2 型糖尿病	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (日本糖尿病学会、2013) ※特定の遺伝子検査の推奨等の記載はない
	アルツハイマー型認知症	認知症疾患治療ガイドライン (日本神経学会、2010) ※家族性発症である <i>APP</i> 、 <i>PSEN1</i> 、 <i>PSEN2</i> 遺伝子のみ推奨。 <i>ApoE</i> 遺伝子多型のルーチン検索は現時点では差し控えるべきとの記載有り。

## (8) 医薬品添付文書化フェーズ

医薬品添付文書化については、PharmGKB における、米国 (FDA)、ヨーロッパ (EMA)、日本 (PMDA)、カナダ (HCSC) における、ファーマコゲノミクス (PGx) 関連情報が記載された医薬品ラベル一覧を参照し、調査した (表 3-14)。ラベル中の遺伝子検査に関する記載は、必須、推奨、行動可、言及有りの 4 段階に分類されている。日本では、28 種類の医薬品にいずれかのラベルが付与されている。そのうち遺伝子検査必須は 11 種、行動可は 10 種、言及有りが 7 種であり、いずれも他国に比べて非常に少ない。

また、国内で PGx に関連する医薬品ラベルが付与されている 28 種の医薬品のうち、ゲノム研究の成果が添付文書に反映されている事例について調査した (表 3-15)。テグレートールの添付文書には、日本人を対象とした GWAS 研究により *HLA-A\*3101* の保有者は特定の症状が出やすいことが記載されている。この GWAS 研究は、バイオバンク・ジャパンの研究グループが文部科学省のがん薬物療法の個別適正化プログラムの研究として実施しており、その研究成果の論文が添付文書中でも引用されている事例である。

表 3-14 PGx に関連する医薬品ラベルが付与されている医薬品の国別比較  
(米国、欧州、日本、カナダ)

Drug	FDA	EMA	PMDA	HCSC
abacavir	B Genetic testing recommended	Genetic testing required	Informative PGx	Genetic testing recommended
abiraterone	Informative PGx			
acetaminophen	B Actionable PGx			Actionable PGx
afatinib	B Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required
afutuzumab	B Informative PGx			
aliskiren		Informative PGx		
amitriptyline	B Actionable PGx			
anastrozole	B Genetic testing required			Genetic testing required
arformoterol	B Informative PGx			
aripiprazole	B Actionable PGx	Actionable PGx		Actionable PGx
arsenic trioxide	B Genetic testing required	Genetic testing required	Genetic testing required	Genetic testing required
atazanavir		Genetic testing recommended		
atomoxetine	B Actionable PGx		Actionable PGx	Actionable PGx
atorvastatin	Actionable PGx		Actionable PGx	Actionable PGx
axitinib		Informative PGx		
azathioprine	B Genetic testing recommended		Actionable PGx	Actionable PGx
belimumab	Informative PGx	Informative PGx		
belinostat	Actionable PGx			
boceprevir	B Informative PGx	Informative PGx		Informative PGx
bosutinib	B Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required
brentuximab vedotin	Informative PGx	Genetic testing required		
busulfan	B Actionable PGx			
cabazitaxel		Informative PGx		
capecitabine	B Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx	Actionable PGx
carbamazepine	B Genetic testing required		Informative PGx	Genetic testing recommended
carbolumic acid	B Genetic testing required	Genetic testing required		Genetic testing required

(出所 : PharmGKB: Drug Labels (<https://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>))

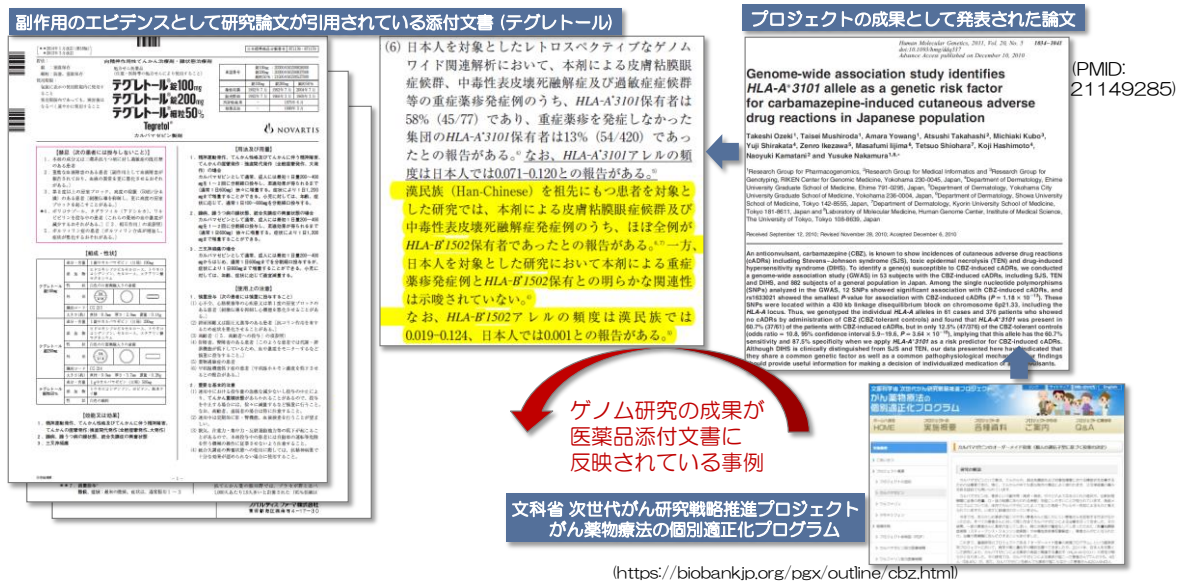


図 3-13 ゲノム研究の成果が医薬品添付文書の遺伝子検査記載に反映されている事例

### 3.6 指標計測に基づく進捗判定ロジックの構築

ゲノム医療実現化プロセスの各フェーズにおいて、収集・分析した進捗情報を整理し、プロセス全体の進捗度を疾患別に判定するロジックを検討・構築した。

例えば、C型慢性肝炎の場合、各プロセスで収集した進捗情報をつなぎ合わせて疾患における全体の進捗状況を整理すると以下のようになる(図 3-14)。

「2011年当たりから論文数が急増している。それに伴い *IL28B* やインターロイキンに関する研究テーマが急増している。また日本の研究者の貢献度が高い。これらの研究成果が同時期にC型肝炎の感受性遺伝子として認知され、現在、国内では大手民間臨床検査会社でも検査を実施、診療ガイドラインにも記載されている。ただし、日本においてのみ医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載がない状況である。」

このような結果をもとにゲノム医療実現化プロセス全体の進捗度を判定することを考えると、まず論文数の増加に明確な判定基準を設けることは困難である。そのため ClinVar や OMIM への登録や、遺伝子検査の実施、先進医療・保険収載、診療ガイドライン・添付文書の有無で判断し、最も臨床寄りのフェーズにあるものを「進捗到達フェーズ」と定義することとした(図 3-15)。進捗度は、最もゴール寄りの到達フェーズで表すこととした。

しかし、これまでに発見され、検査が可能となった遺伝子により、全ての遺伝的要因を説明できるようになったとは限らない。実際、有識者インタビューのなかで、遺伝子探索フェーズは一回きりのものではなく何度も行うことにより、複数の原因遺伝子を探索すること、また関連遺伝子群によるカバー率や予測精度を上げることが分かった。そのため、進捗度は、①進捗の到達フェーズに加えて、②実現化割合の組合せで表現することとした。これまでに発見され、検査が可能となった遺伝子を用いて説明が可能となった割合を「実現化済み率」として表すこととした。遺伝的要因に対するゲノム医療の「実現化済み率」と「未実現」、さらに「その他要因」(多因子疾患における環境要因等を含む)とを全て合わせて 100%となるように表す。妥当と考えられるゲノム医療の実現化割合の値は、文献や有識者インタビュー等をもとに判定することとした。なお、研究フェーズと臨床フェーズとの間にギャップが

存在し連結が困難な事例があること、また研究から臨床フェーズだけでなく、臨床から研究フェーズへのリバーストランスレーショナルリサーチも重要であること等について、有識者インタビューのなかで意見があった。これらを加味した進捗度の評価は今後の課題とした。

# C型慢性肝炎

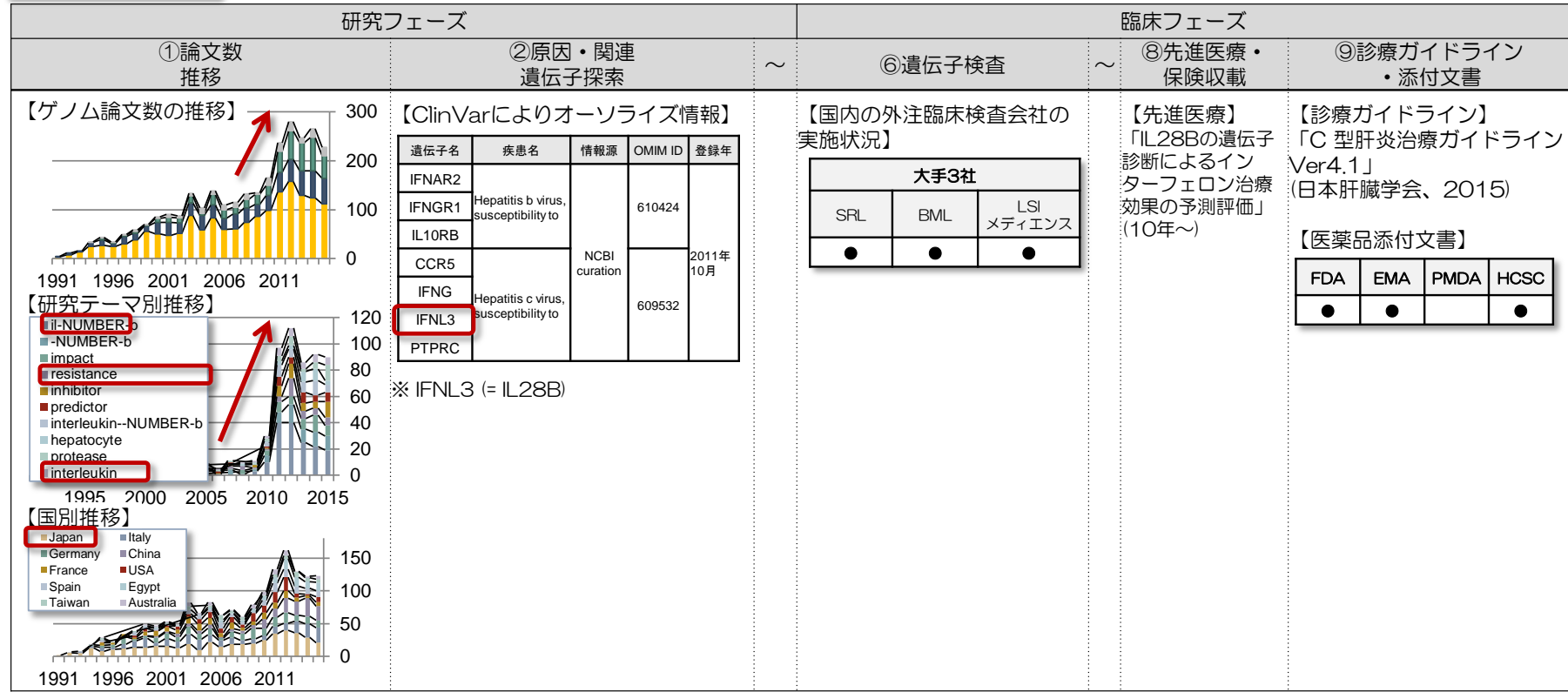


図 3-14 各フェーズの進捗収集結果 (C型慢性肝炎の場合)

疾患分野名	研究ゴール	研究フェーズ						臨床フェーズ		
		①論文数 推移	②原因・関連 遺伝子探索	③遺伝子 機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測の み)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究 ・治験	⑧先進医療・ 保険収載 (任意)	⑨診療ガイドライ ン・添付文書
先天性難聴	a) 疾患の診断	<b>実現化済み：60~80%</b> <b>未実現化：20~40%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数：<b>56件</b> (2015年)</li> <li>増加率：<b>1.22倍</b> (11-15年)</li> <li>過去急増年：<b>3.35倍</b> (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>約100遺伝子が判明</li> <li>19遺伝子154変異検査によって先天性難聴の<b>3~4割</b>を特定可(遺伝性に限定すると<b>6~8割</b>) <a href="http://www.shinshu-u.ac.jp/med/wor-content/themes/shinshu-ib/img/sociality/leaflet.pdf">http://www.shinshu-u.ac.jp/med/wor-content/themes/shinshu-ib/img/sociality/leaflet.pdf</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>内耳の遺伝子発現とその機能の解明についても進んでいる</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数：<b>84件</b></li> <li>引用特許数：<b>20,059件</b></li> <li>被引用論文率：<b>8.3%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数：<b>238.8件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[BML] 先天性難聴の遺伝子解析 12年~ インベーター法 15年~ NGS(19遺伝子・154変異)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実掲数：<b>729件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>08~11年: 先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」</li> <li>12年~ インベーター法による13遺伝子46変異が保険収載</li> <li>15年~ NGSによる19遺伝子154変異が保険収載</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「遺伝性難聴の診療の手引き 2016年版」(日本聴覚医学会)</li> </ul>
2型糖尿病	c) 疾患の発症予測	<b>実現化済み：3~4%</b> <b>未実現化：27~36%</b> <b>遺伝以外の要因：60~70%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数：<b>550件</b> (2015年)</li> <li>増加率：<b>1.27倍</b> (11-15年)</li> <li>過去急増年：<b>2.30倍</b> (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病の原因の6~7割が環境因子、<b>3~4割</b>が遺伝要因。糖尿病の<b>9割以上</b>が2型。</li> <li>現時点までに約90種類の関連遺伝子が同定されているが、遺伝要因の<b>10%</b>に相当</li> </ul>	<div style="border: 2px solid red; padding: 5px; display: inline-block;">①達成フェーズ</div>		<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数：<b>1,582件</b></li> <li>引用特許数：<b>3,239件</b></li> <li>被引用論文率：<b>13.9%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数：<b>2.0件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実掲数：<b>3,110件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(2013)」(日本糖尿病学会)</li> </ul>
		<b>②実現化済み率</b>								
		<b>実現化済み：30%?</b> <b>未実現化：α%</b> <b>遺伝以外の要因：70-α%</b>								
痛風	c) 疾患の発症予測	<b>実現化済み：30%?</b> <b>未実現化：α%</b> <b>遺伝以外の要因：70-α%</b>								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数：<b>69件</b> (2015年)</li> <li>増加率：<b>1.91倍</b> (11-15年)</li> <li>過去急増年：<b>2.37倍</b> (01-05年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高尿酸血症に対するABCG2のPAR% (人口等と危険度割合)は<b>29.2%</b> (肥満、多量飲酒、加齢は各々18.7%、15.4%、5.7%) (PMID: 24909660)</li> <li>痛風遺伝子 ABCG2 の機能低下は、痛風の患者の<b>8割</b>に見られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿酸の輸送機構の解明</li> <li>高尿酸血症の新しい病型の提唱 (PMID: 22473008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症年齢 (PMID: 23774753)</li> <li>遺伝子と環境要因の比較 (PMID: 24909660)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数：<b>95件</b></li> <li>引用特許数：<b>212件</b></li> <li>被引用論文率：<b>13.0%</b></li> <li>引用特許数/被引用論文数：<b>2.2件</b> (いずれも91年以降累積)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[BML] ABCG2遺伝子多型解析 (12年12月より研究検査として受託)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実掲数：<b>1,455件</b> (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>year note 2014に記載有り</li> </ul>

図 3-15 ゲノム医療実現化の進捗度判定結果例

### 3.7 疾患別の進捗判定結果

本章では、進捗把握結果の妥当性を検証するために設定した6疾患について、本進捗把握手法を使って把握した結果の概要をまとめる。また、進捗把握結果の妥当性を検証するために実施した診療ガイドラインを用いた内部検証結果についても記載する。

