

オーダーメイド医療の実現プログラム(第3期)

事後評価報告書

平成29年6月

「オーダーメイド医療の実現プログラム」課題評価委員会

1. はじめに	1
2. プログラムの概要	2
3. 事後評価概要	4
4. 事後評価結果	7
4.1 バイオバンクの構築と臨床情報データベース化	7
4.2 疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化	11
4.3 H25 年度公募研究	14
4.4 H26 年度調整費による連携研究	21
4.5 H27 年度公募研究	28
4.6 H27 年度調整費による研究	41

参考資料

オーダーメイド医療の実現プログラム 課題評価委員会 委員名簿

1. はじめに

近年、急速に少子高齢化が進む我が国では、個人の人生観や死生観を尊重しつつ、健康で活力に満ちた社会をいかに維持し続けるかということが大変重要な課題となっている。がん、生活習慣病（高脂血症、糖尿病等）、アレルギー等の疾患関連遺伝子、重篤な副作用が生じる薬剤への応答性や効果に関連する遺伝子の特定を行うことにより、個人の遺伝情報に応じた最適な医療を行うオーダーメイド医療を実現することは、国民の生活の質（QOL）の向上とともに、医療費の削減につながるものと考えられる。

このような個人個人に最適な予防・治療を提供することを可能とする医療の実現に資するため、平成 15 年度から「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（第 1 期）」（平成 15 年度～平成 19 年度）が開始された。第 1 期では、対象とする生活習慣病等の疾患について、12 の協力医療機関（66 病院）にメディカルコーディネーターを配置し、インフォームド・コンセントが得られた方から DNA 等試料・臨床情報を収集し、国立大学法人東京大学医科学研究所に設置したバイオバンク・ジャパン（BBJ）に約 20 万人の DNA 等試料・臨床情報を保管し、これらの試料を用いて、独立行政法人理化学研究所統合生命医科学研究センターにおいて SNP タイピング及び解析を実施した。また、第 1 期では ELSI 委員会を設置し、プロジェクトが関係指針にのっとって適切に運営されているかの確認・助言を行った。

平成 20 年度からは、第 2 期目となる「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（第 2 期）」（平成 20 年度～平成 24 年度）が 5 か年計画で実施された。第 2 期においては、このバイオバンクを引き続いて管理・維持するとともに、収集した試料及び SNP タイピングデータを活用し、疾患関連遺伝子研究が本格化した。幅広い疾患を対象とすることから、公募等による共同研究を行い、オールジャパンの研究ポテンシャルを最大限活かせる体制を構築した。

平成 25 年度からは第 3 期となる「オーダーメイド医療の実現プログラム（第 3 期）」（以下、「本プログラム」という。）（平成 25 年度～平成 29 年度）が、5 ヶ年計画で実施されている。本プログラムにおいては、「薬の使い分け」や「治療の最適化」といったオーダーメイド医療の実現を目指し、関連遺伝子の同定及び遺伝子情報を用いた臨床応用を一層加速させ、早期の臨床現場での活用を目指している。そこで、東北メディカル・メガバンク機構（東北 MMB）等の住民コホートやナショナルセンター・バイオバンクネットワーク（NCBN）等との連携による、臨床・疫学研究に関する体制の強化が進められている。

平成 29 年度は、本プログラムの最終年度に当たることから、これまでの進捗状況、成果等を把握するとともに、本プログラム終了後のゲノム医療実現のための研究及び研究基盤の方向性について検討するための材料とすることを目的として、本プログラムにおける各研究課題について事後評価を実施し、報告書としてとりまとめた。なお、本プログラムの事業全体としての事後評価は、文部科学省が別途実施し報告書として取りまとめている。

2. プログラムの概要

2. 1 目的

本プログラムは、遺伝情報を基に個人個人に適合した診断・治療・予防を可能とする医療（オーダーメイド医療）の実現に向けた取組として、第1期（平成15～19年度）と第2期（平成20～24年度）において構築した世界最大規模の患者バイオバンクであるバイオバンク・ジャパン（BBJ）を安定的に運営及び維持するとともに、第2コホートの対象疾患となる患者のDNA・臨床情報の新規収集、疾患関連遺伝子や薬剤応答遺伝子の同定及び疾患 SNP 解析データベースの構築を行うことで、新しい診断・治療・予防への展開を図ることにより、オーダーメイド医療の医療現場への導入を目指している。

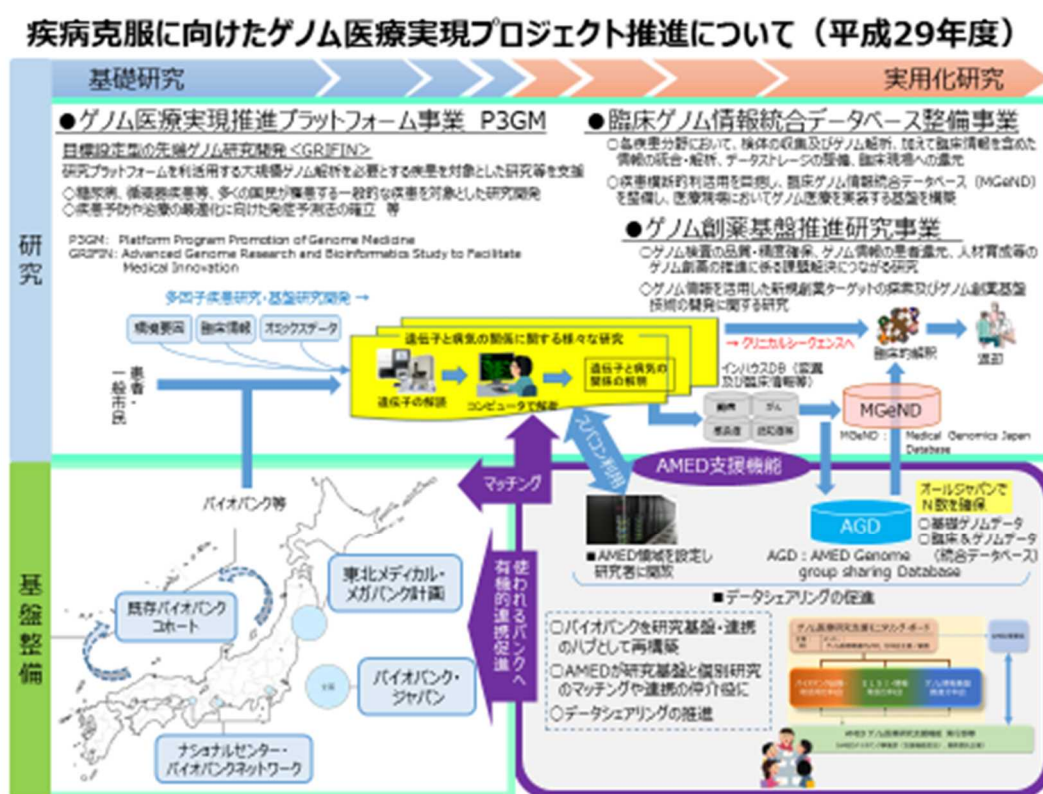


図1 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト

また、平成25年8月に健康・医療戦略推進本部によって「各省連携プロジェクト」が設定された。その1つに「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」が設定され、ゲノム研究の成果を迅速に国民に還元するため、厚生労働省と連携し、共同研究等を通して、基礎・基盤研究から臨床応用まで一貫してゲノム研究を推進することとされた。

また、平成26年7月に閣議決定された健康・医療戦略において、世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発等に関する施策の一つとしてゲノム医療の実現に向け

た取組を推進することが明記されており、同戦略に基づいて作成された医療分野研究開発推進計画において、ゲノム医科学の成果を臨床現場に普及する具体策を講じるべき時期に来ており、そのためには研究基盤の強化、ゲノム医療実現のための研究開発の加速化が必要とされている。

このことから、本プログラムでは、これまでのゲノムコホート研究に加え、新たに国立高度専門医療研究センター（以下 NC という）、国立病院機構、多施設共同臨床試験グループ、日本病理学会と連携を開始することとした。

2. 2 実施期間

平成 25 年度～平成 29 年度

2. 3 予算推移

（単位：円）

年度	H25	H26	H27	H28	H29	総額
予算額	4,408,903,000	3,588,480,171	3,228,917,996	2,005,335,000	1,744,552,000	14,976,188,167

2. 4 実施体制

第 3 期開始時は、推進委員会をトップとした第 2 期の実施体制を維持するとともに、プログラムの新規課題を検討するため、臨床情報研究グループ等を設置した。さらに、疾患関連遺伝子解析研究や薬剤関連遺伝子研究をオールジャパン体制で推進するため、平成 25 年度に文部科学省の公募により「がん関連疾患領域」、「メタボリック・シンドローム関連疾患領域」、「薬剤反応性領域」、「血清利活用領域」の 4 領域の研究が開始された。

また、各省連携プロジェクトに基づきゲノム医療の実現に向けた取組を推進するため、平成 26 年度に随意契約事前確認公募により 3 つの NC（国立がん研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター）及び国立病院機構並びに多施設共同臨床試験グループ（日本臨床腫瘍研究グループ（JC0G）、日本小児がん研究グループ（JCCG））との連携プロジェクトが開始された。さらに、平成 26 年度に組織バンクが新設されたことに伴い、ゲノム研究用試料に関する病理組織取扱規定の策定のため日本病理学会との連携が開始されるとともに、東京大学医学部附属病院病理部の附置施設として「ゲノム病理標準化センター」が設置された。

平成 27 年度には公募により「治療最適化研究領域」、「発症メカニズム研究領域」、「認知症発症関連遺伝子探索領域」の 3 領域 8 課題の研究が開始された。

実施体制の変更に伴い、推進委員会を見直し、平成 26 年 6 月に、文部科学省により、外部有識者で構成されるオーダーメイド医療の実現プログラムアドバイザーリーボードが設置された。また、平成 27 年 1 月に各機関の代表者から構成されるオーダーメイド医療の実現プログラム運営委員会を設置した。なお、平成 27 年 4 月から本プログラムが日本医

療研究開発機構委託事業となることに伴い、プログラムディレクター（PD）・プログラムスーパーバイザー（PS）・プログラムオフィサー（PO）制度が導入され、アドバイザリーボードはPSP0会議として継承された。平成28年4月からは、「がん関連疾患領域」は次世代がん医療創生研究事業に、「がん関連疾患領域」と日本病理学会を除く上記公募研究・連携プロジェクトはゲノム医療実現推進プラットフォーム事業に移管され、現在に至っている。

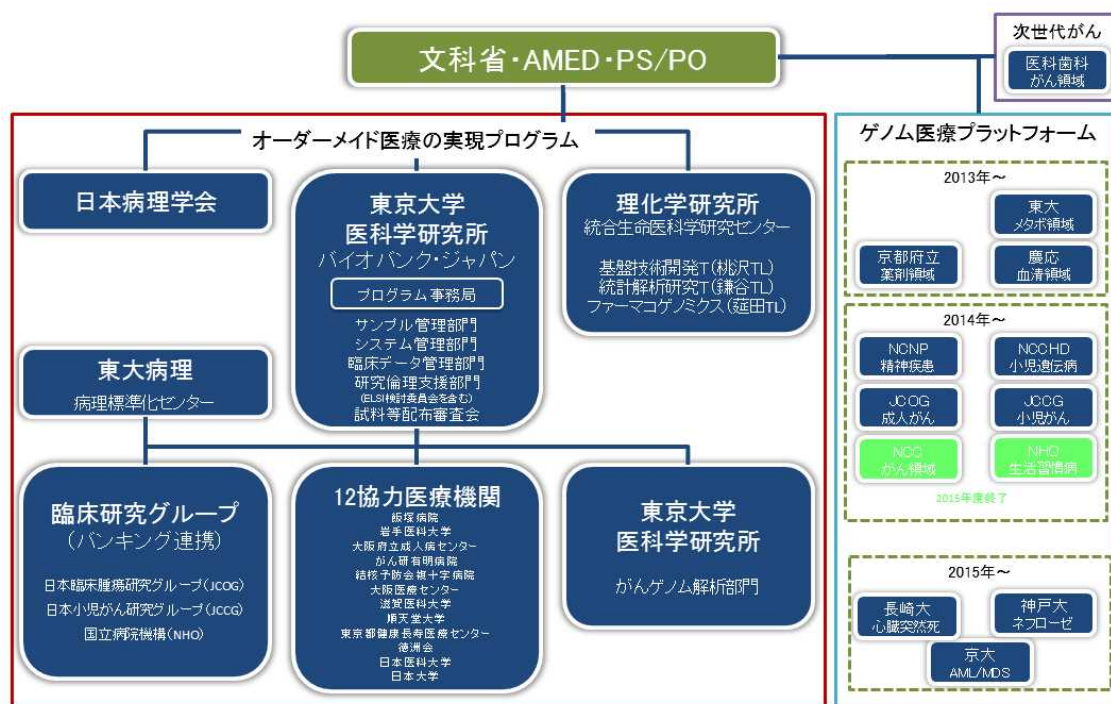


図2 オーダーメイド医療の実現プログラム実施体制（平成29年度）

3. 事後評価概要

3. 1 事後評価の目的

本プログラムにおけるこれまでの進捗状況、成果等を把握し、本プログラム終了後のゲノム医療実現のための研究及び研究基盤の方向性について提案を行うための検討材料とする。

3. 2 事後評価概要

3. 2. 1 評価方法

書面及びヒアリングに基づき実施した。

3. 2. 2 評価対象

#	研究課題名	委託機関	研究代表者	開始年月	実施期間
基盤整備					
1	バイオバンクの構築と臨床情報データベース化	国立大学法人東京大学	村上善則	2013.4	5年
2	疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化	国立研究開発法人理化学研究所	久保充明	2013.4	5年
H25年度公募研究					
3	ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療実現のための開発研究	国立大学法人東京医科歯科大学	稲澤譲治	2013.11	4年5ヶ月
4	メタボリック・シンドローム関連疾患の個別化医療実現	国立大学法人東京大学	門脇孝	2013.10	4年6ヶ月
5	感冒薬による重症薬疹発症に関わる遺伝素因の同定並びに病態の解明	京都府公立大学法人京都市立医科大学	上田真由美	2013.11	4年5ヶ月
6	保存血清のメタボローム解析による疾患診断の有用性の検証と応用	学校法人慶應義塾	加部泰明	2013.11	4年5ヶ月
H26年度調査費による連携開始					
7	ゲノム研究用試料に関する病理組織検体取扱規定の策定及び病理組織取扱いに関する実証研究	一般社団法人日本病理学会	小田義直	2014.10	3年6ヶ月
8	ハーセプチンの心毒性副作用に関するゲノム研究	国立研究開発法人国立がん研究センター	吉田 輝彦	2014.11	1年5ヶ月
9	知的障害及び遺伝性筋疾患(肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患)の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	後藤 雄一	2014.11	1年5ヶ月
10	知的障害及び遺伝性筋疾患(肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患)の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	松原 洋一	2014.11	1年5ヶ月
11	先天性難聴及びH7N9ワクチンに関する多施設共同研究のゲノム付随研究並びに本共同研究で収集された検体に対するBGIとのバンキングシステムの構築	独立行政法人 国立病院機構本部	桐野 高明	2014.11	1年5ヶ月
H27年度公募					
12	多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズム解析研究	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	後藤雄一	2015.10	2年6ヶ月
13	成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	松原洋一	2015.10	2年6ヶ月
14	がん多施設共同臨床試験グループにおける試料解析研究の実施	国立研究開発法人国立がん研究センター	福田治彦	2015.10	2年6ヶ月
15	小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	堀部敬三	2015.10	2年6ヶ月
16	小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究	国立大学法人神戸大学	飯島一誠	2015.10	2年6ヶ月
17	心臓突然死の発症リスク遺伝子の解明と層別化システムの構築	国立大学法人長崎大学	蒔田直昌	2015.10	2年6ヶ月
18	高齢発症AML/MDSにおける胚細胞変異に基づく個別化医療の確立	国立大学法人京都大学	牧島秀樹	2015.10	2年6ヶ月
H27年度調査費					
19	認知症罹患ゲノムと超正常者としての超百寿者ゲノムの網羅的比較による認知症発症要因の解明(認知症罹患ゲノム解析の超正常者としての百寿者ゲノム解析)	学校法人慶應義塾	小崎健次郎	2015.9	7ヶ月

3. 2. 3 評価項目

書面審査及びヒアリングの評価項目は、次のとおりとする。

①研究開発達成状況について

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズへ対応するものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされたか

③実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・ 十分な連携体制が構築されていたか

④今後の見通し

- ・ 今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

⑥総合評価

- ①～⑤を勘案して総合評価する。

3. 2. 4 審議過程

H27 年度終了 5 課題

書面審査 (平成 28 年 10 月 4 日～24 日)

評価対象課題ごとの書面審査

事後評価委員会 (開催日：平成 28 年 10 月 31 日)

評価対象課題ごとのヒアリング

H29 年度終了 14 課題

書面審査 (平成 29 年 4 月 24 日～5 月 18 日)

評価対象課題ごとの書面審査

第 1 回事後評価委員会 (開催日：平成 29 年 5 月 26 日)

評価対象課題ごとのヒアリング (6 課題)

第 2 回事後評価委員会 (開催日：平成 29 年 5 月 30 日)

評価対象課題ごとのヒアリング (8 課題)

第 3 回事後評価委員会 (開催日：平成 29 年 6 月 13 日)

報告書案についての意見交換、取りまとめ

4. 事後評価結果

4. 1 バイオバンクの構築と臨床情報データベース化

＜東京大学医科学研究所＞

(1) 目的

オーダーメイド医療の実現のため、第1期、第2期で47疾患を対象に20万人、34万症例（第1コホート）のDNA・血清を収集してバイオバンク・ジャパン(BBJ)を構築し、臨床情報のデータベース化を行ってきたが、その主要死因に関連する遺伝要因を調査するために生存調査を実施する。

新規に第2コホートとして38疾患を対象に10万件を目標にDNA並びに臨床情報の収集とデータベース化を実施する。また、社会に広く貢献する随一の研究基盤としてバイオバンク・ジャパン(BBJ)を発展させるために、我が国を代表する多施設共同臨床試験グループが実施する臨床研究においてDNA・血漿・組織を収集する。

これらのDNA・血清や臨床情報を保管、管理するとともに、オーダーメイド医療を実現するための研究試料として、理化学研究所等の研究機関に提供する。

腫瘍などの組織検体及び新たな血清試料などを収集・保存可能な組織タンク、血清タンクの増設とともに、組織試料を用いた病理解析・ゲノム解析の技術的検討を行う。さらに共同研究グループにて収集された試料のゲノム解析を円滑に進めるため、東京大学医科学研究所内のゲノム解析基盤の管理、運営を行う。

東京大学医学部附属病院内に設置した病理標準化センターにおいて組織検体取扱の改善・標準化の開発を行うとともに、日本病理学会により策定される病理組織検体取扱規定の周知を目的とした病理組織検体取扱講習会を開催する。

(2) 成果概要

・DNAサンプル及び臨床情報収集

12医療機関にて第2コホートの研究対象疾患（38疾患）の罹患者に新規にインフォームド・コンセント(IC)を実施、DNAサンプル60,644人及び臨床情報164,798症例分の収集業務を実施し、バイオバンク・ジャパン(BBJ)において、研究利用が可能となった。

・DNA・血清サンプルの保管管理及び配布

保管・管理している試料数は、第1コホートと合わせ、DNA 800,406本、血清1,974,054本となっており、これらのサンプルを協力研究機関、外部研究機関よりの試料配布申請に対して配布した。また、利活用促進のため保管サンプル検索システムを構築した。

配布内訳は、理化学研究所にDNA 178,967件、血清267件、そのデータを補完するために医科学研究所内での使用にDNA 12,889件、血清679件。外部向けには、委員会承認、契約の締結等の条件が揃った24件の依頼に対して計DNA 4,199件、血清3,786件である。12医療機関向けにデータ提供（タイピングデータ、臨床情報）を行い、19件の申

請、内 10 件の研究が開始された。

・統合臨床データベースの構築・運用、データ管理バンクの運用

協力医療機関より提供を受けた臨床情報は、バイオバンク ID に置換えて匿名化を施した後に回収を行った。臨床情報は、「統合臨床データベース」に集積し、データベースの構築・管理を行った。このデータは、サンプル出庫の際のサンプルの絞込みにも利用し、サンプル提供時には絞込み情報をフィードバック、データ管理バンクで提供用の番号を付与して二重匿名化番号の付与を行い、各システムの業務ログを集積してデータ管理バンクの管理・運用を実施した。