#### (1) 先天性難聴

##### 【進捗把握手法の結果】

先天性難聴の論文（過去累積）は、疾患全体で4,136件、ゲノム研究だけで1,015件が発表されている。なお、今回の結果は疾患名キーワードを“congenital deafness”のみとした結果であり、有識者インタビューにおいて助言のあった“hearing loss”は追加していない。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、1990年代後半から増加しそれ以降は年間発表数を維持している（図 3-16）。臨床研究の割合についても同時期から増加・維持され、臨床寄りのゲノム研究が盛んに行われていることが推察される。また、キーワード数の年次推移を見ると、2006～2010年に急増しているキーワードのなかに、先天性難聴の原因遺伝子のなかでも2番目に多い *SLC26A4* が現れている（図 3-17）。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では、フランス、ドイツ、イタリアの欧州の次に日本が多く、特に直近の2015年は日本が最も多い（図 3-18）。なお、他疾患と同様に近年中国の論文数が非常に多い。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子数は140件以上もある（表 3-15）。

先天性難聴は多くの種類に分類されておりその種類ごとに原因・関連遺伝子が特定されている。また、GeneReviews には20件近くが登録されている（表 3-16）。

臨床検査の実施状況については、GTR 集計によると、主に米国では、合計100件弱の検査機関で1,300件近くの検査が登録されている（表 3-17）。一方、国内では民間大手8社のうち、BMLのみが、後述する2012年の保険収載後に受託検査サービスを開始している（表 3-18）。また、オーファンネット・ジャパンにて、10種類の難聴に関わる遺伝子検査を受け付けている（表 3-19）。

臨床検査の内容に関しては、先進医療が2008年から実施され、2012年にインベダー法による検査が保険収載され（表 3-20）、2015年には次世代シーケンサーによる遺伝子検査が保険収載されている。

診療ガイドラインは、2012年の厚生労働科学研究費補助金における各研究事業での試案を経て、現在、診療の手引きとして公開されている（表 3-21）。

このように、先天性難聴のゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を判定し表 3-22 に示した。達成フェーズについては、診療ガイドラインまで策定されていることから最終の診療ガイドライン・添付文書フェーズと判定した。一方、実現化済み率は、有識者インタビュー等の結果、60～80%と判定した。

なお、有識者インタビューの結果、クリニカルシーケンスにより、さらなる原因遺伝子の

探索、オーソライズ化、遺伝子検査の対象に導入する仕組みが整備され、その精力的な実施が伺えたことから、今後も実現化済み率の増加が期待できる。

【診療ガイドラインによる内部検証結果】

先天性難聴の診療ガイドラインには、難聴の分類ごとに、非常に多くの原因・関連遺伝子が参考文献とともに記載されている。そのため、原因・関連遺伝子の一覧表に記載されている文献のみを年表化した（表 3-23）。さらに、遺伝子スクリーニング技術、先進医療・保険収載、及び診療ガイドライン化の情報を追加した。

先天性難聴の場合、その分類、原因・関連遺伝子、その症状・進行、治療方法等が非常によく分かっている。また、2008年に先進医療として承認され、2012年に遺伝子検査が保険収載されている。さらに、2015年には次世代シーケンサーによる検査も保険適用された。これらは進捗把握手法により得た情報と一致しており、手法は概ね妥当と評価できる。

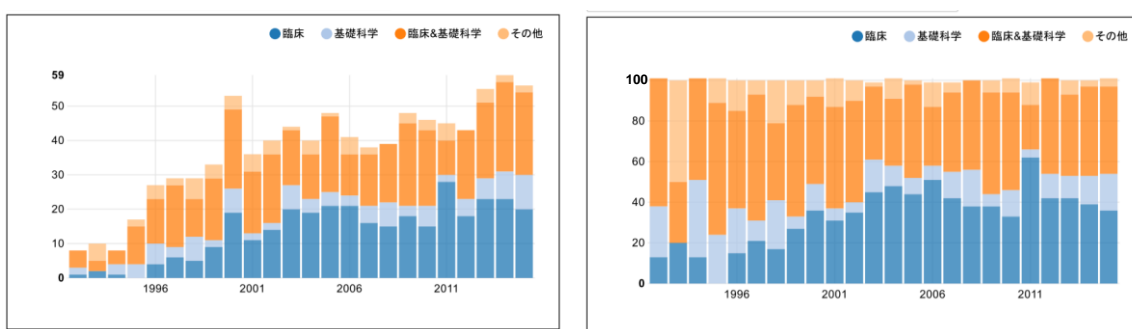


図 3-16 基礎・臨床別のゲノム論文数（左）・割合（右）の推移【先天性難聴】

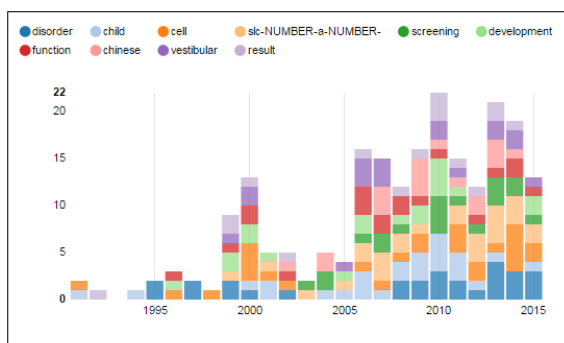


図 3-17 急増したキーワード別の論文数推移【先天性難聴】

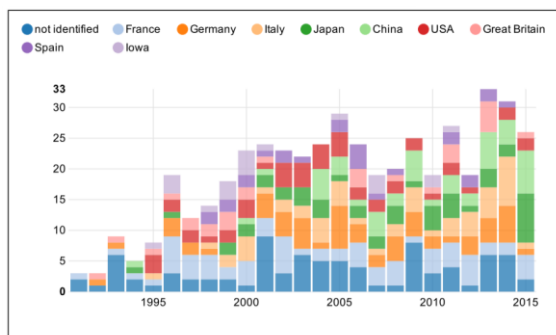


図 3-18 筆頭著者の国別論文数推移【先天性難聴】



表 3-15 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【先天性難聴】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
26090	ABHD12	C2675204	Polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract	NCBI curation		612674	2011/10/26
71	ACTG1	C1858172	Deafness, autosomal dominant 20	NCBI curation		604717	2011/10/26
107	ADCY1	C1857809	Deafness, autosomal recessive 44	NCBI curation		610154	2011/10/26
478	ATP1A3	C1832466	Cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss	Office of Rare Diseases	1188	601338	2010/9/28
491	ATP2B2	C1832394	Deafness, autosomal recessive 12	NCBI curation		601386	2011/5/16
525	ATP6V1B1	C0403554	Renal tubular acidosis with progressive nerve deafness	SNOMED CT	236532003	267300	2011/5/16
617	BCS1L	C0266006	Pili torti-deafness syndrome	SNOMED CT	67817003	262000	2011/5/16
51475	CABP2	CN159249	Deafness, autosomal recessive 93	NCBI curation		614899	2013/3/15
776	CACNA1D	C3554018	Sinoatrial node dysfunction and deafness	NCBI curation		614896	2013/3/15
117155	CATSPER2	C1970187	Deafness, sensorineural, and male infertility	NCBI curation		611102	2011/10/26

表 3-16 GeneReviews に登録されているレビュー【先天性難聴】

Disease	Author	Date	URL
Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy	Clifford E Kashtan, MD.	Initial Posting: August 28, 2001; Last Update: November 25, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/alport/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/alport/</a>
Congenital Deafness with Labyrinthine Aplasia, Microtia, and Microdontia	Jessica Ordonez and Mustafa Tekin.	Initial Posting: September 20, 2012.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/df-lamm/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/df-lamm/</a>
DFNA2 Nonsyndromic Hearing Loss	Richard JH Smith, MD and Michael Hildebrand, PhD.	Initial Posting: April 4, 2008; Last Update: August 20, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna2/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna2/</a>
DFNX1 Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness	Huijun Yuan and Xue Z Liu.	Initial Posting: August 4, 2011.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfnx1/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfnx1/</a>
DNMT1-Related Dementia, Deafness, and Sensory Neuropathy	Christopher J Klein, MD.	Initial Posting: February 16, 2012; Last Revision: May 17, 2012.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dnmt1-ddsn/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dnmt1-ddsn/</a>
Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview	Richard JH Smith, MD, A Eliot Shearer, Michael S Hildebrand, PhD, and Guy Van Camp, PhD.	Initial Posting: February 14, 1999; Last Revision: January 9, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/deafness-overview/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/deafness-overview/</a>
Deafness and Myopia Syndrome	Jessica Ordonez, MS, CGC and Mustafa Tekin, MD.	Initial Posting: January 15, 2015.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfn-myop/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfn-myop/</a>
Deafness-Dystonia-Optic Neuropathy Syndrome	Lisbeth Tranebj&#x000e6;rg.	Initial Posting: February 6, 2003; Last Update: January 31, 2013.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/ddon/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/ddon/</a>
Jervell and Lange-Nielsen Syndrome	Lisbeth Tranebj&#x000e6;rg, Ricardo A Samson, and Glenn Edward Green.	Initial Posting: July 29, 2002; Last Update: November 20, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/jln/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/jln/</a>
Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNA3	Richard JH Smith, MD, Paul T Ranum, BA, and Guy Van Camp, PhD.	Initial Posting: September 28, 1998; Last Update: June 12, 2014.	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna3/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gene/dfna3/</a>

表 3-17 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTRを集計）【先天性難聴】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C2673759	Deafness, autosomal recessive 1A	220290		139
C3151897	Deafness, nonsyndromic sensorineural, mitochondrial	500008		73
C2675750	Deafness, autosomal dominant 3a	601544		58
C1844678	Deafness, X-linked 2	304400		55
C0043207	Diabetes mellitus AND insipidus with optic atrophy AND deafness	222300	70694009	44
C1865870	Deafness, autosomal recessive 18	602092		39
C1836027	Deafness, autosomal recessive 23	609533		39
C1832394	Deafness, autosomal recessive 12	601386		39
C1846839	Deafness, autosomal recessive 31	607084		38
C1835678	Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, autosomal dominant	148210		35

表 3-18 国内の臨床検査実施状況（民間大手8社）【先天性難聴】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	先天性難聴の遺伝子解析	19遺伝子、154変異	次世代シーケンシング(NGS)法、Invader法	○	<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1604338">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1604338</a>	2012年よりインベード法により19遺伝子、46変異の検査を実施。2015年よりNGS法により19遺伝子、154変異を検査

表 3-19 オーフアンネット・ジャパンの受付臨床検査名

疾患名	遺伝子名
NOG 遺伝子変異による難聴	NOG
TECTA 遺伝子変異による難聴	TECTA
WFS1 遺伝子変異による難聴	WFS1
CDH23 遺伝子変異による難聴	CDH23
COL9A1 遺伝子変異による難聴	COL9A1
COCH 遺伝子変異による難聴	COCH
COL9A3 遺伝子変異による難聴	COL9A3
CRYM 遺伝子変異による難聴	CRYM
KCNQ4 遺伝子変異による難聴	KCNQ4
BOR 症候群	EYA1

表 3-20 先進医療の実施状況【先天性難聴】

技術名	適応症 適用年月日	1990														2005/5/31		2006/6/30		2007/6/30		2008/6/30		2009/6/30		2010/6/30		2011/6/30		2012/6/30		2013/6/30		2014/6/30		2015/10/1		保険収 載年月 日																													
		1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	実績報告	現在適用	保険収載																																			
先天性難聴の遺伝子診断 (1) 自らの全部を実施する保険医療機関	2008/07/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	★	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04																			
先天性難聴の遺伝子診断 (2) 他の保険医療機関に対して特殊の採取以外の業務を委託して実施する保険医療機関	2010/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	★	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04							
先天性難聴の遺伝子診断 (3) に規定する保険医療機関から特殊の採取以外の業務を委託する保険医療機関	2010/04/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	★	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2012/04

表 3-21 診療ガイドラインの策定状況【先天性難聴】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン (試案)	2012	厚生労働科学研究費	-	厚生科研の研究成果をもとにガイドライン試案を作成。先天性難聴の原因の50%以上は遺伝子が関与、遺伝性難聴のうち約80%は劣性遺伝形式。優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の原因(遺伝子と疾患分類、診断のためのフローチャートなど)について記載	厚生労働科学研究費補助金成果データベースからダウンロード可
遺伝性難聴の診療の手引き2016年版	2016	日本聴覚医学会	-	遺伝性難聴の原因(遺伝子と疾患分類)ごとの症状、人工内耳等の治療法などについて解説	<a href="http://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307371131">http://www.kanehara-shuppan.co.jp/books/detail.html?isbn=9784307371131</a>

表 3-22 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【先天性難聴】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)								備考
		研究フェーズ				臨床フェーズ				
		①論文数推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)	
先天性難聴	a)疾患の診断	実現化済み: 60~80%								<ul style="list-style-type: none"> <li>・唐州次に全国80施設から難聴患者のDNAサンプルを集め難聴遺伝子変異DBを構築。現在8000例(うちNGS分は4000例)</li> <li>&lt;br&gt;・研究にて検証された遺伝子は順次保険診療分に追加し精度向上を目指す</li> </ul>
		未実現化: 20~40%								
		フェーズ情報を隠す								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 56件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.22倍 (11-15年)</li> <li>・過去急増年: 3.35倍 (96-00年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・約100遺伝子が判明</li> <li>・19遺伝子154変異検査によって先天性難聴の3~4割を特定可(遺伝性に限定すると6~8割)</li> <li>(<a href="http://www.shinshu-jibi.jp/wp/wp-content/themes/shinshu-jibi/img/specialty/leaflet.pdf">http://www.shinshu-jibi.jp/wp/wp-content/themes/shinshu-jibi/img/specialty/leaflet.pdf</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内耳の遺伝子局在とその機能の解明についても進んでいる</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】先天性難聴の遺伝子解析</li> <li>12年~ インベーター法</li> <li>15年~ NGS(19遺伝子・154変異)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去5年実施数: 729件 (11~15年 ICTRP登録分)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>08~11年: 先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」</li> <li>12年~ インベーター法による13遺伝子46変異が保険収載</li> <li>15年~ NGSによる19遺伝子154変異が保険収載</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「遺伝性難聴の診療の手引き 2016年版」(日本聴覚医学会)</li> </ul>

表 3-23 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【先天性難聴】

プロセス区分	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
a) 原因遺伝子の探索 (個別探索)	非症候群性難聴	常染色体優性遺伝形式																											
		常染色体劣性遺伝形式																											
		X連鎖性																											
	症候群性難聴	Alport症候群																											
		Branchio-oto-renal (BOR) 症候群																											
		CHARGE症候群																											
		Jervell&Lange-Nielsen症候群																											
		Norrie症候群																											
		Pendred症候群																											
		Stickler症候群																											
		Treacher Collins症候群																											
		Usher症候群																											
		Waardenburg症候群																											
		Perrault症候群																											
		b) 遺伝子機能解明																											
c) 変異スクリーニング																													
d) 先進医療・保険収載																													
e) 診療ガイドライン																													

**個別遺伝子探索**

**遺伝子スクリーニング技術**

**先進医療・保険収載**

**診療ガイドライン化**

**【参考資料】**

- 「優性遺伝形式をとる遺伝性難聴の診療ガイドライン(試案)」(2012)
- 「遺伝性難聴の診療の手引き2016年版」(日本聴覚医学会編)
- 「きこえと遺伝子(改訂第2版) 難聴の遺伝子診断とその社会的貢献」(宇佐美真一著、金原出版、2015)
- 「きこえと遺伝子2—難聴の遺伝子診断ケーススタディ集」(宇佐美真一著、金原出版、2012)