・メディカルコーディネーターの育成

試料提供者の登録、適切なインフォームド・コンセント（IC）の実施、臨床情報入力等を担当するために協力医療機関に配置されるメディカルコーディネーターの技能向上を目的に、最新のゲノム研究、法令・倫理指針に関する講習会を 7 回、新人向け IC 講習会を 23 回（平成 29 年 3 月末現在、193 名を養成）開催した。

・生存調査実施

第 1 コホートに対する 3 回までの生存調査の実施により 45,720 名の死亡が確認でき、内 31,483 名の死因を確定（第 4 回死因調査を 29 年度に実施）でき、自治体の協力率は平均 99.5% と高い協力を得られた。

・研究倫理支援と調査研究の実施

協力医療機関における倫理審査及びインフォームド・コンセント（IC）の実施状況を把握し、必要に応じて助言や説明資料の開発、情報提供を行った。また、生存調査に対する全国自治体の対応を経年的に調査した。

・倫理的法的社会的課題（ELSI）検討委員会の設置

本プログラムが適正に運営されるよう、本プログラムの推進から独立した立場にある有識者を招聘し、倫理的法的社会的な観点から助言指導を受けるため、ELSI 検討委員会を 16 回開催し、第 3 期終了に向けた提言をまとめた。

・バイオバンク・ジャパン（BBJ）バイオバンクの生体試料の品質管理、運営体制の整備

バイオバンク・ジャパン（BBJ）において保管・管理を行う生体試料の品質に関する調査を行うとともに、試料の品質評価マーカー・国際標準化に関わる研究を実施した。具体的には血清・血漿の品質評価マーカーの探索、定量分析法を確立した。

・生体試料の収集、生体試料の保管・管理及び配布

多施設共同臨床試験グループで実施される臨床研究にて、DNA サンプル、血漿サンプル、組織サンプルを収集し、バイオバンク・ジャパン（BBJ）に保管・管理した。日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）より DNA サンプル 1,427 人（5,822 件）・血漿サンプル 1,424 人（5,796 件）・組織サンプル 6 人（42 件）、日本小児がん研究グループ（JCOG）より DNA サンプル 1,885 人（7,518 件）・血漿サンプル 238 人（952 件）・組織サンプル 142 人（554 件）、国立病院機構（NHO）より DNA サンプル 207 人（828 本）を搬出し保管した。また、

JCOG で実施される食道がん研究（JCOG0502A1）に対し、DNA サンプルの配布を行った。

・臨床情報データ解析の実施

第 1 期で収集した第 1 患者集団（第 1 コホート 34 万症例）の臨床情報について、疫学的手法を用いて解析を行い、臨床的特徴の全体像を明らかにした。悪性腫瘍・循環器疾患・高脂血症・糖尿病については、疾患毎の詳細な解析を行い、登録者のベースライン時の特性を明らかにし、追跡調査で得られた予後との関連について解析を実施した。さらに、その解析の過程で、疫学的観点からデータを確認し、臨床情報のデータベースの精度を向上した。また、この解析により 14 本の論文を発表した。

・疾患感受性遺伝子解析

バイオバンク・ジャパン（BBJ）において収集された DNA サンプルを用いて理化学研究所が実施したゲノム解析結果を元に、疾患関連遺伝子の探索を行なった。大腸がん、胃がん、食道がん、C 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝硬変、B 型肝硬変、C 型慢性肝炎、B 型慢性肝炎、子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣がん、子宮体癌、胆のうがん、尿路結石についての解析を実施した。その結果、大腸がん、胃がん、子宮筋腫、尿路結石において新規の疾患感受性遺伝子を同定した。

・バイオバンク設備の増強

腫瘍組織等の保管を可能とするロボット操作による最新の超低温自動保管システムの組織タンクを 12 台導入（収容能力 483,084 本）し組織バンクを構築した。また、血清タンクを 11 台増設（633,600 本）、既存タンクを合わせて収容能力を 3,340,800 本に増強。DNA 冷蔵保存システムも増設（1,004,544 本）し、収容能力を 2,025,144 本に増強した。

・病理標準化センターの管理・運営及び講習環境整備の実施

東京大学医学部附属病院病理部の附置施設として、組織検体取扱の改善・標準化の開発に必要となる機器を有する「病理標準化センター」において、「病理組織検体取扱講習会」を 9 回（679 名参加）開催した。講習会では組織検体取扱の改善・標準化法の開発の一環として、病理組織取扱法に関する実技実習の開催を通じ、ゲノム研究に資する質の高い病理組織検体の取扱いに関する高度専門人材の育成を図った。また、遠隔学習システムの整備を行い、講習内容が復習可能な環境を整えた。

（３）実施体制

12 協力医療機関にて DNA サンプル、臨床情報及び予後情報を収集し、東京大学医科学研究所内のバイオバンク・ジャパン（BBJ）にて試料（DNA・血清サンプル）と臨床情報を保管・管理、臨床情報のデータベース構築、バイオバンクの運営を行い、理化学研究所等の研究機関に提供する。

多施設共同臨床試験グループとの連携により臨床研究のゲノム付随研究を目的とした生体試料等の共同保管体制の基盤整備を行うとともに、組織試料を用いた病理解析・ゲノム解析の技術的検討を行う。

東京大学医学部附属病院内に設置した病理標準化センターにおいて組織検体取扱の改善・標準化の開発を行うとともに、日本病理学会とともに病理組織検体取扱規定を作成し、病理組織検体取扱講習会を開催する。

北里大学と医薬基盤・健康・栄養研究所にて、バイオバンク・ジャパン（BBJ）で保管・管理を行う生体試料の品質に関する調査を行い、独自の手法で評価を常時行える体制を整備する。

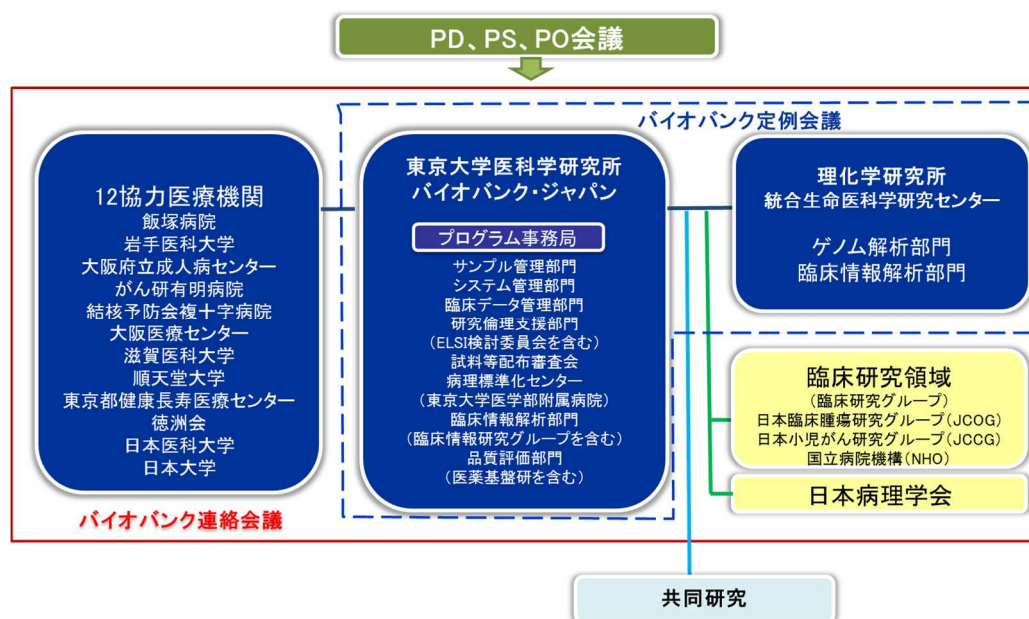


図3 東京大学医科学研究所の研究課題における実施体制

(4) 評価

収集数は当初目標数には及ばないが、新たにインフォームド・コンセントを得た約6万人の検体収集を行い、大規模かつ体系的にゲノム研究を推進してきた。収集試料は貴重かつ研究基盤としての有用性を保持しており、活用すべき研究基盤と考える。試料を用いたゲノム解析では一定の成果を上げていると認められる。

また、倫理的支援のしくみについて先導的役割を果たした点、病理標準化センターを運営しゲノム医療の基盤となる人材育成に寄与した点、ゲノム医療の実践に不可欠であるメディカルコーディネーター等の人材養成の場を提供した点も評価できる。

一方で、試料の利用はプロジェクト内が大部分であり限定的と言わざるを得ない。広報宣伝も含め、オープンな利活用に向けた積極的努力がもっと進められるべきであったと考えられる。

生存調査、血清の品質管理の取組み、試料に付随する臨床情報のデータベース化などでは、必ずしも当初目標が達成されていない。

今後は、研究ニーズに応じて配布対象を容易に検索・抽出できるデータベースの整備を

基盤とし、試料、臨床情報、ゲノム情報をセットにした配布を実現することが求められる。

また、バイオバンク・ジャパン（BBJ）の当初の主要な目的が GWAS 解析による疾患関連遺伝子の同定であり、必ずしもコホート研究に最適化された設計ではなかったことから、今後の追跡調査は疫学的研究のニーズを踏まえてその必要性和内容を判断する必要がある。

4. 2 疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化

＜理化学研究所＞

（1）目的

バイオバンク・ジャパン（BBJ）に収集された DNA サンプル等を用いてゲノム解析を実施する。また、ゲノム解析の結果から関連候補領域を特定し、疾患や薬剤による副作用等に関連する遺伝子群を同定する。文部科学省において公募・選定された疾患については、選定された研究実施機関と密に連絡・情報交換を図りつつ、共同で疾患及び薬剤関連遺伝子研究を実施する。また、解析結果については、東京大学医科学研究所で整備するデータ管理バンクに蓄積する。さらに、NCBN、国立病院機構並びに多施設共同臨床試験グループと連携し、これまで各グループが収集してきた試料を用いてゲノム解析研究を実施し、それぞれの疾患に関連するゲノム異常の発見や遺伝子の同定を行う。