## (2) C型慢性肝炎

### 【進捗把握手法の結果】

C型慢性肝炎の論文（過去累積）は、疾患全体で24,557件、ゲノム研究だけで2,892件が発表されている。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、2011年に急増が見られる（図3-19）。「基礎」及び「臨床&基礎」研究に分類される論文の割合は徐々に増加している。2011～2015年に急増しているMeSHターム・タイトルキーワードのなかに*IL28B*等のインターロイキンや、副作用の原因遺伝子である*ITPA*のピロホスファターゼ、多変量解析やロジスティックモデル等が出現している（図3-20）。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、1990年代から現在まで日本の件数が常に多い（図3-21）。これは世界のなかでも日本のC型肝炎の広がり非常に早かったことが一因と考えられる（有識者インタビューより）。GWAS研究については、薬剤効果に関連する*IL28B*と副作用に関連する*ITPA*の研究論文が2010年前後に発表され、最も件数が多い（表3-24）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされてClinVarに登録された原因・関連遺伝子は7件あり、このなかに*IL28B* (= *IFNL3*) が含まれている（表3-25）。

臨床検査の実施状況については、GTR集計によると、米国を中心に9件登録されている（表3-26）。一方、国内では民間大手8社のうち、大手3社のSRL、BML、LSIメディエンスがいずれも*IL28B*の遺伝子検査を実施している（表3-27）。SRLとBMLについては、*IL28B*に加えて*ITPA*の検査も実施している。

臨床研究・治験については、国内のUMIN登録分だけでも100件以上あり、またゲノム情報の取扱率が他疾患よりも非常に高い（表3-28）。

先進医療は、2010年から実施されているが、まだ保険収載はされていない（表3-29）。診療ガイドラインは、2015年時点でVer4.1が策定されている（表3-30）、また、医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載も見られる（表3-31）。

以上の結果から、C型慢性肝炎のゲノム医療の達成フェーズと実現化済み率を表3-32にまとめた。診療ガイドラインまで策定されているので、達成フェーズは最後の診療ガイドライン・添付文書フェーズである。一方、実現化済み率は今回の調査のなかでは判定できなかったため保留とした。なお、抗ウイルス薬レジパスビル及びソホスブビルの出現により、*IL28*に対する遺伝子検査が推奨される薬剤の使用は現在減少しているとのことであり、使用薬の変遷とともにPGxにおける実現化済み率は増減することを理解する必要がある。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

C型慢性肝炎の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表3-33に記載する。

1990年代後半から個別探索が行われ、GWASは2009～2010年に実施されている。*IL28B*の変異によるペグインターフェロン・リバビリン併用の治療効果への影響や、*ITPA*における遺伝子変異の副作用との関係等の研究が2010～2011年に集中的に実施されている。その結果を受けて2012年以降に診療ガイドラインが策定された。これらは進捗把握手法により得た情報と一致しており、手法は概ね妥当と評価できる。特に2010年前後の研究進展と論文数の急増が一致しており、急激な研究進展は論文数等の定量的指標を使って把握可能と言える。

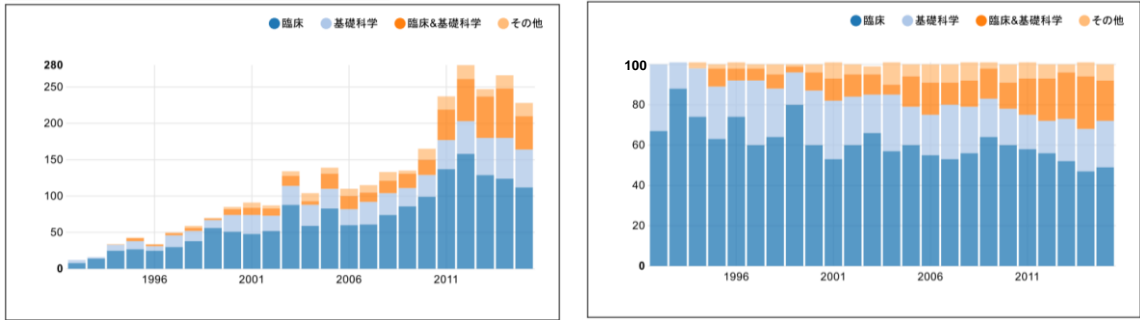


図 3-19 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【C型肝炎】

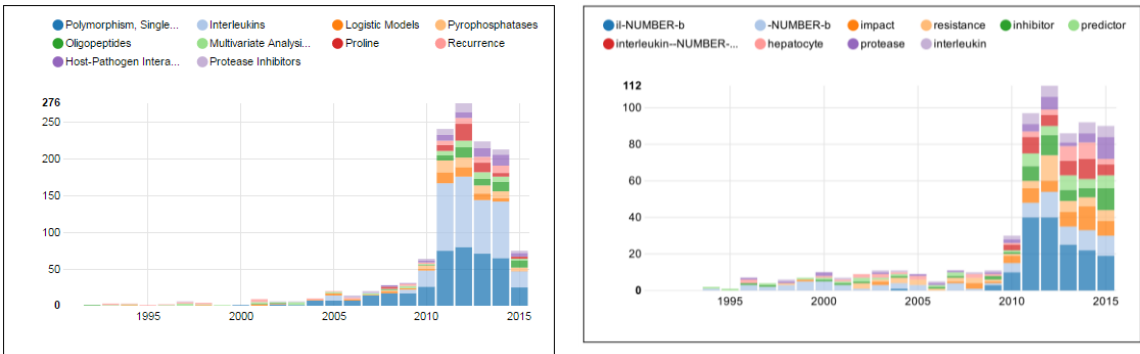


図 3-20 急増したキーワード別の論文数推移 (左: MeSH ターム、右: キーワード)【C型肝炎】

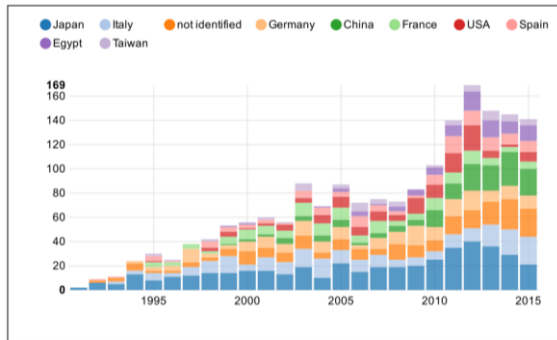


図 3-21 筆頭著者の国別論文数推移【C型肝炎】

表 3-24 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【C型肝炎】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
chronic hepatitis C infection	-	27		1	2	2	16	1	5	
chronic hepatitis C infection	ITPA	5				2	3			
chronic hepatitis C infection	IL28B	5					1	1	3	
chronic hepatitis C infection	DDRGK1	2					2			
chronic hepatitis C infection	IL28A	2						1	1	
chronic hepatitis C infection	HLA-DQA1	1		1						
chronic hepatitis C infection	EPHA7	1					1			
chronic hepatitis C infection	HLA-DQB1	1		1						
chronic hepatitis C infection	AKD2	1							1	
chronic hepatitis C infection	HLA	1			1					
chronic hepatitis C infection	IL-28B	1			1					
chronic hepatitis C infection	ARHGEF10L	1					1			
chronic hepatitis C infection	IL29	1						1		
chronic hepatitis C infection	intergenic	1							1	
chronic hepatitis C infection	CWH43	1					1			
chronic hepatitis C infection	OLFM1	1					1			
chronic hepatitis C infection	DNASE2B	1					1			

表 3-25 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【C型肝炎】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
1234	CCR5	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3455	IFNAR2	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
3458	IFNG	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3459	IFNGR1	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
282617	IFNL3	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26
3588	IL10RB	C1864880	Hepatitis b virus, susceptibility to	NCBI curation		610424	2011/10/26
5788	PTPRC	C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	NCBI curation		609532	2011/10/26

表 3-26 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTR を集計）【C型肝炎】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C1835407	Hepatitis c virus, susceptibility to	609532		9

表 3-27 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【C型肝炎】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
SRL	IL28B SNPs 解析	IL28B	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6362.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6362.htm</a>	IL28B遺伝子の3箇所のSNPs (rs8099917, rs11881222, rs8103142) を解析
BML	IL28B遺伝子多型解析	IL28B	PCR- Invader法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103662">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103662</a>	rs8099917に加え、それに強く連鎖することが報告されている2種類のSNP (rs8103142とrs11881222) も同時に測定して精度の向上を図る
LSIメディ エンス	IL28B遺伝子多型解析	IL28B	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.medience.co.jp/research/07_08.html">http://www.medience.co.jp/research/07_08.html</a> <a href="http://www.medience.co.jp/topics/release120528.pdf">http://www.medience.co.jp/topics/release120528.pdf</a>	IL28B遺伝子多型解析に関する特許出願 (WO 2010/135649 A1) の実施許諾契約をLABORATORY CORPORATION OF AMERICA HOLDINGと締結
SRL	ITPA遺伝子多型解析	ITPA	インバーダー ープラス法		<a href="http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6414.htm">http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6414.htm</a>	ITPA SNPであるrs1127354を解析
BML	ITPA遺伝子多型解析	ITPA	インバーダー ープラス法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103905">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103905</a>	

表 3-28 国内 UMIN 登録の臨床研究・治験実施数【C型肝炎】

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱い		総件数(年別)												ゲノム情報取扱い有り件数(年別)									
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
C型肝炎	88	32	36.4%	2	1	0	8	6	17	5	11	9	19	10						3	4	6	4	7	8
慢性C型肝炎	12	5	41.7%	0	0	0	0	1	2	1	1	2	2	3						1		1	1	1	1
肝移植後C型肝炎	4	3	75.0%	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1								1	1	1	
C型肝炎	3		0.0%	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0											
C型肝炎・肝硬変	2		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2											
C型肝炎またはC型代償性肝硬変	2		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1											
慢性C型肝炎、C型代償性肝硬変	1	1	100.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1											1
慢性C型肝炎、肝硬変	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0											
ゲノタイプ2型C型肝炎患者	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1											
透析中のC型肝炎	1		0.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0											

表 3-29 先進医療の実施状況【C型肝炎】

技術名	適応 先進医療適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31	2006/6/30	2007/6/30	2008/6/30	2009/6/30	2010/6/30	2011/6/30	2012/6/30	2013/6/30	2014/6/30	2015/10/1	2015/10/1	
		保険収載年月日																											
IL28Bの遺伝子多型によるインターフェロン治療効果の予測値(1)当該技術も自施設のみで実施する(保険収載施設)	C型肝炎(インターフェロン+ソラシド)併用療法による効果が現れ始めるものに限る。	2010/08/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 3-30 診療ガイドラインの策定状況【C型肝炎】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載範囲	ガイドライン概要	URL
C型肝炎治療ガイドライン Ver4.1	2015	日本肝臓学会	5-1-2. 初回治療における抗ウイルス療法の選択	ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例の初回治療には、シメプレビルまたはパニアプレビル+Peg-IFN+リビリン3併用療法が選択肢となり、いずれもIL28B遺伝子多型のmajor alleleを有する症例に対して推奨される	<a href="https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c">https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c</a>

表 3-31 診療ガイドラインの策定状況【C型肝炎】

Disease(JP)	DiseaseCode	Disease	PharmGKB ID	Drug Label Source	DrugID	DrugName	DrugTradeName	GeneID	GeneEntrezID	GeneSymbol	GeneName	TestingLevel
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104801	FDA	PA164784024	peginterferon alfa-2b	PEG-Intron Unitron PEG	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104855	FDA	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104867	FDA	PA165958354	telaprevir	Incivek Incivo	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166104872	EMA	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166114378	EMA	PA165958354	telaprevir	Incivek Incivo	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Actionable PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166122592	FDA	PA166122590	simeprevir	Olysio	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166122594	FDA	PA166122593	sofosbuvir	SO'ALDI	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166127640	HCSC	PA165948902	boceprevir	Victrelis	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx
C型肝炎	PA446863	Hepatitis C, Chronic	PA166127710	HCSC	PA166122590	simeprevir	Olysio	PA134952671	282617	IFNL3	interferon, lambda 3	Informative PGx



表 3-32 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【C型肝炎】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ				臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子 機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
C型肝炎	b)投薬のための診断	実現化済み: ○% ?							
		未実現化: ○% ?							
		その他要因: ○% ?							
		[フェーズ情報を隠す]							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 228件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.91倍 (11-15年)</li> <li>・過去急増年: 2.71倍 (06-00年)</li> </ul>	C型肝炎の治療効果は、宿主の年齢・性別、IL28B変異やウイルスジェノタイプ、薬剤投与量などの影響を受ける				<ul style="list-style-type: none"> <li>【SRL】 IL28B SNPs解析</li> <li>【BML】 IL28B遺伝子多型解析 (上記2社はIL28B遺伝子の3箇所のSNPs (rs8099917, rs11881222, rs8103142) を解析)</li> <li>【LSI×ディエンス】 IL28B遺伝子多型解析 (特許出願 (WO 2010/135649 A1) の実施許諾契約を LABORATORY CORPORATION OF AMERICA HOLDINGと締結)</li> <li>【SRL】 ITPA遺伝子多型解析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去5年実施数: 517件 (11～15年ICTRP登録分)</li> </ul>	10年～: 先進医療「IL28Bの遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」

表 3-33 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【C型肝炎】

プロセス区分		1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015			
a) 原因遺伝子の探索	個別探索					+ウイルス創因子 IFN治療効果 HCV-ISDR変異 (PMID: 8531962)									*ウイルス創因子 IFN治療効果 HCV RNAコア アミノ酸変異 (PMID: 16024941)				IL28BとC型慢性肝炎(PMID: 19684573, 19759533) 慢性C型肝炎のインターフェロン $\alpha$ ・リビリン療法に対する応答 (PMID: 19749758)	IL28B(PMID: 20399780)				IL28B(PMID: 22168813)				
	GWAS/メタアナリシス																			PEG化インターフェロン・リビリン併用療法と IL28B(GWAS)(PMID: 19749757)	IL28B(GWAS)(PMID: 20060832) 遺伝子IL28B(肝臓 51巻7号327-347)							
b) 遺伝子機能解明																			IL28B(PMID: 20635099) IL28B SNPのメジャーアリル群、 $\gamma$ GTP 感(PMID: 20576307)	IL28B(PMID: 20635099) IL28B SNPのメジャーアリル群、 $\gamma$ GTP 感(PMID: 20576307)								
c) リスク予測																				IL28B SNPのマイナーアリル群、ISG発現 レベル高(PMID: 20434452)								
d) 治療効果																				IL28B、PEG-IFN/RBV治療最適化モデル (PMID: 21129805)	PEGインターフェロン・リビリン・テラ プレビル3剤併用療法におけるIL28B遺伝子 とCoreアミノ酸置換の組み合わせによる治 療予測効果(PMID: 2064847)	IL28B遺伝子多型とペグインターフェロ ン・リビリン併用療法(PMID: 21068134)						
f) 副作用																				ITPA遺伝子多型と副作用(貧血)予測 (PMID: 21817190)	ITPA遺伝子多型と副作用(貧血)予測 (PMID: 21817190)							
e) 新薬抗HCV薬の治療効果予測																				ITPA SNP(rs1127354): ペグインター フェロン・リビリン治療副作用予測因子 (PMID: 20977565)	ITPA SNP(rs1127354): ペグインター フェロン・リビリン治療副作用予測因子 (PMID: 20977565)							
h) 再燃の予測																				ITPA多型、副作用(貧血)(PMID: 20637204, 20547162, 21503919)	ITPA多型、副作用(貧血)(PMID: 20637204, 20547162, 21503919)							
i) ガイドライン作成等																				新規抗HCV薬の治療効果予測(DAA、ペ グインターフェロン・リビリン・テラプレ ビル3剤併用療法における治療効果)、 IL28B SNPのメジャー/マイナーアリ ル群、善効率(PMID: 20648473)	新規抗HCV薬の治療効果予測(DAA、ペ グインターフェロン・リビリン・テラプレ ビル3剤併用療法における治療効果)、 IL28B SNPのメジャー/マイナーアリ ル群、善効率(PMID: 20648473)							
																				72週間延長治療の効果予測因子(年齢、前治 療歴、ISDR遺伝子(ウイルス遺伝子)変異 数)(PMID: 21246384)	72週間延長治療の効果予測因子(年齢、前治 療歴、ISDR遺伝子(ウイルス遺伝子)変異 数)(PMID: 21246384)							