（2）成果概要

・ バイオバンク・ジャパン（BBJ）第1コホート及び一般集団を用いたゲノムワイド関連解析

バイオバンク・ジャパン（BBJ）第1コホート登録例（約20万人）及び東北メディカル・メガバンク機構、日本多施設共同コホート研究、多目的コホート研究、合計約3万例を対象とした、一人あたり約95万箇所のゲノムワイド SNP データベースを構築した。

多数の疾患・量的形質に関する国際コンソーシアムに参加し、20を超える論文をトップジャーナルに発表した。論文が受理され次第、17万人のゲノムワイド SNP データを NBDC より公開する予定である。

・ 全ゲノムシーケンスパイロット研究

イルミナ社の次世代シーケンサーを導入し、全ゲノムシーケンスパイロット研究を実施した。バイオバンク・ジャパン（BBJ）第1コホートの重症薬疹、心筋梗塞、大腸・直腸がん、乳がん、前立腺がんの5疾患、1,048例について、全ゲノムシーケンスデータを取得し、種々の統計解析学的検討を実施し、各種ソフトウェアを用いた遺伝的バリエーションを検出するパイプラインを構築するとともに、レアバリエーションを含めた高精度のバリエーションデータを取得するシステムを構築した。品質管理基準を満たした1,037人について、合計28,204,567個のバリエーションを検出した。このシーケンスデータを用いて、約

20 万人のゲノムワイド SNP データについてゲノム全体の遺伝的バリエーションのインピュートを行い、20 万人 x 約 6000 万 SNV からなるゲノムワイド SNP データベースを作成した。パイロット研究で得られた全ゲノムシーケンスデータは、平成 29 年度中に NBDC より公開する予定である。

・ 心筋梗塞の全ゲノムシーケンス解析

バイオバンク・ジャパン（BBJ）で収集された心筋梗塞例の全ゲノムシーケンスを開始した。シーケンスデータの取得は民間企業に委託したが、当初の予定より遅延し平成 29 年 3 月末に納品が完了した。平成 29 年度はこのデータを用いて「統計解析研究」を実施した後、シーケンスデータの品質を確認し、全ゲノムシーケンス関連解析を実施する予定である。

・ ターゲットシーケンス法の開発

multiplex PCR 法と次世代シーケンサーを組み合わせた新しいターゲットシーケンス法を開発した。この手法は数万人規模の解析が可能であり、従来のサンガー法で用いた遺伝子型データとの一致率は 99.97%であった。この手法を用いて加齢黄斑変性や心筋梗塞についてターゲットシーケンス解析を実施し、疾患発症と関連するレアバリエーションを同定した。さらに本手法を、遺伝性乳がん診断のための遺伝子変異データベース構築、高齢発症 AML/MDS（京都大学）との連携に適用しており、今後、心筋梗塞の全ゲノムシーケンス解析におけるデータの精度確認など幅広く応用していく予定である。

・ 遺伝性乳がん診断のための遺伝子変異データベース構築

バイオバンク・ジャパン（BBJ）に登録されている乳がん患者 7,146 例、がんの既往・家族歴のない登録例 23,780 例の合計 30,926 例について、上記ターゲットシーケンス法を用いてシーケンス関連解析を行った。その結果、ゲノムワイドに有意な関連を示し、かつオッズ比が 20 倍以上のレアバリエーションを 3 つ同定した。これらのバリエーションは、過去の乳がんの大規模 GWAS においても同定されておらず、シーケンス関連解析におけるレアバリエーションの重要性を示した。各バリエーションの頻度情報や臨床的意義などについては、国内 5 人の遺伝性乳がん専門家にすでに制限共有を実施しており、論文が受理され次第、NBDC より非制限公開を行う予定である。

・ バイオバンク・ジャパン（BBJ）の臨床情報整備・データベース化

バイオバンク・ジャパン（BBJ）に収集された臨床データを精度の高いものにするため、東京大学医科学研究所と共同で、第 1 コホートの臨床情報の補完・修正及びロジカル・マニュアルチェック等のデータクリーニングを実施した。得られたクリーニング済の臨床データベースを用いて、バイオバンク・ジャパン（BBJ）全体及びがん、循環器疾患、糖尿病、脂質異常症に関する臨床情報解析を行い、平成 29 年 3 月に合計 14 報の論文を Journal of Epidemiology 誌に発表した。

・ 薬剤関連遺伝子研究

バイオバンク等に収集された DNA サンプルを用いて、薬剤応答性に着目したゲノム解析

を実施した。カルバマゼピン誘発性関連遺伝子として、HLA-A*31:01 と独立して有意な関連を示す SNP を同定するとともに、 β -ラクタム系抗生物質による薬疹発症リスクと関連する遺伝子を同定した。また、薬剤性肝障害関連遺伝子として、高脂血症治療薬アトルバスタチン及び抗結核薬による肝障害と関連する遺伝子を同定した。

新たな手法として、100 種類の薬物応答性関連遺伝子を選択しこれらの遺伝子をコードするエクソン領域のみを解析するターゲットシーケンス法を開発した。

(3) 実施体制

統合生命医科学研究センターの基盤技術開発研究チームがゲノムデータ生成を、統計解析研究チームが生成されたゲノムデータの遺伝統計学的解析を、薬剤関連遺伝子研究に関してはファーマコゲノミクス研究グループが担当するとともに、研究開発代表者が全体を統括している。



図4 理化学研究所の研究課題における実施体制

(4) 評価

世界最大級のゲノムワイド SNP データの解析、薬剤関連遺伝子解析、臨床研究グループとの連携によるゲノム解析など、目標としていた研究基盤の構築を進め、論文も多数発表している点など、当初計画された研究について一定の成果をあげていることは評価できる。また共同研究先の解析を請け負うなど解析機関としての機能は十分であり、多数の課題に関わる研究機関との連携を深めて遺伝子解析の技術提供に貢献した。第3期スタート時点の課題とされていた、全ゲノムシーケンス解析のインフラの整備への対応が遅れた点、情報公開が不十分と思われる点が残念である。1000 例の全ゲノムシーケンス解析の実施、遺伝性乳がん診断のためのデータ解析については、公開された暁にデータベース構築の成果として評価されるべきものであり、基盤としてデータを NBDC に寄託するに留まらず、公開を加速し利用しやすい環境を提供することが強く求められる。

4. 3 H25 年度公募研究

4. 3. 1 ゲノム網羅的解析情報を基盤とするオーダーメイドがん医療実現のための開発研究

＜東京医科歯科大学＞

(1) 目的

食道（扁平上皮）、乳腺、肺、大腸（直腸・結腸）、前立腺、胃の6がん種を対象にバイオバンク・ジャパン（BBJ）で行われたゲノム網羅的な SNP 解析の候補疾患関連遺伝子に関する検証研究を行う。さらに、候補遺伝子の詳細な機能解析によって、がん悪性形質・薬剤治療効果・有害事象などとの関連を明確にすることで、実用化レベルでの個人ゲノム情報に基づく画期的ながんの診断・治療・予防法の開発研究を行う。

(2) 成果概要

第2期（平成20～24年度）において、5がん種（肺がん、胃がん、大腸・直腸がん、前立腺がん、乳がん）を対象に、疾患関連遺伝子や多型を同定したが、第3期（平成25～29年度）においては、対象とする6がん種（食道がんを追加）を対象に、新規罹病性関連遺伝子の同定を目標に、理化学研究所及び東京大学医科学研究所・バイオバンク・ジャパン（BBJ）で行われた20万症例のGWASなど網羅的 SNP 解析の成果を踏まえ、各がん種でサブグループ化解析や候補多型や遺伝子を選択した検証研究を進めた。肺・胃・大腸・前立腺がんでは新規の感受性関連多型が同定され、食道・前立腺がんでは罹病性関連多型を用いたリスク予測モデルの構築とその検証に至った。この結果、罹病性に関連する遺伝因子を用いることで、個人のリスクを踏まえた効果的な予防や介入に繋がり、医療費の抑制などの社会ニーズに応え得る可能性が示された。一方、各研究分担者により構築されるシステムにより、いずれのがん種でもがん関連遺伝子候補の詳細な発現や機能解析が実施され、がん関連遺伝子の機能やその分子機序の解明が進むとともに、分子マーカーの診断・予後予測としての意義解明が進むことで、新規の治療法・診断法開発への可能性が示された。さらに、これらの研究を進めるにあたり、ソフト、ハード面で必要な検体収集、実験や情報解析法、データベースなどの構築・整備も進んだ。

(3) 実施体制

東京医科歯科大学を中核機関として、参画機関である愛知県がんセンター、がん研究会、徳島大学、名古屋大学、滋賀医科大学、大阪大学、京都大学、岩手医科大学及び国立がん研究センターと連携し、研究開発を実施している。

がん関連領域研究チーム

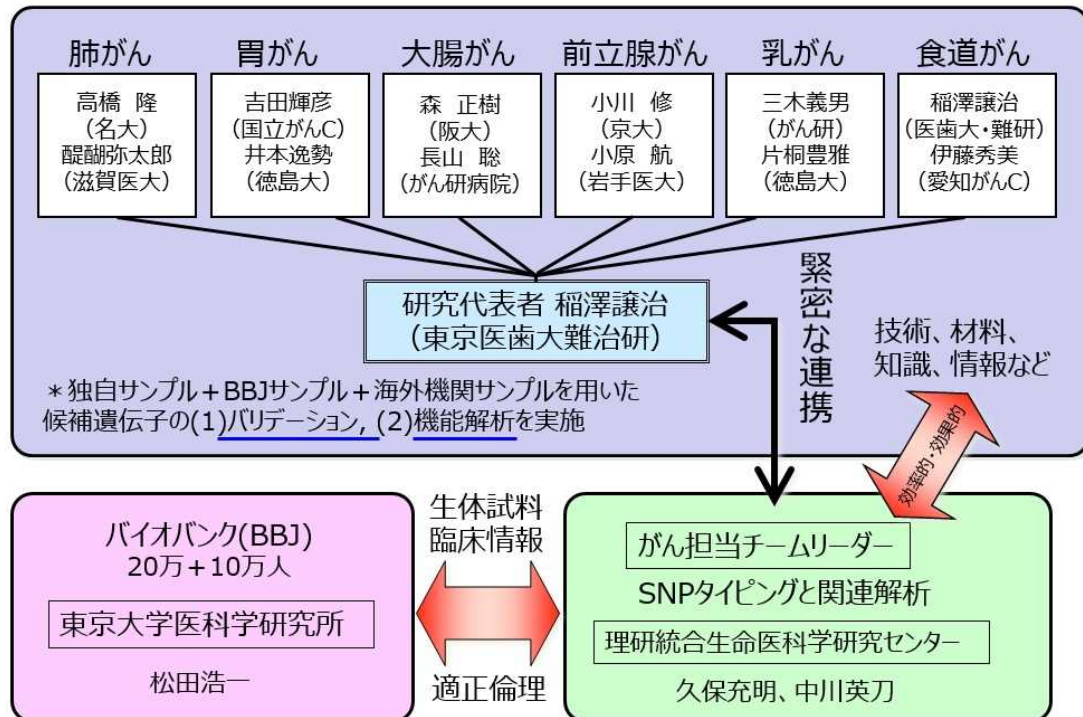


図5 東京医科歯科大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

理化学研究所や東京大学医科学研究所と緊密に連携して大規模な GWAS を展開し、がんの発症に関する SNP を見出したことは評価できる。中間評価以降テーマの集中が行われているが、臨床応用出来る成果への展開にはやや遅れが出た。今後、全ゲノムシーケンスなどへの展開や、出口戦略の具体化が求められる。

4. 3. 2 メタボリック・シンドローム関連疾患の個別化医療実現

<東京大学>

(1) 目的

メタボリック・シンドローム関連疾患の発症・重症化・合併症発症に関与する遺伝素因の全体像と分子病態を明らかにし、メタボリック・シンドロームに対する個々人の遺伝情報に基づいた医療の実現を目指す。また、低頻度の多型を含む全ゲノム高密度関連解析を行い、日本人の遺伝素因について解析を行い、メタボリック・シンドローム関連疾患発症・重症化のリスク評価法や分子病態診断に関する臨床的有用性・妥当性を確認する。

(2) 成果概要

2 型糖尿病感受性遺伝子について全ゲノム関連解析 GWAS を行い、MIR129-LEP、GPM1、SLC16A13 など関連する新たな遺伝因子を同定し、空腹時血糖値と全ゲノムレベルで関連する領域を PDK1-RAPGEF4、KANK1、IGF1R の遺伝子を含む 3 カ所で同定した。さらに、メタ解析により 7 か所の 2 型糖尿病感受性領域を同定した。

日本人の心筋梗塞感受性遺伝子についての GWAS にて、rs4618210 (3 番染色体領域) と rs3803915 (19 番染色体領域) を含む新たな 2 領域を同定した。さらに、末期腎不全、閉塞性動脈硬化症のゲノム解析を行い、関連する新たな遺伝因子を同定し、その機能を探求した。順天堂大学では、2 型糖尿病感受性遺伝子 SLC30A8 の機能が、インスリン分泌とインスリンクリアランスに関与することを明らかにした。滋賀医科大学では、内臓脂肪特異的発現遺伝子 CCDC3 (coiled-coil domain-containing protein 3) を同定した。

また、国立国際医療研究センターでは 2 型糖尿病感受性遺伝子 KCNQ1 のインスリン分泌への影響について、東京医科歯科大学では心房細動感受性遺伝子の機能について解析し、第 2 期 GWAS までの結果を用いて遺伝的リスクスコアを算出し、さらに第 3 期 GWAS で新たに 6 カ所の心房細動感受性領域を同定した。

(3) 実施体制

東京大学を中核機関として、参画機関である国立国際医療研究センター、順天堂大学、滋賀医科大学、東京医科歯科大学と連携し、研究開発を実施している。

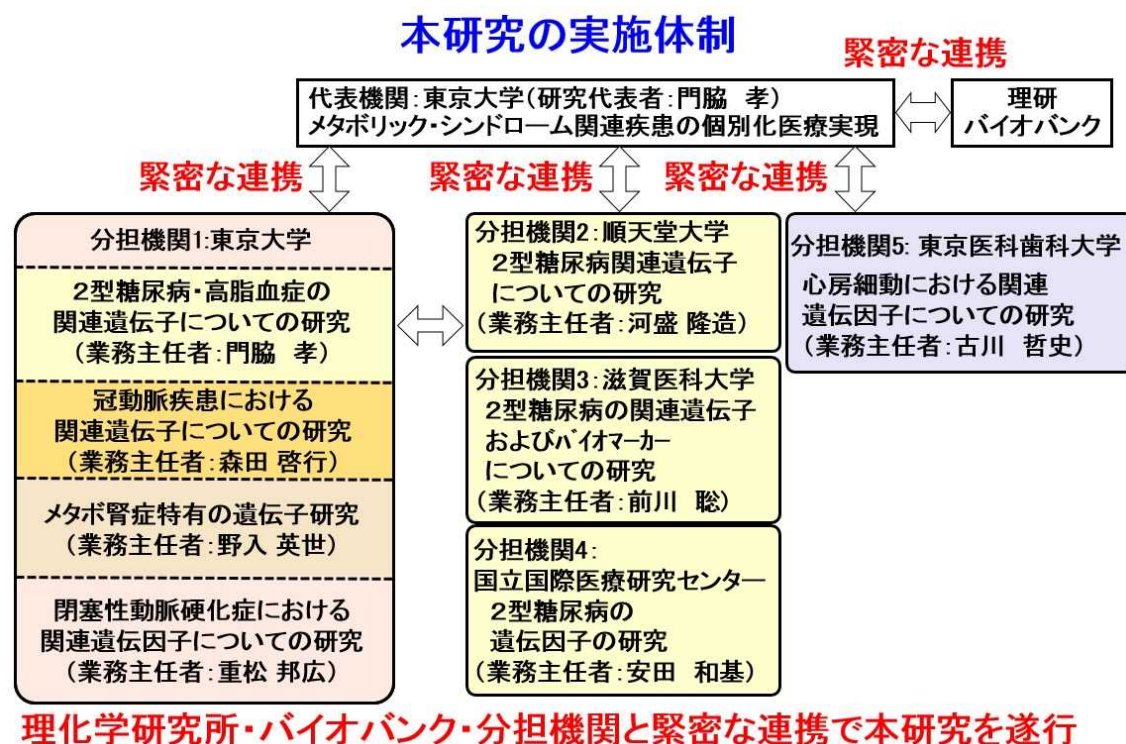


図6 東京大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

世界と連携したメタ解析も含め GWAS を大規模に行い、糖尿病については主要な感受性 SNP の同定が終了したと考えられる。一部の疾患ではターゲットリシーケンス解析が順調に進められ、バリエーションの機能解析も行われている。但し、個々の SNP のオッズ比は高くないので、直接これを臨床に応用するのはハードルが高い。これまでの GWAS アプローチからのリスク評価では医療への導出は困難と考えられ、今後環境と遺伝の相互作用の解明研究が望まれる。

4. 3. 3 感冒薬による重症薬疹発症に関わる遺伝素因の同定並びに病態の解明

<京都府立医科大学>

(1) 目的

感冒薬による重症薬疹発症患者のゲノムを用いて、全エクソームシーケンス解析・全ゲノムシーケンス解析を行うとともに臨床・薬剤情報との関連解析と遺伝子間相互作用解析を行い、発症に関わる遺伝素因の同定を行う。また、疾患関連遺伝子機能解析による病態解明と、発症リスク予測法の開発を行う。

(2) 成果概要

感冒薬による重症薬疹発症患者のゲノム及び原因薬剤情報、臨床情報の収集を行った。

10 年前から収集しているサンプルと合わせると合計約 160 症例分になる。

日本人 SJS/TEN 197 例を調査対象として、ゲノム、原因薬剤、臨床情報を用いた関連解析を行い、感冒薬では重篤な眼粘膜障害が生じやすいこと、重篤な眼合併症を伴う感冒薬関連重症薬疹では HLA-A*02:06 並びに HLA-B*44:03 が有意な関連を認めること、原因薬剤によって遺伝素因が異なることを明らかとした。さらに、疾患関連遺伝子多型間の相互作用解析を行い、発症リスクが著しく上昇する組み合わせを複数発見した。他民族サンプルを用いた検証も行い、国際的に共通な遺伝素因についても複数発見した。

遺伝子改変マウスを用いた機能解析を行い、疾患関連遺伝子 TLR3、PTGER3 の病態への関与を解析し、新規疾患関連遺伝子 IKZF1 の遺伝子改変マウスを作成し、これらの疾患関連遺伝子が、皮膚粘膜炎症の制御に大きく関わっていることを明らかとした。また、ヒト細胞又はヒト組織を用いた解析を行い、これらの疾患関連遺伝子が、皮膚粘膜上皮に発現していることも明らかとしている。

さらにスプライシングバリエーション解析を行い疾患関連遺伝子 IKZF1 の遺伝子多型ではスプライシングバリエーションの量比が有意に異なっていることを明らかとした。また、in vitro 解析系の研究としてリスクアレルである HLA-A*02:06 の安定発現株を確立した。