【参考資料】  
 1) C型肝炎治療ガイドラインVer.4.1 (2015/12 日本肝臓学会編)  
 2) 「C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリビリンの治療効果を規定するIL28Bの一塩基多型」(幹細胞研究会HP)  
 3) C型肝炎に対するインターフェロン治療の効果予測、日本消化器病学会雑誌 Vol.108 No.7 1170-78 (2011)

個別探索

GWAS

遺伝子機能解明

治療効果予測

副作用予測

ガイドライン化

### (3) 大腸がん

#### 【進捗把握手法の結果】

大腸がんの論文数（過去累積）は、疾患全体で 113,327 件、ゲノム研究だけで 20,509 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると（図 3-22）、1990 年代に増加し現在も他疾患よりも多い。「基礎」及び「臨床&基礎」研究の割合は直近では「基礎&臨床」の割合が若干増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、*K-RAS* やバイオマーカー、マイクロ RNA 等が含まれる（図 3-23）。2006～2010 年の急増キーワードにはエピジェネティクやリンチ等が含まれる。一方、著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると（図 3-24）、過去累積では日本がトップであるが、最近ではむしろ減少気味である。他疾患と同様であるが、直近は中国の論文数増加が顕著である。GWAS 研究については、延べ 100 件以上の論文が発表され、2013～2014 年に集中している（表 3-34）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子数は 19 件あり、このなかに *N-RAS* が含まれている（表 3-35）。

臨床検査の実施状況については、国内では民間大手 8 社のうち、大手 3 の SRL、BML、LSI メディエンスがいずれも検査を実施している（表 3-36）。準大手では保険科学研究所やメディックも実施している。

臨床研究・治験については、国内の UMIN 登録分だけでも非常に多く、またゲノム情報の取扱率が他疾患よりも非常に高い（表 3-37）。

先進医療は、抗 *EGFR* 抗体医薬投与前における *K-RAS* に対する遺伝子検査が 2009 年から実施され翌 2010 年には保険収載されている（表 3-38）。診療ガイドラインは、2014 年時点で第 2 版が策定されており（表 3-39）、また、医薬品添付文書に遺伝子検査についての記載も見られる（表 3-40）。

このようにゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、3.6 章の進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 3-41 である。診療ガイドラインまで策定されているので、達成フェーズは最後の診療ガイドライン・添付文書フェーズである。一方実現化済み率は今回の調査のなかでは判定できなかったため保留とした。今後も新規の分子標的薬の開発に応じ、コンパニオン診断として遺伝子検査が適用されることが想定され、実現化済み率は上昇していくと考えられる。なお、有識者インタビューにおいて、研究の進捗は一方向ではなく、臨床からの逆方向もある PDCA サイクルであること、国内だけに閉じず国際的に進んでいくとの意見を頂いており、これらの観点を加味した進捗把握方法の再検討が必要である。

#### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

大腸がんの診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 3-42 に記載する。

*RAS* や *EGFR* 等の基礎研究は 1990 年代には行われており、抗 *EGFR* 抗体薬であるセツキシマブが 2008 年、パニツムマブが 2010 年に国内承認されている。*RAS* における変異の抗 *EGFR* 抗体薬効果に対する影響の臨床試験は 2008 年以降に実施され、その結果を受けて *K-RAS* に対する遺伝子検査は 2009 年先進医療、2010 年に保険収載、添付文書に記載されている。2011 年に体外診断薬が保険収載される。2014 年の診療ガイドラインには *K-RAS* エク

ソン2 (*K-RAS* を構成する 2 番目のエクソン) 以外の変異についても加味すべきことが記載されている。これらの情報は進捗把握手法によっても把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。

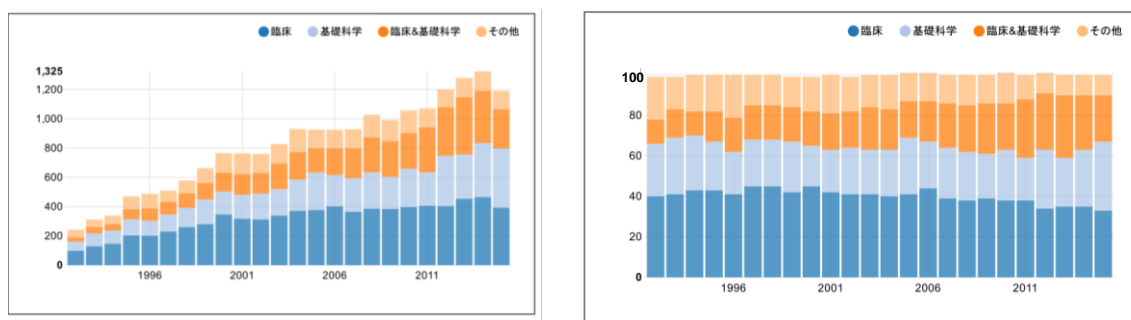


図 3-22 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【大腸がん】

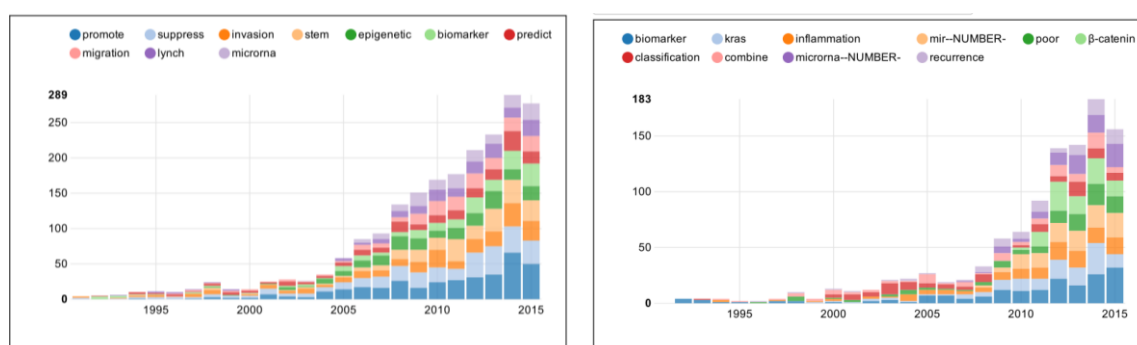


図 3-23 急増したキーワード別の論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年)【大腸がん】

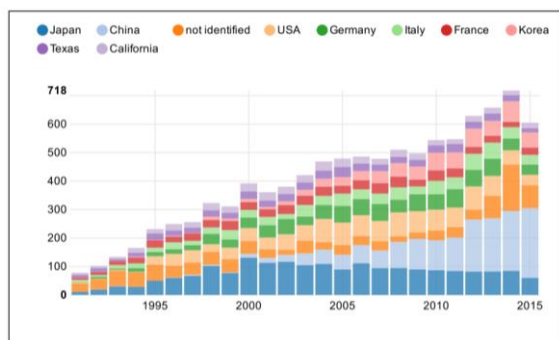


図 3-24 筆頭著者の国別論文数推移【大腸がん】

表 3-34 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【大腸がん】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
colorectal cancer	-	114	2	44	33	3	8	6	1	15
colorectal cancer	intergenic	20		3	10		1			6
colorectal cancer	NR	8		5	3					
colorectal cancer	SMAD7	7		2	1		1			3
colorectal cancer	CCND2	5		1	4					
colorectal cancer	GREM1	3		1	1		1			
colorectal cancer	RHPN2	3		2						1
colorectal cancer	EIF3H	3		1			1			1
colorectal cancer	PITX1	3		1	2					
colorectal cancer	HAO1	3		1	2					

表 3-35 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【大腸がん】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
324	APC	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
1499	CTNNB1	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
1630	DCC	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
10395	DLC1	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
2033	EP300	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
4072	EPCAM	C2750471	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 8	NCBI curation		613244	2011/8/14
2261	FGFR3	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
201163	FLCN	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
79695	GALNT12	C1837315	Colorectal cancer 1	NCBI curation		608812	2011/10/26
27030	MLH3	C1858380	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 7	NCBI curation		614385	2011/8/14
2956	MSH6	C1833477	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 5	NCBI curation		614350	2011/8/14
4893	NRAS	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
5290	PIK3CA	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28
5395	PMS2	C1838333	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 4	NCBI curation		614337	2011/8/14
5424	POLD1	C2675481	Colorectal cancer 10	NCBI curation		612591	2011/10/26
5426	POLE	C3554460	Colorectal cancer, susceptibility to, 12	NCBI curation		615083	2013/3/15
4092	SMAD7	C2677123	Colorectal cancer 3	NCBI curation		612229	2011/10/26
7048	TGFBR2	C1850896	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer type 6	NCBI curation		614331	2014/7/25
7157	TP53	C0699790	Carcinoma of colon	SNOMED CT	269533000	114500	2014/7/28

表 3-36 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【大腸がん】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
SRL	RAS遺伝子変異解析	RAS	PCR-rSSO法	○	http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL6513.htm	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon 2 codon 12,13、exon 3 codon 59,61、exon 4 codon 117,146)の変異解析
BML	RAS遺伝子変異解析	RAS	PCR-rSSO法	○	http://uw01.bml.co.jp/kensa/search/detail/1404111	KRAS、NRAS共にコドン12、13、59、61、117および146の「変異陰性」あるいは検出された変異を報告
LSIメディエンス	RAS遺伝子変異解析	RAS	PCR-rSSO法	○	http://www.medicence.co.jp/information/pdf/15-18.pdf	KRAS遺伝子とNRAS遺伝子のcodon12、13、59、61、117および146のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を検出
保健科学研究所	RAS遺伝子変異解析	RAS	PCR-rSSO法	○	http://www.hkk.co.jp/cms/wp-content/uploads/2016/03/s2015_15-1.pdf	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子)のそれぞれのexon 2領域(codon 12、13)、exon 3領域(codon59、61)およびexon 4領域(codon 117、146)の変異を解析し
メディック	RAS遺伝子変異解析	RAS	PCR-rSSO法	○	http://www.medic-grp.co.jp/cgi-bin/db/database.cgi?keys5=RAS&IDv001=&IDn001=AND&word=2&print=10	RAS遺伝子(KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon2codon12、13、exon3codon59、61、exon4codon117、146)の変異解析

表 3-37 国内 UMIN 登録の臨床研究・治験実施数【大腸がん】

対象疾患名	総件数	ゲノム情報の取扱い		総件数(年別)															ゲノム情報取扱い有り件数(年別)														
		はい	%	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015								
大腸癌	192	32	16.7%	1	0	0	9	10	21	37	35	29	30	20				2	4	5	6	6	4	1	4								
直腸癌	46	2	4.3%	0	1	0	2	4	8	4	7	7	4	9								1		1									
結腸・直腸癌	29	9	31.0%	0	0	0	0	3	5	5	8	5	2	1					3	1	1	2	1	1									
進行・再発大腸癌	25	4	16.0%	0	0	4	1	2	1	7	7	2	1	0								1	1	1	1								
切除不能進行・再発大腸癌	18	2	11.1%	0	1	0	0	0	4	2	5	6	0	0								1		1									
大腸がん	17	2	11.8%	0	1	0	0	1	2	2	7	2	0	2								2											
結腸直腸癌	16	3	18.8%	0	0	1	1	2	5	3	1	2	1	0				1				1			1								
結腸癌	15	1	6.7%	0	0	0	0	0	3	5	4	1	0	2										1									
切除不能大腸癌	12	5	41.7%	0	0	5	0	1	1	0	1	3	0	1				5															
大腸癌肝転移	11		0.0%	0	0	0	0	2	0	3	3	1	1	1																			

表 3-38 先進医療の実施状況【大腸がん】

技術名	先進医療適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31 実績報告	2006/6/30 実績報告	2007/6/30 実績報告	2008/6/30 実績報告	2009/6/30 実績報告	2010/6/30 実績報告	2011/6/30 実績報告	2012/6/30 実績報告	2013/6/30 実績報告	2014/6/30 実績報告	2015/10/1 現在適用	2015/10/1 保険収載	保険収載年月日
特約がん医療実施指針に於けるRAS遺伝子変異検査	2009/03/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2010/04

表 3-39 診療ガイドラインの策定状況【大腸がん】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
大腸がん患者におけるRAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異の測定に関するガイドライン第2版	2014	日本臨床腫瘍学会	-	RAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異を有する患者は、抗EGFR抗体薬投与により利益(延命効果、腫瘍縮小)が得られない可能性が高い。そのため現行でKRASエクソン2(コドン12、コドン13)遺伝子変異の測定のみが行われ野生型と判断されている症例に対しても、それ以外のKRAS/NRAS遺伝子変異の有無を追加測定することが望ましい	https://www.jsmo.or.jp/about/doc/RAS_guidance_coi.pdf
遺伝性大腸癌診療ガイドライン(案)	2012	大腸癌研究会	-	家族性大腸腺腫症(FAP)は、APC遺伝子の生体細胞系列変異を原因とし、大腸の多発性腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝性の症候群である。リンチ症候群は、ミスマッチ修復遺伝子の生体細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。(いずれの疾患の診断フローチャートの中にも遺伝子変異検査有り)	http://www.jscrr.jp/pdf/201201_guideline.pdf

表 3-40 医薬品添付文書の遺伝子検査記載状況【大腸がん】

Disease(JP)	Drug Label Source	DrugName	GeneSymbol	TestingLevel
大腸がん	FDA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	FDA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	EMA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	EMA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	FDA	regorafenib	KRAS	Informative PGx
大腸がん	EMA	regorafenib	KRAS	Informative PGx
大腸がん	PMDA	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	PMDA	panitumumab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	HCSC	cetuximab	KRAS	Genetic testing required
大腸がん	HCSC	panitumumab	KRAS	Genetic testing required

表 3-41 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【大腸がん】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)								
		研究フェーズ					臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②原因・関連 遺伝子探索	③遺伝子 機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測 のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険 収載 (任意)	⑨診療ガイドラ イン・添付文書
大腸がん	b)投薬のための 診断	実現化済み: 〇%?								
		未実現化: 〇%?								
		その他要因: 〇%?								
		フェーズ情報を得ず								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数: 1,191件 (2015年)</li> <li>増加率: 1.23倍 (11-15年)</li> <li>過去急増年: 1.84倍 (09-00年)</li> </ul>	RAS遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) の変異は抗EGFR抗体薬の投与効果に影響				【SR】 【BML】 【LSI】 【メディエンス】 【保健科学研究所】 【メディック】 RAS遺伝子変異解析 (RAS遺伝子 (KRAS遺伝子、NRAS遺伝子ともにexon 2 codon 12,13, exon 3 codon 59,61, exon 4 codon 117,146) の変異解析)	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数: 2,554件 (11~15年ICTRP登録分)</li> </ul>	09年: 先進医療 「抗EGFR抗体薬投与前におけるKRAS遺伝子変異検査」 10年4月: 保険収載	「大腸がん患者におけるRAS遺伝子 (KRAS/NRAS遺伝子変異の測定に関するガイドランス第2版 (2014))」 (日本臨床腫瘍学会) 「遺伝性大腸癌診療ガイドライン(第) (2012)」 (大腸癌研究会)