(3) 実施体制

京都府立医科大学を中核機関として、参画機関である理化学研究所、東京大学と連携し、研究開発を実施している。

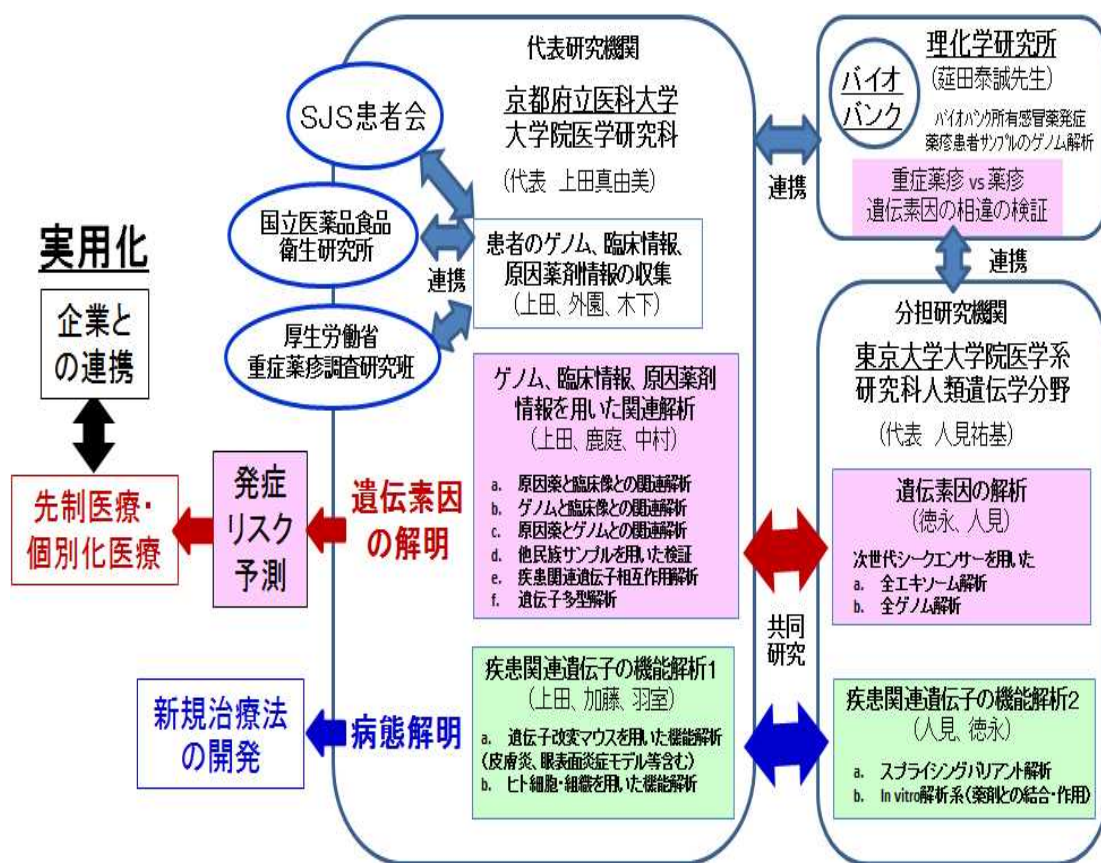


図7 京都府立医科大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

貴重な症例の臨床情報と生体試料を収集し、それらの解析を通じて感冒薬による重症薬疹発症と関連する HLA 型、遺伝的多型が順調に見出されている。非臨床、国外データの比較が行われており一貫した理論構築がなされている点も良い。個別化医療への適用については、今後の技術動向も見据え、コスト面を考慮した現実的な戦略の検討を期待する。

4. 3. 4 保存血清のメタボローム解析による疾患診断の有用性の検証と応用

<慶應義塾大学>

(1) 目的

疾患特異的な保存血清試料の代謝解析の有用性を検証し、バイオバンク・ジャパン (BBJ) に登録されている悪性腫瘍、呼吸器疾患、炎症疾患を対象とし、疾患バイオマーカー探索を行い、有用なマーカーの組合せによって特異性と感度の高い診断及び病態の把握に資する技術を確立する。①代謝分子、②生体遺伝情報内封因子 (エキソソーム)、③疾患異常糖鎖、④血中チオール修飾タンパク、に関する先端計測技術を駆使して、通常の臨床検査では得られない診断マーカー、及びその複数の組合せによって構成される「バイオマーカーシグナチャー」を創出し、疾患の診断や病気の趨勢の把握に資する技術を確立

する。

（２）成果概要

各種疾患の保存血清に関する網羅的代謝変動の解析を行うと共に、独自の膜成分エキソソーム解析、血清タンパク質の糖鎖修飾及びチオール修飾解析などの多角的な疾患変動解析を行い、がん疾患や慢性炎症性疾患などにおいて、新たな疾患変動因子があることを見出している。

保存血清のメタボロミクスの実施と血清試料の品質評価では、バイオバンク・ジャパン（BBJ）の保存血清がメタボローム解析に資する品質の状態であることを明らかにした。

血清試料における遺伝情報収集技術の実施と品質評価では、バイオバンク・ジャパン（BBJ）の大腸がん血清試料をがん特異的に発現している抗体を用いてエキソソームの定量解析を行い、健常血清と比較することにより、がん血清においてエキソソーム数が顕著に増加していることを見出した。

レクチンアレイによる慢性疾患の異常糖鎖検出では、異常糖鎖変動を指標とした慢性リウマチの重症度の新規診断システムを開発し、特許出願を準備している。

チオールプロテオームによる慢性疾患バイオマーカーの探索では、肺がん細胞など各種試料の解析を行い、40 種以上のポリサルファ化タンパク質を同定した。

（３）実施体制

慶應義塾大学を中核機関として、参画機関である産業技術総合研究所（糖鎖解析）・東北大学（チオール解析）と連携し、研究開発を実施している。

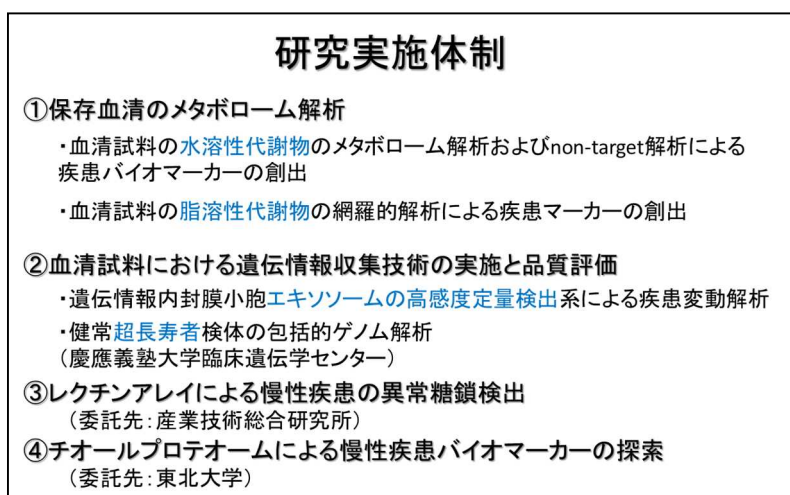


図 8 慶應義塾大学の研究課題における実施体制

（４）評価

メタボロームを用いたバイオマーカー探索で多くの実績を上げている。得られたバイオ

マーカー候補についてさらに多数の血清での解析を行い、バイオマーカーとしてのエビデンスの集積と成果発表を期待する。また、バイオバンク・ジャパン（BBJ）の血清サンプルの有用性を示唆した点は評価できる。

4. 4 H26 年度調整費による連携研究

4. 4. 1 ゲノム研究用試料に関する病理組織検体取扱規定の策定及び病理組織取扱いに関する実証研究

＜日本病理学会＞

（１）目的

病理組織検体の至適取扱方法を実証的解析研究に基づいて定め、「ゲノム研究用病理組織検体取扱規程」のために組織検体採取標準手技、凍結組織検体保管・移送、ホルマリン固定パラフィン包埋標本の SOP を策定し、バイオバンク・ジャパン（BBJ）連携機関等の実務者等に周知する。取扱規程の周知により、全国の諸施設で充分数の高品質な組織検体が採取されることで、我が国におけるバイオマーカー・創薬標的探索研究の飛躍を支援する。

（２）成果概要

病理診断を阻害せず手術検体等から研究のための組織検体を適切に採取するため、組織検体採取 SOP を策定した。また、実証研究の結果をもとに凍結組織検体保管・移送 SOP 並びにホルマリン固定パラフィン包埋標本 SOP を策定した。3つの SOP を『ゲノム研究用病理組織検体取扱規程』にまとめた。冊子体の配布・web ページからの全文公開・e ラーニングの開講・病理標準化センター講習会によりバイオバンク・ジャパン（BBJ）関連機関等の病理医・臨床医・臨床検査技師・バイオバンク実務者・ゲノム研究者に周知をはかった。

現在、新規に普及した解析手技に対応し、国際標準化機構（ISO）の動きとも齟齬がないよう規程の改定を準備しており、また専門医制度と連動するように e ラーニングシステムの機能を強化することでさらなる規程の周知を目指している。

（３）実施体制

病理学会を中核機関として、参画機関の 7 機関の病理専門医等と連携し、病理組織検体を用いた実証研究を実施している。

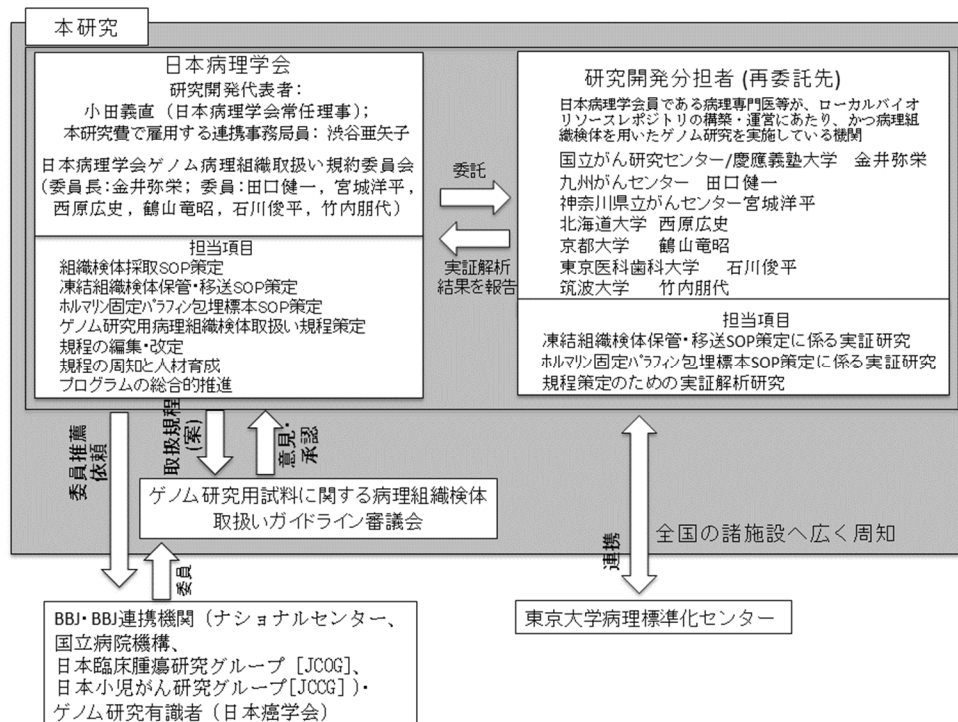


図9 日本病理学会の研究課題における実施体制

（４）評価

ゲノム医療を実践するための標準手順の一つが病理検査であり、ゲノム研究用病理組織検体採取規程の策定、冊子体の配布と Web ページでの公表、及び e ラーニング教材による普及は重要な成果である。内容はエビデンスに基づくものであり、有用性も高い。得られた成果が国際的な認知を得られるように努めるとの方針も妥当である。今後も継続的な活動が期待される。

4. 4. 2 ハーセプチンの心毒性副作用に関するゲノム研究

＜国立がん研究センター＞

（１）目的

ハーセプチン投与を受けた症例に関して、副作用（心毒性）を発現した症例の生殖細胞系列のゲノム情報をリファレンスゲノム配列と比較することにより、心毒性と関係する遺伝的背景を探索する。さらに、同定された心毒性関連遺伝子情報（変異など）を組み合わせた副作用予測システムを構築することで、その成果を迅速に臨床現場で活用できる体制を構築する。

（２）成果概要

国立がん研究センターにおいて、ハーセプチン治療を受けた乳がん患者（約 200 人）の

臨床情報解析を行い、ハーセプチンによる心機能低下症例（包括的同意が得られている9症例）からエクソームシーケンス情報を取得し、候補遺伝子解析でFCGR3A上のrs77144485でのT変異等、いくつかの変異が有意である可能性を示した。

（３）実施体制

国立研究開発法人国立がん研究センターを中核機関として、東京大学医科学研究所、理化学研究所と密接に連携し、研究を実施する予定であったが、1年余りで研究が中止されることとなり東京大学医科学研究所、理化学研究所との連携フェーズに至らなかった。

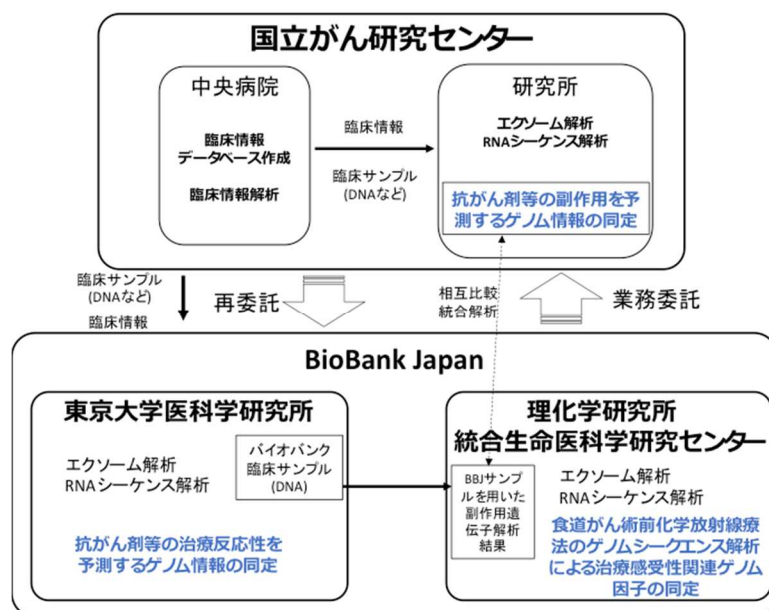


図10 国立がん研究センターの研究課題における実施体制

（４）評価

9症例の全エクソームシーケンス解析の結果、FCGR3A上のrs77144485でのT変異等いくつかの変異が有意である可能性を示したが、解析数の不足もあり、当初の目標に対して十分な進捗が見られたとは言えない。一方でハーセプチン毒性は臨床において重要な課題であり、今後、研究ビジョンを明確化して今回のデータを活かす方向の検討を期待する。

4. 4. 3 知的障害及び遺伝性筋疾患（肢帯型筋ジストロフィー類縁疾患）の原因遺伝子並びに多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果に関するゲノム研究

＜国立精神・神経医療研究センター＞

（１）目的

多発性硬化症・知的障害・てんかん・自閉症スペクトラムなどの発達障害や遺伝性筋疾患患者の試料を用いた網羅的遺伝子解析によって当該疾患の病因・病態・治療研究を行う

とともに、クリニカルゲノムシーケンスを用いた効率的診断システムの構築に貢献する。

(2) 成果概要

発達障害については、トリオによる全ゲノムシーケンス解析 32 例で 3 例において、既知の病因遺伝子変異を見いだした。また、de novo 変異モデル解析において、平均 32 カ所の塩基置換を発見しその意義を検討中である。

多発性硬化症 (MS) については、インターフェロン β 使用歴のある NCNP 通院中の MS 患者 86 例 (有効例・無効例各 43 例) に対し全ゲノム SNP 解析を行った。GWAS における一般的な有意水準 ($P < 10^{-8}$) を満たすインターフェロン β 治療の反応性と関連する SNP は同定しえなかった (最低 P 値 8.55×10^{-5})。

遺伝性筋疾患については、全エクソームシーケンス解析で疾患関連遺伝子を同定できていない症例 50 例- オートファジーを伴うミオパチー (AVM) : 7 家系 24 例 + 孤発 2 例、 α ジストログリカノパチー (aDGP) : 孤発 2 例、脂質蓄積性ミオパチー (LSM) : 孤発 4 例- 合計 32 例について全ゲノムシーケンス解析を終了し、解析データを取得した。Coding 領域の既知遺伝子及び候補遺伝子 187 遺伝子について解析を行ったところ、既知の遺伝子内には疾患と関連する可能性の高いバリエーションは見出されなかった。

(3) 実施体制

国立精神・神経医療研究センターと理化学研究所が協力して研究を推進した。

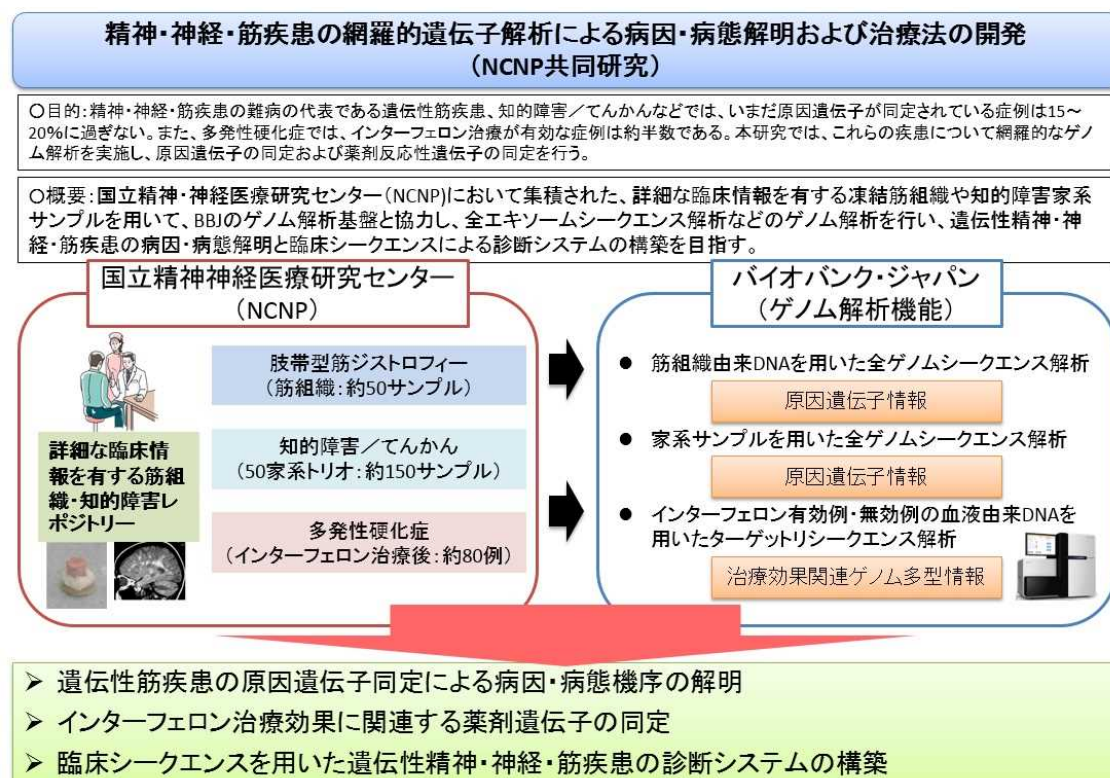


図 1 1 国立精神・神経医療研究センターの研究課題における実施体制

(4) 評価

WGS 解析、GWAS に関して当初の計画通りに実施されている点は評価できる。現時点ではデータを十分活かした結果の導出には結びついていないが、本研究の成果を踏まえ、シーケンスデータ解析の体制の見直しを図り、今後の研究により新たな結果が導かれることを期待する。

4. 4. 4 小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究

＜国立成育医療研究センター＞

(1) 目的

小児の希少疾患・難病に対してゲノム解析を系統的網羅的に行うとともに、各症例に付随した正確な臨床診断、検査所見及び治療経過情報を解析する。これまで散発的にしか行われていなかった分子遺伝学的確定診断にとどまらず、効率的な診断法開発や未知の病因同定が期待される。さらに、ゲノム情報を用いた疾患の層別化、早期診断のための臨床シーケンスパネル作成や、治療方針決定に有用なパラメーターの抽出を行い、ゲノム情報を用いた臨床応用につなげる。

(2) 成果概要

理化学研究所との共同研究により、小児リンパ芽球性白血病、先天性内分泌・代謝性疾患、奇形症候群のエクソーム・ターゲットリシーケンス・RNA シーケンスを迅速かつ効率的に行った。その結果、小児リンパ芽球性白血病では複数の新規融合遺伝子を同定した。先天性内分泌・代謝性疾患及び奇形症候群の解析では、シーケンス結果を基に本邦における効率的な疾患既知遺伝子診断パネルを作製し、新規遺伝子変異、新規染色体微細構造異常を同定した。また、これらの解析精度を高めるために、成育バイオバンクを活用した標準ゲノム情報の整備を進めた。