表 3-42 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【大腸がん】

プロセス区分	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
a) 基礎研究 (EGFR経路、RASアイソフォーム等)						7)RAS アイソ フォーム		2)EGFR高 発現 4)EGFR機 能亢進					35)RAS遺伝子 のcodon146変 異とEGFR 38)KRAS exon4と腫瘍	8)RASアイソフォーム 42)大腸がん発症と転 移後のRAS遺伝子変 異一致率	43)大腸がん腫瘍転移および遠 隔部でのRAS遺伝子変異一致 率 44)、45)二次的なRAS遺伝子 変異	37)NRAS変異と腫瘍縮小へ の影響 41)日本人の大腸がん罹患患 者におけるKRAS遺伝子変異率 (37.6%)		
b) 変異検査法 (RAS遺伝子変異検査)								47)RAS遺 伝子変異検 査における 測定感度 48) 49)RAS遺 伝子変異検 査における 測定感度					46)RAS遺伝子 変異検査を行う 際の腫瘍組織採 取法(マニキュアル ダイセクション)				53)、54)RAS遺伝子変異検査の結果 報告書への記載事項	
c) 医薬品開発							5)セツキシ マブ (臨床試験開 始)					(製造販売承認)						
セツキシマブ																		
パニツムマブ																		
臨床試験① (KRAS exon2遺伝子変異 症例に対する抗EGFR抗体 薬の治療成績)											22) EPIC試験 (第 III相試験) 25)、26) CO.17 試験、 20020408試験 (第III相試験)		21) PRIME試験 (ランダム化比較 試験) 23) 20050181試 験 (第III相試験)	17)~19) OPUS試 験、CRYSTAL試 験、COIN試験 (ラン ダム化比較試験) 27)KRAS exon2(codon12,13)効果 予測因子・後ろ向きコホー ト研究 28)KRAS exon2(codon12,1 3)効果予測因子・臨 床試験の後解析	20) NORDIC-VII試験 (ラ ンダム化比較試験) 27)KRAS exon2(codon12,13)効果 予測因子・後ろ向きコホー ト研究 29)CRYSTAL試験、 OPUS試験後解析 (セツキ シマブランダム化比較試 験)	24) PICCOLO試験 (第III 相試験) 30) PRIME試験、 20050181試験、 20020408試験後解析 (第III相試験)		
臨床試験② (KRAS exon2遺伝子以外 の変異症例に対する抗 EGFR抗体薬の治療成績)													39)KRAS変異 型大腸がんにお ける抗EGFR+イ リノチン併用 療法による奏功	31)ランダム化比較 試験のサンプルを用 いた prospective- retrospective analysis		11)パニツムマブ第III相 試験(PRIME試験) 13)パニツムマブ第III相 試験(20020408試験) 15)ヘパシマブ併用療 法と抗EGFR抗体薬併用 療法を比較したランダム 化比較試験(IPREC-3試験)	14)セツキシマブのランダム化比較 試験(KRAS/NRAS) 12)パニツムマブ第III相試験 (20050181試験) 16)ヘパシマブ併用療法と抗 EGFR抗体薬併用療法を比較したラ ンダム化比較試験(IPEAK試験)	
e) 先進医療・保険													先進医療 「抗EGFR 抗体薬投 与前にお けるKRAS 遺伝子 変異検 査」 セツキシマブ、 パニツムマブ添 付文書にKRAS 変異検査の記載 追加 KRAS遺伝子変異体 外診断薬が保険収載					
f) 診療ガイドライン作成													52) European QA program 「大腸がん患者に おける KRAS 遺 伝子変異の測定に 関するガイダンス 第1版 2008年 11月(日本臨床腫 瘍学会)」				「大腸がん患者におけるRAS 遺伝 子(KRAS/NRAS 遺伝子)変異の測 定に関するガイダンス 第2版 2014年4月(日本臨床腫瘍学会)」 KRAS exon2(codon 12,13)遺伝子 変異測定のみで野生型と判断され ている症例に対してはそれ以外の KRAS/NRAS遺伝子変異の有無を 追加測定することが望ましい。 10)「大腸癌治療ガイドライン 2014年度版(大腸癌研究会編)」	32)NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(Col on Cancer) 2015年第2 版

基礎研究

変異検査法

医薬品開発 (抗EGFR抗体薬)

臨床試験 (治療成績)

先進医療・  
保険収載

診療ガイドライン化

【参考資料】  
1) 「大腸がん患者におけるRAS 遺伝子 (KRAS/NRAS 遺伝子) 変異の測定に関するガイダンス 第2版 2014年4月(日本臨床腫瘍学会)」  
2) 「大腸癌治療ガイドライン2014年度版(大腸癌研究会編)」

#### (4) 痛風

##### 【進捗把握手法の結果】

痛風の論文（過去累積）は、疾患全体で 13,233 件、ゲノム研究だけで 729 件が発表されている。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、2000 年以降に増加し、2011 年以降にさらに増加している（図 3-25）。「基礎」及び「臨床&基礎」研究の割合は 2000 年頃から「基礎」科学の割合が増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、*population* や痛風の関連遺伝子である *ABCG2*、SNP 番号等が含まれる（図 3-26）。一方、2006～2010 年の急増キーワードには *association* や関連遺伝子である *SLC2A9* 等が含まれる。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では日本がトップとなっている（図 3-27）。他疾患と同様であるが、直近では中国の論文数増加が顕著である。GWAS 研究については、件数は非常に少ないが、2013～2015 年にいくつかの論文が発表されている（表 3-43）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子には *ABCG2* と *SLC17A3* の 2 件がある（表 3-44）。

臨床検査の実施状況については、国内では民間大手 8 社のうち、BML が研究検査として遺伝子検査を実施している（表 3-45）。

先進医療や保険収載は未実施である。診断や治療の最新知見がまとめられており、医療従事者が実務において参照することが多い“year note”には *ABCG2* の記載があるものの、現在のところ正式な診療ガイドラインには記載がない。

このようにゲノム医療実現化プロセスの各フェーズの情報を収集・分析し、プロセス全体を俯瞰し、3.6 章の進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 3-46 である。先進医療や保険収載、診療ガイドラインはないため、達成フェーズは臨床研究・治験フェーズである。一方実現化済み率は有識者インタビュー等の結果から 30% を採用した。有識者インタビューより、今後も、遺伝子探索が続けられ関連遺伝子が発見されること、また、その成果が臨床検査に組み込まれることが期待される。さらに、遺伝子検査の有用性が示されることにより診療ガイドラインにも記載されることを期待したい。

##### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

痛風の場合は診療ガイドラインが未策定のため、代表的なレビュー論文等をもとに進捗年表を作成した（表 3-47）。

2000 年代に入って個別の原因遺伝子探索が行われ、2004 年から GWAS が実施されている（痛風ではなく尿酸値関連の GWAS が多い）。2008 年に GWAS により *ABCG2* が同定されている。その後、数年空白があるが、2013～2014 年にリスク予測が行われ、2014 年には“year note”に *ABCG2* の遺伝子検査について記載がされた。2015 年から痛風に特化した GWAS が中国で開始されている。原因遺伝子である *ABCG2* の同定や研究数の伸びなどの大まかな傾向については進捗把握手法によっても把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。



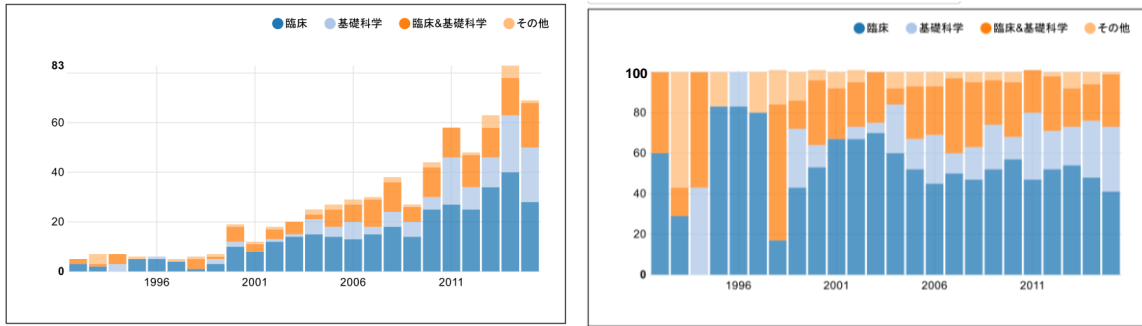


図 3-25 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【痛風】

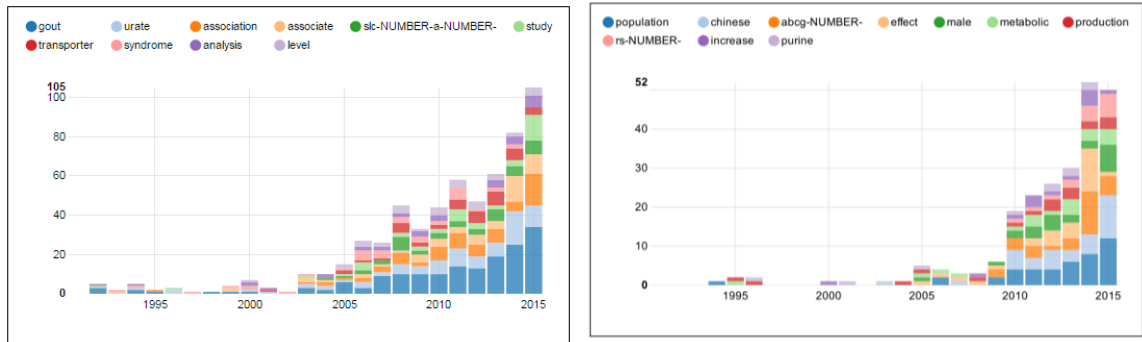


図 3-26 急増したキーワード別の論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年)【痛風】

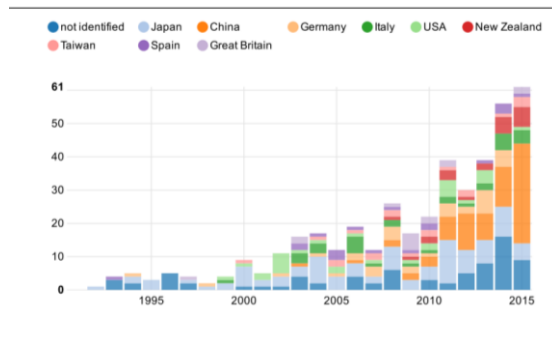


図 3-27 筆頭著者の国別論文数推移【痛風】

表 3-43 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【痛風】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
gout	-	16	6	3	6	1				
gout	NR	4		3	4					
gout	SLC2A9	3	1	1	1					
gout	ABCG2	3	1	1	1					
gout	CNIH-2	1	1							
gout	MYL2	1	1							
gout	ALDH16A1	1		1						
gout	MAP3K11	1	1							
gout	CUX2	1	1							
gout	GCKR	1	1							

表 3-44 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【痛風】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
9429	ABCG2	C1841837	Uric acid concentration, serum, quantitative trait locus 1	NCBI curation		138900	2011/10/26
10786	SLC17A3	C2675207	Uric acid concentration, serum, quantitative trait locus 4	NCBI curation		612671	2011/10/26

表 3-45 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【痛風】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	ABCG2遺伝子多型解析	ABCG2	PCR-Invader法		http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/104117	報告形式Q126X(376C>T)について「C/C」「T/C」「T/T」、Q141K(421C>A)について「C/C」「A/C」「A/A」で塩基配列を表し、その組み合わせから推定尿酸排泄機能を%で報告

表 3-46 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【痛風】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗（基礎から臨床）								
		研究フェーズ				臨床フェーズ				
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)	⑨診療ガイドライン・添付文書
痛風	c)疾患の発症予測	実現化済み: 30%								
		未実現化: 〇%?								
		その他要因: 〇%?								
		フェーズ情報を得ず								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>年間数: 69件 (2015年)</li> <li>増加率: 1.91倍 (11-15年)</li> <li>過去急増年: 2.37倍 (01-05年)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>高尿酸血症に対するABCG2のPAR% (人口寄与危険度割合)は29.2% (肥満、多量飲酒、加齢は各々18.7%、15.4%、5.7%) (PMID: 24909980)</li> <li>痛風遺伝子ABCG2の機能低下は、痛風の患者の8割に見られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿酸の輸送機構の解明</li> <li>高尿酸血症の新しい病型の提唱 (PMID: 22473008)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症年齢 (PMID: 23774753)</li> <li>遺伝子と環境要因の比較 (PMID: 24909980)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>被引用論文数: 95件</li> <li>引用特許数: 212件</li> <li>被引用論文率: 13.0%</li> <li>引用特許数/被引用論文数: 2.2件 (いずれも01年以降発表)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【BML】ABCG2遺伝子多型解析 (12年12月より研究検査として受託)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去5年実施数: 1,455件 (11~15年ICTRP呈録分)</li> </ul>	なし	year note 2014に記載有り

表 3-47 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【痛風】

プロセス区分		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1	個別探索								GLUT9/SLC2A9同定 (Matsuo et al., Am J Hum Genet)	日本人サンプルによるGWAS (Matsuo et al., Sci Transl Med)						
	a) 原因遺伝子の探索															
2	GWAS・GW連鎖解析・メタアナリシス				GW連鎖解析 (Taiwan)によりChr.4特定 (Cheng et al., Am J Hum Genet)											
	a) 原因遺伝子の探索															
3																
	c) リスク予測															
4																
	d) ガイドライン作成等															
5																
	e) その他関連研究など (尿酸値関連など)															
			URAT1/SLC22A12同定 (Enomoto et al., Nature)						GWASによりABCG2同定 (Dehghan et al., Lancet)	GWAS (Kolz et al., PLOS Genet)	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第2版) ※遺伝子診断記載無し					

【参考資料】  
 1) 痛風ハイリスク群の早期発見と発症予防 -ABCG2遺伝子が教えてくれる血清尿酸値が高くなりやすい体質 (BML 季刊学術情報誌Vita 2014/1・2・3 Vol.31 No.1 (通巻No.126) )  
 2) 痛風の主要な病因遺伝子ABCG2の同定 (実験医学 Vol.28 No.8 1285-89)

個別探索

GWAS(1)

GWAS(2)

リスク予測

ガイドライン化

## (5) 2 型糖尿病

### 【進捗把握手法の結果】

2 型糖尿病の論文数（過去累積）は、疾患全体で 103,426 件、ゲノム研究だけで 11,372 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、他疾患と比べて論文数規模が大きく 1990 年代から一定割合で増加している（図 3-28）。「基礎」及び「臨床」の割合は徐々に「基礎」及び「基礎&臨床」の割合が増加している。2011～2015 年の急増キーワードのなかには、マイクロ RNA や転写因子である *7L2*、エピジェネシス、メチル化、遺伝子座、遺伝的関連分析等が含まれる（図 3-29）。一方、2006～2010 年の急増キーワードには若年性糖尿病（MODY）の原因遺伝子である肝細胞核因子や、レジスチン、CRP、FABP 等の糖尿病マーカーが含まれる。著者（筆頭著者のみ）の国別年次推移を見ると、過去累積では近年急増している中国がトップであり、次に日本が多い（図 3-30）。GWAS については、欧米人のなかで最も強い関連遺伝子と言われている *TCF7L2* に関する論文数が最多であり、日本人で最も強いと言われている *KCNQ1* の論文数は 4 番目である（表 3-48）。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子のなかには *TCF7L2* が含まれている（表 3-49、ただしこの図はアルファベット順の抜粋であるため *TCF7L2* は含まれていない）。一方、日本人で最も強いと言われている *KCNQ1* は、ClinVar への登録はないが、OMIM の文章中に記載されている。

特許については、ゲノム論文を引用している特許のみの把握であるが、2000 年代に入ってから 200 件程度の出願がなされている（図 3-31）。

臨床検査については、国内大手 8 社のなかで検査を実施している機関はない。海外についても多くはないが、一部の機関での実施が GTR に登録されている（表 3-50）。

先進医療や保険収載も見られず、診療ガイドラインについては、糖尿病の診療ガイドライン自体は存在するものの、特定の遺伝子検査の推奨等の記載はない（表 3-51）。

上記の結果をもとに、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 3-52 である。先進医療や保険収載、診療ガイドラインにおける特定の遺伝子検査の推奨等の記載がないため、達成フェーズは臨床研究・治験フェーズである。一方実現化済み率は有識者インタビューや各種資料から 3～4%を採用した。

なお、有識者インタビュー等から、現在までに 100 程度の関連遺伝子が発見されているが、このうち比較的関連が強い少数の遺伝子を用いたリスク予測が現時点では効率的であるとのことである。今後は、次世代シーケンサーによる全ゲノムシーケンスによる関連遺伝子探索、環境要因や遺伝子間相互作用を加味した研究により、リスク予測精度の向上が図られるであろう。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

2 型糖尿病の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 3-53 に記載する。

2000 年代前半までは個別探索が行われ、2007～2012 年に GWAS 研究が盛んに実施されている。それとほぼ同時にリスク予測の研究も活発化している。診療ガイドラインによる進捗把握では非常に大雑把な傾向しか把握できておらず、むしろ本手法を用いた分析の方がより詳細な把握が可能と言える。

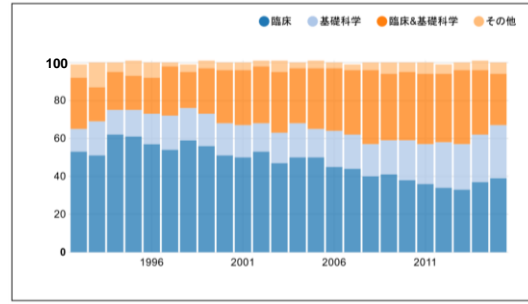
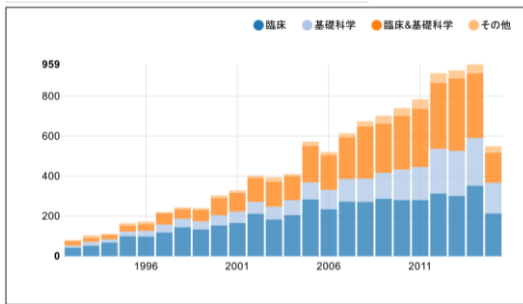


図 3-28 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【2型糖尿病】

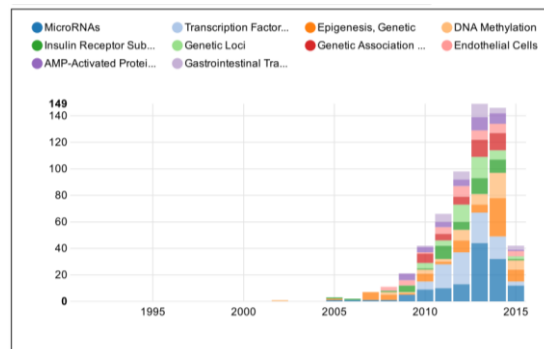
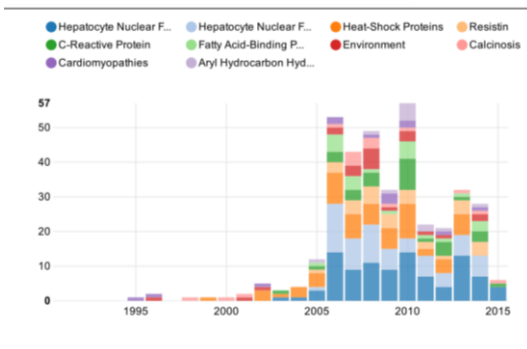


図 3-29 急増した MeSH ターム別の論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年)【2型糖尿病】

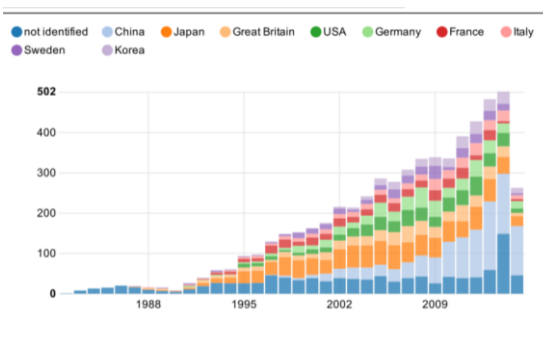


図 3-30 筆頭著者の国別論文数推移【2型糖尿病】

表 3-48 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数【2型糖尿病】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
type ii diabetes mellitus	-	360	19	87	39	41	32	35	19	62
type ii diabetes mellitus	TCF7L2	28	1	3	6	2	1	1	3	8
type ii diabetes mellitus	CDKAL1	17		2	1	3	1	1	2	6
type ii diabetes mellitus	IGF2BP2	16	1	2	5		1	1	2	4
type ii diabetes mellitus	KCNQ1	15		4		1	2	2	3	
type ii diabetes mellitus	CDKN2B	13		2		2	1	1	2	5
type ii diabetes mellitus	HHEX	11		2		1		2	1	5
type ii diabetes mellitus	CDKN2A	11		2	1		1	1	1	5
type ii diabetes mellitus	SLC30A8	11		2		1		1	2	5
type ii diabetes mellitus	intergenic	9	2		2		2			2

表 3-49 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【2型糖尿病】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMIM	LastUpdated
6833	ABCC8	C1835887	Transient neonatal diabetes mellitus 2	NCBI curation		610374	2011/8/17
6833	ABCC8	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
208	AKT2	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
54901	CDKAL1	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
5167	ENPP1	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2056	EPO	C2675471	Microvascular complications of diabetes 2	NCBI curation		612623	2011/10/26
2642	GCGR	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2645	GCK	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18
2645	GCK	C1841962	Maturity-onset diabetes of the young, type 2	Office of Rare Diseases	10657	125851	2011/5/12
2820	GPD2	C0011860	Diabetes mellitus type 2	SNOMED CT	44054006	125853	2013/1/18

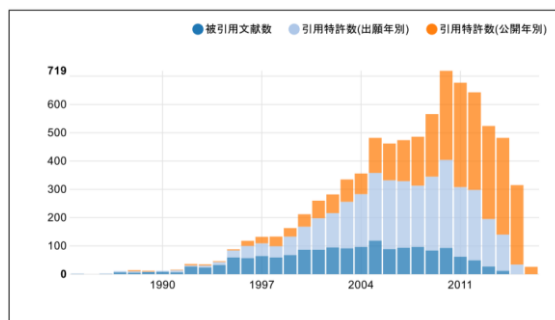


図 3-31 ゲノム論文を引用している特許数の推移【2型糖尿病】

表 3-50 海外（米国等）の臨床検査実施状況（GTRを集計）【2型糖尿病】

GTR_identifier	object_name	MIM_number	SNOMED_CT_ID	GTR登録数
C0011860	Diabetes mellitus type 2	125853	44054006	71
C1563706	Nephrogenic diabetes insipidus, autosomal	125800		18
CN069127	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent, with Acanthosis Nigricans and Hypertension			3
C1832387	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2	601407		2
C1832544	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 1	601283		2

表 3-51 診療ガイドラインの策定状況【2型糖尿病】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン	2013	日本糖尿病学会	1.糖尿病診断の指針	特定の遺伝子検査の推奨等の記載は無し。糖尿病と糖代謝異常の成因分類の中に「遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの」の記載有り。また「合併症をきたしやすいかどうかには遺伝素質がかわっていると考えられている」の記載有り	<a href="http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4">http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4</a>

表 3-52 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【2型糖尿病】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ				臨床フェーズ			
		①論文数 推移	②病因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
2型糖尿病	c)疾患の発症予測	実現化済み: 3~4%							
		未実現化: 27~36%							
		その他要因: 60~70%							
		フェーズ情報を隠す							
		・年間数: 550件 (2015年)	糖尿病の原因の6~7割が環境因子、3~4割が遺伝子探索。糖尿病の9割以上が2型。現在までに約80種類の関連遺伝子が同定されているが、遺伝子探索の10%に相当				・被引用論文数: 1,582件 ・引用特許数: 3,239件 ・被引用論文率: 13.9% ・引用特許数/被引用論文数: 2.0件 (いずれも91年以降累積)	なし	・過去6年実施数: 3,110件 (11~15年ICTRP登録分)

表 3-53 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【2型糖尿病】

プロセス区分	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015										
1	個別探索 amylin (PMID:8772735)			NEUROD1 (PMID:10545951)					Kir6.2 (PMID:15115830) WNT5B (PMID:15386214)	Krüppel-like factor 7 (PMID:15937668) TFAP2B (PMID:15940393)	ABCC8 (PMID:116885349)	疾患別代表的文献による研究テーマ推移の把握 (2型糖尿病の場合)																		
2	a) 原因遺伝子の探索	個別探索										SLC30A8 (PMID:17293876) CDKAL1 (PMID:17460697)	メタアナリシス (PMID:18372903)	メタアナリシス (PMID:19060908, 19060909)	メタアナリシス (PMID:20081858)	メタアナリシス (PMID:20581827)	(PMID:21778616)	(PMID:22456796)	(PMID:22885922)	▶ 現在までに100程度発見 ▶ 最も強い遺伝子はKCNQ1 (日本人)、TCF7L2 (欧米人) ▶ 今後は次世代シーケンサーによるWGSや環境要因との関係性、遺伝子間の相互作用などの研究が重要										
3	b) 遺伝子機能解明												GWAS																	
4	c) リスク予測												(PMID:19020323)	(PMID:19020324)	(PMID:18972257)	(PMID:19247372)	(PMID:20075150)	(PMID:20889853)	(PMID:21550079)	(PMID:21909839)	(PMID:21947855)	(PMID:22046406)	(PMID:22364391)	(PMID:22688542)	(PMID:22693455)	(PMID:22885924)	(PMID:23029454)	(PMID:23956346)	▶ 多くの関連遺伝子を用いても予測精度はあまり変わらず、比較的強い10程度の遺伝子を用いたリスク予測が現時点では効率的	
5	d) ガイドライン作成等	【参考資料】 1) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(2012) 2) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013 (日本糖尿病学会) 3) Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. (2013) PMID:23956346											リスク予測					ガイドライン化					糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013 (日本糖尿病学会)						



## (6) アルツハイマー型認知症

### 【進捗把握手法の結果】

アルツハイマー病の論文数(過去累積)は、疾患全体で 80,804 件、ゲノム研究だけで 11,736 件で他疾患よりも相対的に多い。

ゲノム研究の論文数の年次推移を見ると、他疾患と比べて論文数の規模が大きく 1990 年代から一定割合で増加している(図 3-32)。「基礎」及び「臨床」の割合は 1990 年代からあまり変わらず「基礎」及び「基礎&臨床」が占める割合が高い。2011~2015 年の急増キーワードのなかには、GWAS やマイクロ RNA、エピジェネシス・メチル化等が含まれる(図 3-33)。一方、2006~2010 年の急増キーワードには  $\alpha$  シヌクレインや関連遺伝子としていられる *ApoE*、リスクアセスメント等が含まれる。著者(筆頭著者のみ)の国別年次推移を見ると、過去累積では米国が最も多く、次に近年顕著に増加している中国が多い(図 3-34)。日本はその次に続く。GWAS 研究については、*ApoE* に関する論文が最も多く、次に晩期発症性アルツハイマー型認知症への関連が知られている *TOMM40* が多い(表 3-54)。

ゲノム研究の成果がオーソライズされて ClinVar に登録された原因・関連遺伝子のなかには、主要な *APP*、*PSEN1*、*PSEN2*、*ApoE* 以外にも 10 個程度の遺伝子について 50 ヲ所以上の変異が登録されている。アルツハイマー病に特化した原因遺伝子 DB である AlzGene 等を見ると、現在までに 700 近い関連遺伝子が見つかった(表 3-55)。

特許については、ゲノム論文を引用している特許のみの把握であるが、2000 年代に入って年 400 件以上の出願がなされている(図 3-35)。

臨床検査については、国内大手 8 社のなかで唯一 BML において、*ApoE* の遺伝子検査を実施している(表 3-56)。

先進医療は 2004 年から実施しているが、現在のところ保険収載には至っていない(表 3-57)。診療ガイドラインについては「常染色体遺伝形式の家族歴を有する認知症者や軽度認知障害者では *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* の遺伝子解析による診断が可能である。*ApoE* 遺伝子多型のルーチン検索は現時点では控えるべきである」との記述があり、*ApoE* については診療ガイドラインが策定済みとはいえない(表 3-58)。

このように各フェーズの情報を収集・分析し、進捗度判定ロジックに従って達成フェーズと実現化済み率を確定したものが表 3-59 である。若年性の関連遺伝子である *APP*、*PSEN1*、*PSEN2* については診療ガイドラインへの記載があるが、*ApoE* については「ルーチン検索は現時点では差し控えるべき」とのことから診療ガイドラインまでは未到達と判断した。一方実現化済み率については信頼性の高いエビデンスが揃わなかったので保留とした。全ゲノムシーケンス等を使った研究により、低頻度であるが影響度の強いバリエーションが発見されること、また、核内のゲノム高次構造や iPS 細胞を用いた研究による関連遺伝子の機能解析等が進むことが期待される(有識者インタビューより)。また、遺伝子検査によるリスク予測が実装されるためには、検査結果に基づき適切な予防・治療法があることが必要であるため、そのための研究開発にも期待したい。

### 【診療ガイドラインによる内部検証結果】

アルツハイマー型認知症の診療ガイドラインをもとにした進捗年表を表 3-60 に記載する。診療ガイドラインの情報以外に、AlzGene 等のアルツハイマー病の原因・関連遺伝子 DB を

使って発表論文の記載年も参考情報として追加した。

1990年代後半から現在も個別探索が行われ、GWASは1990年代後半から2000年代に実施されている。リスク予測は1990年代後半にあるが、それ以降は行われていない。現在までに700近くの関連遺伝子が見つかったが、*ApoE*以外に強い遺伝子は見つかっていない。これらの情報は進捗把握手法によってもある程度把握できており、手法は概ね妥当と評価できる。

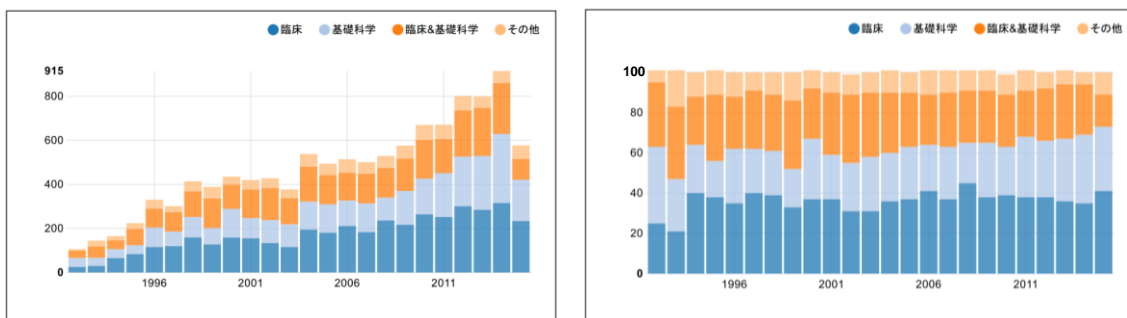


図 3-32 基礎・臨床別のゲノム論文数 (左)・割合 (右) の推移【アルツハイマー病】

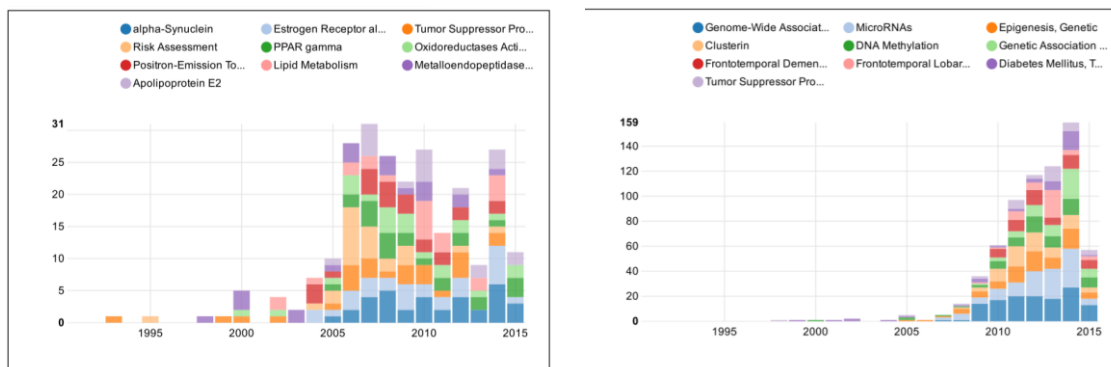


図 3-33 急増した MeSH ターム別論文数推移 (左: 2006~2010 年、右: 2011~2015 年) 【アルツハイマー病】

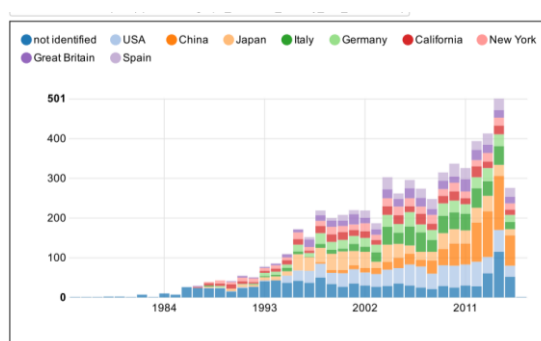


図 3-34 筆頭著者の国別論文数推移【アルツハイマー病】

表 3-54 GWAS Catalog データベースに収録されている関連遺伝子・論文数  
【アルツハイマー病】

Disease	Gene	Total	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
Alzheimers disease	-	289	51	44	72	38	49	7	19	9
Alzheimers disease	intergenic	26		3	4	16		1		2
Alzheimers disease	APOE	21		2	4	3	2	2	4	4
Alzheimers disease	TOMM40	14		2	4	1	2	1	3	1
Alzheimers disease	CLU	9	2	1			2		4	
Alzheimers disease	BIN1	9	2	1		1	5			
Alzheimers disease	PICALM	9	4	1		1	2		1	
Alzheimers disease	CR1	6	1	1		2	2		2	
Alzheimers disease	PVRL2	6		1	2	1		1		1
Alzheimers disease	ABCA7	4		1	1		2			

表 3-55 ClinVar に登録されている原因・関連遺伝子【アルツハイマー病】

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseMM	LastUpdated
2	A2M	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
1636	ACE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
102	ADAM10	C3810041	Alzheimer disease 18	NCBI curation		615590	2014/12/4
323	APBB2	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
348	APOE	C1847200	Alzheimer disease, type 4	NCBI curation		606889	2011/9/2
348	APOE	C1863051	Alzheimer disease, type 2	NCBI curation		104310	2011/9/2
351	APP	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
642	BLMH	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
3077	HFE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16
4353	MPO	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	26929004	104300	2011/5/16

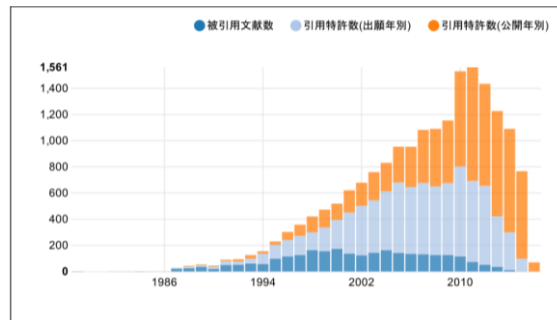


図 3-35 ゲノム論文を引用している特許数の推移【アルツハイマー病】

表 3-56 国内の臨床検査実施状況（民間大手 8 社）【アルツハイマー病】

Laboratory	Test	Gene	Method	Insurance	URL	備考
BML	アポリポ蛋白白遺伝子型	APOE	Invader法		<a href="http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103626">http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/103626</a>	報告形式:E2/2,E3/2,E4/2,E3/3,E4/3,E4/4

表 3-57 先進医療の実施状況【アルツハイマー病】

技術名	適応症	先進医療適用年月日	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005/5/31 実績報告	2006/5/30 実績報告	2007/5/30 実績報告	2008/6/30 実績報告	2009/6/30 実績報告	2010/6/30 実績報告	2011/6/30 実績報告	2012/6/30 実績報告	2013/6/30 実績報告	2014/6/30 実績報告	2015/10/1 現在適用	2015/10/1 保険収載
家族性アルツハイマー病の遺伝子診断	家族性アルツハイマー病	2004/12/01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

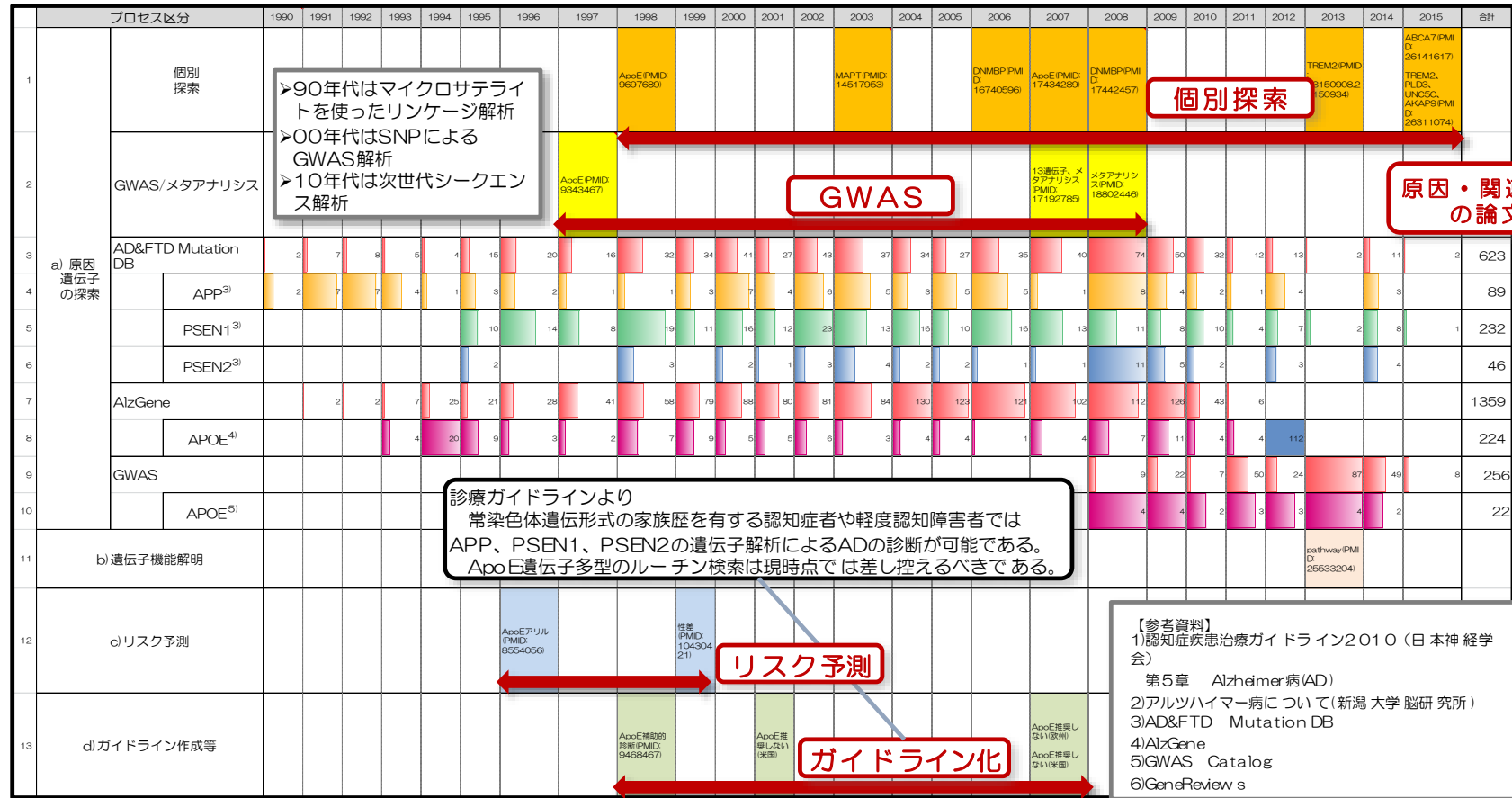
表 3-58 診療ガイドラインの策定状況【アルツハイマー病】

診療ガイドライン名	作成年	作成機関	遺伝子検査関連記載箇所	ガイドライン概要	URL
認知症疾患治療ガイドライン	2010	日本神経学会	第5章 Alzheimer病 (AD)	常染色体遺伝形式の家系歴を有する認知症患者や軽度認知障害者ではAPP、PSEN1、PSEN2の遺伝子解析によるADの診断が可能である。ApoE遺伝子多型のルーチン検査は現時点では差し控えるべきである	<a href="https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html">https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html</a>

表 3-59 ゲノム医療実現化プロセスの進捗状況【アルツハイマー病】

疾患分野名	研究ゴール	研究の進捗 (基礎から臨床)							
		研究フェーズ					臨床フェーズ		
		①論文数 推移	②原因・関連遺伝子探索	③遺伝子機能解明	④リスク予測 (疾患の発症予測のみ)	⑤特許化 (任意)	⑥遺伝子検査	⑦臨床研究・治験	⑧先進医療・保険収載 (任意)
アルツハイマー型認知症	c) 疾患の発症予測	実現化済み: 〇%?							
		未実現化: 〇%?							
		その他要因: 75%							
		フェーズ情報を得ず							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・年間数: 577件 (2015年)</li> <li>・増加率: 1.35倍 (11-15年)</li> <li>・過去5増年: 2.51倍 (08-00年)</li> </ul>	染色体性1%未満、常染色体の早期2%未満、晩期15~25%、残りの75%近くは遺伝と環境の相互作用などと考えられる。常染色体早期の強力な遺伝子はAPPとPSEN1、PSEN2が関与。晩期はAPOEが強く関与。現在までに700近くの関連遺伝子が見つかっているが、APOEほど強いもの無し				【BML】アポリipoproteinE遺伝子型 (報告形式: E2/2, E3/2, E4/2, E3/3, E4/3, E4/4)	・過去5年実施数: 850件 (11~15年ICTRP登録分)	04年~: 先進医療「家族性アルツハイマー病の遺伝子診断」

表 3-60 診療ガイドラインをもとにした進捗把握年表の作成【アルツハイマー病】



### 3.8 進捗把握手法の評価及び課題

検証用の疾患ごとに実際に指標の収集・分析を実施し、その結果を1)技術的観点、2)実際の研究状況との整合性の観点、3)手法活用者の観点、から評価した。評価の結果、改善の余地があり本業務のなかで技術的かつ時間的に対応が可能な課題については、手法の修正を実施した。一方、対応不可なものは今後の課題として整理した。以下に、それらについてまとめる。

#### 1) 技術的な観点による評価

本評価のために、研究申請や科学技術政策評価等を実施している JST 及び NISTEP にインタビューを実施した。文献データベースの検索高度化等の課題について意見を頂き、今後の課題とした。

#### 2) 結果妥当性の観点による評価

本評価のために、各疾患について研究者にインタビューを実施した。その結果、手法による分析結果は概ね妥当との意見を頂いた。手法による分析だけでは、より詳細な研究内容や研究成果を理解することはできないが、分析でおおよその状況を把握した上で有識者インタビューを行うことにより、手法の開発側ではインタビューのポイントを絞ることができること、また有識者側にとっても客観的に研究分野を見る機会となり、有用であった。なお、有識者インタビューのなかで頂いた進捗把握手法の課題についてはその解決案を検討し表 3-61、表 3-62 のように整理した。本調査のなかで解決可能な課題については、手法の修正を実施し、進捗把握結果に反映させた。

分析結果の妥当性の評価以外に、ゲノム医療実現化プロセスの仮説に対する意見が多くあった。具体的には、「基礎と臨床に壁がある」、「議論の場には基礎と臨床の両者の参加が必要である」、「基礎研究の成果を臨床につなぐ場合においても、臨床における実現化を意識し、臨床にバトンをつなぐ相手や方法を想定する必要がある（民間企業との連携もその1つ）」、「基礎から臨床への一方向ではなく、臨床で分かったことが基礎にフィードバックされ研究が進むことも多い(リバーストランスレーショナルリサーチ)」、等である(図 3-36)。これらを踏まえた、新たな仮説構築は今後の課題である。

以上の結果を踏まえると、本調査で開発した進捗把握手法は単独で活用するより、有識者インタビューと組み合わせた業務フローを理想とすることが分かった(図 3-37)。結果妥当性の観点からの有識者インタビューの結果の概要については表 3-62 に整理した。

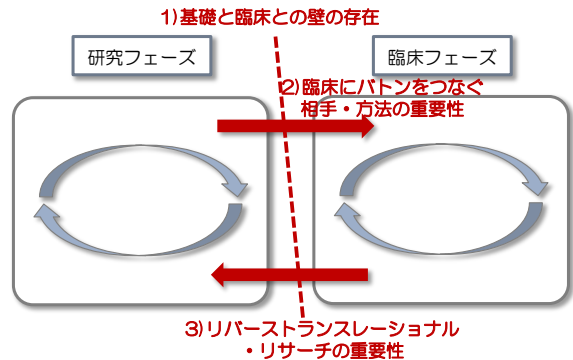


図 3-36 ゲノム医療実現化プロセスの実態と課題

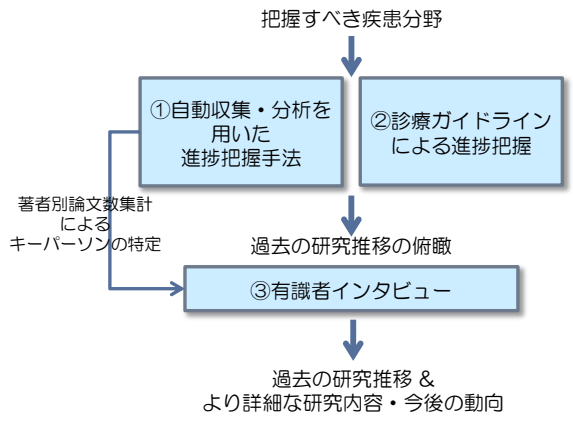


図 3-37 ゲノム研究の進捗把握手法の理想的な活用方法

表 3-61 有識者インタビューから得られた進捗把握手法の課題と解決案 (①ゲノム医療実現化プロセスについて)

区分	現状や課題	改善案の検討
個別研究フェーズ	日本・アジア人と欧米人の糖尿病の原因は異なるため、今後は日本・アジア人に特化した疾患関連遺伝子の探索が重要	人種別に疾患関連遺伝子の同定率を指標化
	発症だけでなく重症化の関連遺伝子の探索により、重症化のリスク予測を実現することにも期待	研究の進展状況により今後指標化を検討
	論文だけでなく海外学会の抄録、プレスリリース等も重要	最新の研究開発に関する情報の効率的な取得・分析方法を検討
	論文数を評価指標とするだけでなく、研究者数や予算を分母にした生産性の指標も意味があるかもしれない	研究者数や予算情報の効率的な取得方法、研究成果（論文数）との紐付け方法の検討
特許化フェーズ	特許化については All Japan で活用可能な仕組みを作るべき	特許活用度の指標化を検討

区分	現状や課題	改善案の検討
臨床研究・ 治験 フェーズ	症例が集まる仕組みを構築することでエビデンスの蓄積に応じて保険収載された遺伝子検査に含まれる対象遺伝子数を徐々に増やすことが可能	ゲノム医療実現化プロセスの進捗度判定の指標として症例数の追加を検討。また保険収載された遺伝子検査に含まれる対象遺伝子数を指標化
	がん治療研究は最終的にはFDA承認が必要なことから国内に限らず国際共同研究の実施状況を把握すべき	国際的な臨床研究・治験データベースをもとにした研究実施数を指標化（共同研究機関や目的・アウトプット等の詳細な指標化が必要）
	国内でPGxが少ない理由は、海外の方が検体を集めやすく、さらにキット化や製造の仕組みが整備されているため	検体収集数や開発基盤構築の進展度合いの指標化を検討
	世界の最先端で何をやっているかを知らなければ国際的なイニシアチブをとることはできない（PI やステアリングコミッティへの参加）	研究のアウトカム（論文数や遺伝子の特定数等）だけでなく、キーパーソンの研究開発活動も指標化すべきかを検討
	AMED 内での議論は基礎研究が中心。臨床家を交えて臨床現場をイメージした議論が必要。臨床から基礎への流れも加味すべき	一方向の実現化プロセスだけでなく、新たな仮説構築を検討
その他 フェーズ	ゲノム医療実現化プロセスのなかにコホート・介入研究のフェーズを入れるべき	コホート・介入研究の効率的な調査方法を検討



表 3-62 有識者インタビューから得られた進捗把握手法の課題と解決案  
(②分析手法について)

区分	現状や課題	改善案の検討
文献検索	難聴の検索用キーワードに <b>hearing loss</b> も追加すべき	疾患名の検索用キーワードに抜けないように工夫 (疾患キーワード辞書の構築等)
	遺伝子領域名でヒットする論文の件数を見るのもよいかもしれない	遺伝子辞書を整備し (辞書は整備済み)、文献検索に活用
ジャーナル分類	オープンジャーナルも多いため、対象とすべきジャーナルの評価は重要	インパクトファクターやそれ以外の評価指標の活用方法の検討 (ゲノム医療実現化プロセスへの貢献度をもとにしたジャーナル評価方法等)
	基礎と臨床の区別が付かなくなっている。基礎寄りの研究が進み、基礎と臨床の中間的な研究が増えているのではないか	基礎・臨床というシンプルな区分ではなく、よりゲノム医療実現化プロセスに沿った区分を検討
	<b>Anatomy</b> は本来基礎科学と考えられるが、最近では臨床が多いため、臨床に分類した結果のままでよい	時代とともに変化する定義を加味した区分になっているかを精査
	<b>Nature</b> は基礎科学、 <b>Journal of Clinical Investigation</b> は臨床に区分されるのは違和感がある	ジャーナル単位ではなく文献単位での基礎・臨床区分を検討
研究者分析	頻出著者のなかには、臨床応用可能な研究をしている研究者と、遺伝子探索を主目的としたいわゆるジーンハンターが混在	ゲノム医療実現化プロセスにおける個々の研究者の貢献フェーズの自動判定 (テキストマイニングにより論文等を貢献フェーズに自動分類)
	著者別集計は筆頭著者ではなく、責任著者で集計する方がよい	<b>PubMed</b> には責任著者情報が付与されていない。責任著者情報が付与されている有償データベースの利用を検討
	著者名の名寄せはすべき	ファーストネームのイニシャルで名寄せ (実装済み)。既存の研究者 ID データベースの利用等を検討
	著者集計に抜けている著名な国内研究者がいる	文献検索キーワードの見直し等

区分	現状や課題	改善案の検討
研究者分析	臨床研究はグループ規模が大きい。基礎研究と同等に見るのは無理がある	研究者当たりの論文数を同等に扱うのか、共著者数で割ること等を検討。同時に論文数以外の指標値についても要検討
	日本人が留学すると英文論文が自然と増えるが、国内でずっと頑張っている研究者も評価すべき	日本語ジャーナルや学会予稿集を含めるべきかどうかを検討
国別分析	日本の研究が減っている印象はない。米国が多い印象。国際共同治験は、日本、米国、欧州で実施。中国は参加していない。インパクトファクターで絞ると異なる傾向になるのではないか	インパクトファクターによる主要ジャーナルの絞込みの検討（検討済み、であるが、今回は未実装）
重要度評価	論文数の年次推移において所々急増している期間があるのは、ある発見に対してその後を検証用論文が多く出されたためではないか。全ての論文を平等に扱うのではなく、最初にその研究結果を出した論文が重要なのではないか	論文の引用関係等も考慮
その他	機械的な分析では進捗の把握は困難。科学的に内容を精査できる者による評価が必要	科学研究費助成事業（科研費）で用いられている審査やその体制構築等を参照（専門分野の近い研究者を審査委員に選定する方法や、ピアレビューの二段審査の手順・審査基準など）
	診療ガイドラインをもとにした進捗把握では、参考文献等の選択にバイアスがかかることに注意が必要	診療ガイドラインの参考文献だけでなくその類似文献も含めた進捗把握（テキストマイニングを活用した文献の自動分類等）

### 3.9 進捗把握システムの概念設計とプロトタイプシステムによる検証

本調査において開発した進捗把握手法を実際に次年度以降のファンディング等の業務で活用していくことを想定し、進捗把握システムの概念設計を行い、プロトタイプシステムにより検証した（図 3-38）。

システムは、A)データ収集システムと B)進捗表示システムから構成される。A)のデータ収集システムでは、PubMed や特許等は自動的にデータ収集・分析が可能となっており、システム管理者は疾患名の追加やデータ更新コマンドの実行を行うだけでよい。ただし、診療ガイドライン等の情報や、進捗比較表に最終的に表示する文章、進捗バーの判定結果は手動で登録する。B)の進捗表示システムでは、エンドユーザがウェブブラウザ経由で進捗把握結果を参照することができる。

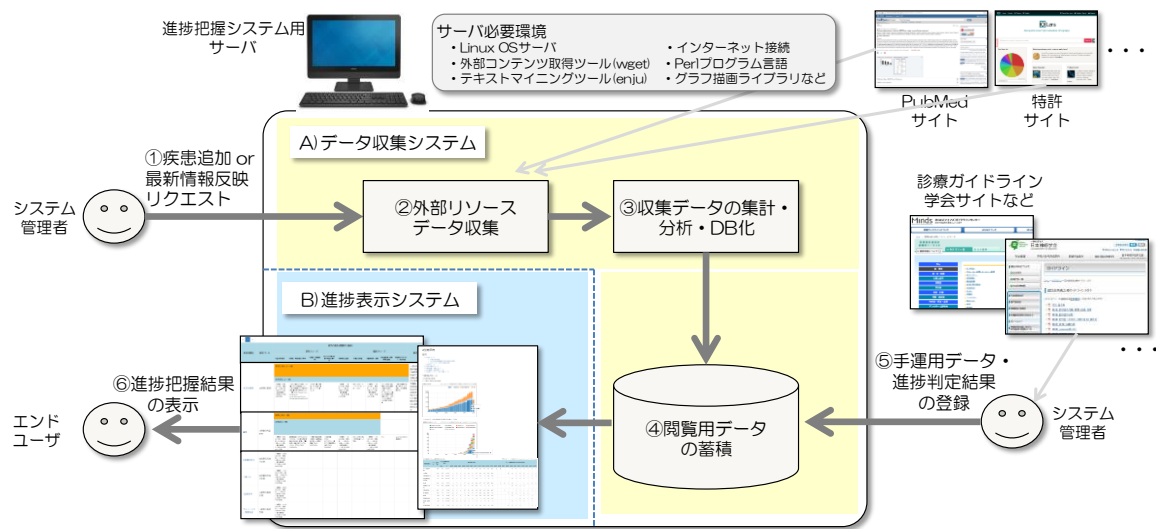


図 3-38 進捗把握のためのシステム全体像（概念設計）

B)の進捗表示システムでは、疾患名（英語もしくは日本語）か遺伝子名（PGx の場合はさらに薬剤名）をキーワードとして進捗状況を参照したい疾患の検索が可能である（図 3-39～図 3-41）。「進捗度比較ページ」では、検索でヒットした複数の疾患の進捗に対する二次元の棒グラフ（以下、「バー」という。）と各フェーズの注釈文を参照することができる。管理者は、進捗バー及び注釈文を手動で事前に登録する必要がある。進捗バーは、進捗判定ロジックに基づき、到達フェーズ（横方向）と実現度割合（縦方向）の2つを管理者が設定する。

さらに、比較表のなかから1疾患を選択すると、「疾患別の進捗詳細」ページを参照することができる。この詳細ページでは、指定した疾患について、論文数推移や特許数、遺伝子検査実施状況等の各フェーズの進捗状況をグラフか表で参照することが可能である。また、参照したグラフや表は、テキスト（タブ区切り）あるいは Excel 形式でダウンロードすることができる。

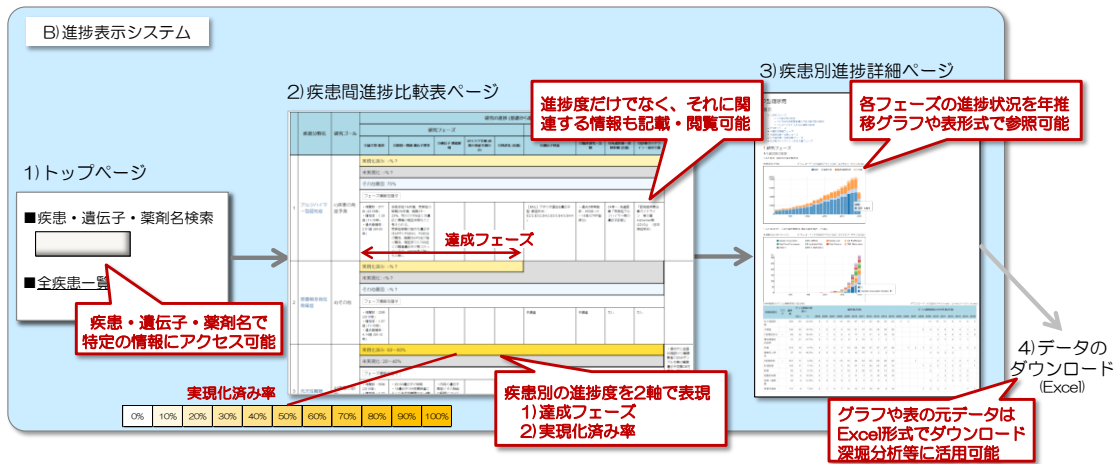


図 3-39 進捗表示システムのユーザインターフェース構成



図 3-40 疾患別の進捗度比較ページ

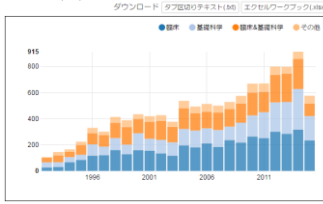
# アルツハイマー型認知症

## 目次

- 1 論文数の推移
  - 1 基礎・臨床別の論文数推移
  - 2 MeSHターム別の論文数推移 (過去累積上位)
  - 3 MeSHターム別の論文数推移 (最近5年急増(11~15年))
  - 4 MeSHターム別の論文数推移 (最近5年急増(06~10年))
  - 5 サイトキーワード別の論文数推移 (最近・過去5年急増)
  - 6 著者別の論文数推移
  - 7 論文一覧
- 2 原因・関連遺伝子探索
  - 1 遺伝子探索フェーズ
  - 2 原因・関連遺伝子探索
  - 3 候補フェーズ
  - 4 遺伝子探索フェーズ
  - 5 臨床試験・候補フェーズ
  - 6 先遣試験・候補フェーズ
  - 7 治療ガイドライン・添付文書フェーズ

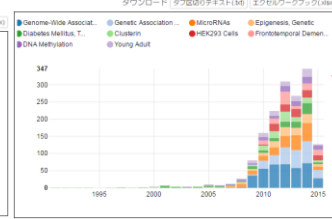
### 1. 論文数の推移

1) 基礎・臨床別の論文数推移  
ゲノム研究のみ (件数)



### 3) MeSHターム別の論文数推移 (最近5年急増(11~15年))

主要話題のみ(全トピック)



各フェーズの進捗状況を年推移グラフや表形式で参照可能

グラフや表の元データはExcel形式でダウンロード  
→ 深掘り分析等に活用可能

### 2 原因・関連遺伝子探索

基礎別の論文数推移  
106 / 34050名

Disease	Gene	Total	2018	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
Alzheimer disease	-	259	51	44	72	39	49	7	19	9
Alzheimer disease	Intergenic	25	3	4	16	1	1			2
Alzheimer disease	APOE	21	2	4	3	2	2	4	4	4
Alzheimer disease	TOMMAD	14	2	4	1	2	1	3	1	
Alzheimer disease	CLU	9	2	1			2		4	
Alzheimer disease	BMI1	9	2	1		1	5			
Alzheimer disease	PICALM	9	4	1		1	2		1	
Alzheimer disease	CR1	6	1	1			2		2	
Alzheimer disease	PICALM	6	1	1	2	1		1		1
Alzheimer disease	ABCA7	4		1	1		2			

原因・関連遺伝子探索  
106 / 118名

#GeneID	GeneSymbol	ConceptID	DiseaseName	SourceName	SourceID	DiseaseNM	ListUpDate
2	A2H1	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
1636	ACE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
192	ACMFH3	C0810941	Alzheimer disease 18	NCBI custom		615590	2014-12-14
323	APBB2	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
348	APOE	C1647205	Alzheimer disease, type 4	NCBI custom		606688	2015-10-2
348	APOE	C1663051	Alzheimer disease, type 2	NCBI custom		154310	2010-10-2
391	APP	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
642	BLM1	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
3917	HFE	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16
4303	MPO	C0002395	Alzheimer's disease	SNOMED CT	29928004	154300	2010-10-16

### 7 診療ガイドライン・添付文書フェーズ

106 / 118名

診療ガイドライン	作成	作成年	適用対象	添付文書情報	ガイドライン情報	URL
国内診療ガイドライン	2010	日本神経学会	アルツハイマー病	アルツハイマー病診療ガイドライン (2010)	アルツハイマー病診療ガイドライン (2010)	http://www.neurology.jp/guide/lineguidelines.html

図 3-41 疾患別の進捗詳細ページ

## 4. まとめ

### (1) 実施内容

本調査では、ゲノム医療実現化に向けたゲノム研究・実用化の疾患別の進捗状況を把握することを目的として、文献やその他の関連するデータベースから、検索やテキストマイニングの技術を用いて網羅的かつ客観的に進捗を可視化する手法を開発した。開発した進捗把握手法は技術的な観点だけでなく、疾患についての専門的妥当性の観点及び活用可能性の観点から評価し、評価結果を加味した進捗把握のためのプロトタイプシステムを開発した。

進捗把握手法を検討・開発するために、まず、ゲノム医療実現化のプロセスにおけるフェーズを定義し、フェーズごとの進捗度を表す指標を設計し、指標計測に必要となるリソースを調査し、選定した。次に、検証用疾患を設定し、実際にデータ収集・分析により指標計測を行った。なお、文献や特許等の研究フェーズにおける指標については、データを収集・分析する処理を自動化した。また、遺伝子検査の実施状況等の臨床フェーズにおける指標は、手作業で収集・分析するための手順を整理した。さらに、疾患別の各フェーズにおける指標値をもとに進捗度を判定するためのロジックを開発した。進捗度は、進捗の到達フェーズとともに、これまでに発見され・検査が可能となった遺伝子で説明ができる遺伝的要因中の割合を実現化済み率として表現することとした。

本手法を使って把握した結果の妥当性は各疾患における研究者にインタビューを行い確認した。インタビューの結果、概ね妥当とのご意見を頂くとともに、本手法により得られた進捗把握結果は、詳細な進捗状況や今後の方向性を伺うための基礎資料としても有効であることが分かった。

また、本手法の検討・開発及び有識者インタビューを通じて、ゲノム研究の成果がゲノム医療実現化に繋がっている事例(基礎研究の成果が医薬品添付文書に反映されている事例等)を発見することができた。さらにゲノム医療実現化プロセスのあり方についても有識者インタビューのなかで当初の仮説とは異なる実情(基礎・臨床の連携チームによる研究開発推進、臨床から基礎へのフィードバック等)を引き出すことができた。

### (2) 今後の課題

本調査においてはゲノム医療実現化プロセスに向けたゲノム研究の進捗状況を把握する手法を検討・開発した。有識者インタビュー等を通じて手法の有効性をある程度検証できたが、今後の課題も明らかとなった。以下に主な内容を整理する。

- 研究進捗を評価する上で論文数等の量的な評価だけでなく、質的評価も実施すべきである(解決方法として、被引用数や関連遺伝子の寄与度等の分析により質的評価を行うための定量値の活用とともに、有識者インタビューや人的判断を併用した評価等が考えられる)。
- 論文精査等による詳細な研究状況把握のための効率的な手順や体制の整備が必要である。
- 過去の把握・評価だけでなく、将来の研究方向性や投資効果を見極める手法の開発

も必要である（検索精度、情報の最新性、経済影響度評価等）。

- ゲノム医療実現化プロセスにおける基礎と臨床の連携を加味した進捗把握手法の開発も必要である（同時に、AMED においては、上記の連携を加味した効率的な研究開発プロジェクトの企画が求められる）。
- 研究公募時、採択課題の進捗管理等において、実際に本手法を用いた研究評価を試行し、手法の妥当性検証が必要である。
- 研究評価のために、本手法等を永続的に活用していくためのシステム基盤整備が求められる。

平成 27 年度 国内外における遺伝子診療の実態調査報告書

2016 年 3 月

株式会社 三菱総合研究所  
人間・生活研究本部  
科学・安全政策研究本部  
経営コンサルティング本部  
金融イノベーション事業本部

TEL (03)6705-6025