(3) 実施体制

国立成育医療研究センターと理化学研究所が協力して研究を推進した。

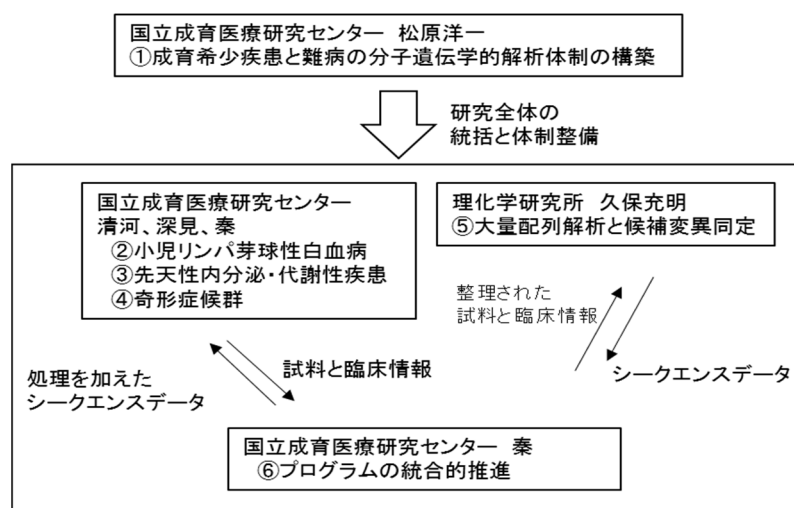


図 1 2 国立成育医療研究センターの研究課題における実施体制

(4) 評価

複数の小児疾患に関する多数の試料収集が行われ、その遺伝子解析により小児リンパ芽球性白血病での新規遺伝子異常を同定するなどの結果を得たことは評価できる。小児疾患という特殊事情を考慮したデータ提供方法の検討も含め、得られたゲノム情報について早期に NBDC 等の公的データベースに登録されることを推奨する。また、診断、治療、カウンセリングへの本成果の波及についても期待する。

4. 4. 5 先天性難聴及び H7N9 ワクチンに関する多施設共同研究のゲノム付随研究並びに本共同研究で収集された検体に対する B B J とのバンキングシステムの構築

<国立病院機構>

(1) 目的

反応性と安全性の高い H7N9 型鳥インフルエンザワクチンを開発するために、収集した

検体をバイオバンク・ジャパン（BBJ）にて保管し理化学研究所と共同でゲノム解析を行い、ワクチンの有効性・安全性における個体間差の解明を目指す。また、先天性難聴に関する研究で収集したサンプルをゲノム解析して、難聴の未知原因遺伝子を発見することを含め遺伝的原因を明らかにすることで、難聴の早期発見と早期リハビリテーションを開始するための医療体制の構築を目指す。

（２）成果概要

鳥インフルエンザ A（H7N9 型）ワクチンを投与した被験者より収集した検体をバイオバンク・ジャパン（BBJ）に保管し、ゲノム解析を行い、ワクチンの有効性・安全性における個体間差について検討した。平成 26 年度は第Ⅰ相及び第Ⅱ相医師主導治験として健康成人に鶏卵培養全粒子鳥インフルエンザ A（H7N9）ワクチンを接種し、免疫原性について確認した（SRH 試験、HI 試験）。また、被験者より採取した血液から DNA を抽出し、全ゲノム SNP の測定を実施した。SRH 試験結果（主要評価項目）並びにワクチン局所反応の結果と、IgE 等の免疫反応関連 SNP の関連性について解析を行ったが、十分な成果は得られていない。

先天性難聴に関する研究では、既知の難聴遺伝子に変異を認めなかった難聴家系のサンプルを用いたゲノムデータを解析し、全エクソームシーケンス解析による単一性遺伝疾患の解析方法を確立し、新たな難聴原因遺伝子の同定を目指した。その過程で判明する既知の希少難聴遺伝子についても、これまで臨床的特徴が不明である遺伝子については難聴の特徴、合併症、治療効果、遺伝形式などを検討した。この結果、26 年度は 50 家系 150 検体の解析、27 年度は 22 家系 65 検体の全エクソームシーケンス解析を実施し、27 年度末時点で 26 年度分の全エクソームシーケンス解析は全過程を完了、27 年度分の全エクソームシーケンス解析を VCF ファイル作成までの過程を完了した。本エクソーム解析研究により、信州大学が中心となって進める厚生労働科学研究政策研究事業「難治性聴覚障害に関する調査研究」による保険診療対象の遺伝子検査、遺伝子診断、臨床情報に関する研究を補完し、同研究では解明できない遺伝性難聴の疫学や臨床像の解明が進むことが示された。そして、難聴の遺伝子解析における全エクソームシーケンス解析は新規遺伝子発見以外にも重要な意義があることも示唆している。

（３）実施体制

理化学研究所と連携し、国立病院機構が実施する臨床研究において収集された検体（DNA サンプル）を用いて、国立病院機構と共同でゲノム解析を実施した。

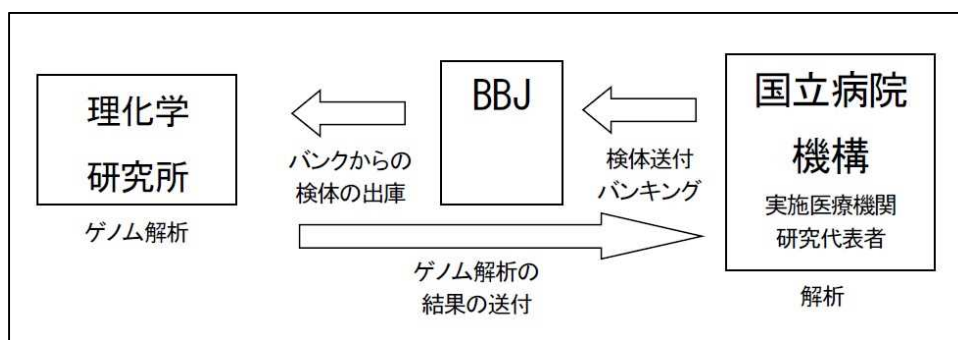


図 1 3 国立病院機構の研究課題における実施体制

（４）評価

バイオバンク・ジャパン（BBJ）との連携の基盤として、他施設からの試料移送、バンキングに関するパイプライン及び手順を確立できた点においては一定の評価ができる。

H7N9 型鳥インフルエンザワクチン被験者の遺伝子解析については、安全性・有効性に関わる遺伝的要因の同定まで結びついておらず、当初の目標に対して十分な進捗が見られなかったと考えられる。

先天性難聴の新規原因遺伝子候補の同定に関しては、今後の発展の可能性も含め一定の成果があがっていると評価でき、得られたゲノム情報について早期に NBDC 等の公的データベースに登録されることを推奨する。

4. 5 H27 年度公募研究

4. 5. 1 多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果及び知的障害等のゲノム解析による発症メカニズム解析研究

<国立精神・神経医療研究センター>

（１）目的

理化学研究所との連携によって実施した先行研究に続く取組として、多発性硬化症、知的障害の病因・発症メカニズム研究を行う。

知的障害については、全エクソームシーケンス解析での陽性率も 20%程度であり、またゲノム構造変化が原因の症例が 5～10%存在するが、イントロンや非遺伝子領域の変異及びアレイで検出できない 50 kb 以下のゲノム構造変化については、その頻度を含めて全く検討できていない。次世代シーケンサーを用いた検査の臨床での有効性と問題点を明らかにする研究を疾患領域毎に行う必要があり、日本人ゲノムデータベースの早期の構築と本研究の遂行によって、知的障害に対するクリニカルシーケンスの合理的な方法が確立することを目指す。

多発性硬化症は原因解明に向けた研究と新薬の開発が進む中で、5 種類の認可医薬品の使い分けが難題になっている。本研究ではインターフェロン β の薬剤副作用に着目してサンプルを収集し、副作用の有無に基づくサブグループ解析を行うことにより、薬剤副作用関連 SNP を見出すことを目標とする。

(2) 成果概要

知的障害のゲノム情報による発症メカニズム解析では、先行の連携研究において全ゲノムシーケンシング (WGS) を行った NCNP バイオバンクに登録されている知的障害の家系の中から CGH アレイで疾患に関連するゲノム構造異常が同定されている症例 16 家系について、WGS データを用いたゲノム構造解析を実施した。解析パイプラインとして 1 Mb 以上の CNV も解析が可能となるアルゴリズムを構築することで、実質的にサイズレンジによる制限のない解析が可能となった。また、1Mb 以上の CNV を含め、CGH アレイで同定した疾患原因 CNV をほぼ全て検出することが可能であった。

多発性硬化症におけるインターフェロン治療効果の遺伝的要因の解明では、340 例の DNA サンプルにつき SNP アレイでインターフェロン β 治療反応性の有無と関連する SNP 解析を行い、 $P < 10^{-5}$ 以下の候補 SNP を 2 個見出した。治療不応例と副作用例を合わせ反応例と比較した解析では、4 個の候補 SNP を見出した。欧米の患者の GWAS で関連遺伝子として $P = 4.4 \times 10^{-8}$ の SNP (SLCA9 をコード) との関連を検討したが本コホートでは有意な関連は認めなかった。追加解析として MS 関連疾患でありインターフェロン β 不応性である視神経脊髄炎 (NMO) と MS との比較解析を行ったところ、 $P = 8.7 \times 10^{-8}$ の有意水準をもつ SNP を見出した。マイクロ RNA にある SNP であり、機能的な意義をもつ可能性がある。

(3) 実施体制

精神・神経医療研究センターを中核機関とし、試料と臨床情報の収集、知的障害、多発性硬化症の各グループを置くと共に、両者のゲノム解析に関して理化学研究所が参画する形で進めている。

＜国立成育医療研究センター＞

（１）目的

先行する理化学研究所との連携によって、小児がん、先天性内分泌・代謝異常及び奇形症候群の解析を進めてきた。本研究は、それに続く取組みとして、候補変異の選別に向け極めて稀な多型を効率的に同定するために、我々の有しない日本人大集団の標準ゲノム情報を駆使し、１）希少疾患や難病のより迅速正確な確定診断を目指す。さらに、２）確定診断に基づく層別化、３）層別化に基づく診断及び治療指針の策定、を行う。

（２）成果概要

小児リンパ腫では、既存試料 30 検体について、RNA シークエンス解析と全エクソームシークエンス解析を行い、B 前駆細胞性リンパ腫の 1 例で MEF2D-BCL9 融合遺伝子を、T 細胞性リンパ腫の 1 例で PICALM-MLLT10 融合遺伝子を同定した。いずれの融合遺伝子もリンパ腫では初めて同定された例である。付加的遺伝子異常の検索で、T 細胞性リンパ腫にエピゲノム調整因子や WT1 などの転写因子の遺伝子変異を同定し、現在詳細な解析を進めている。

先天性内分泌・代謝性疾患、先天奇形症候群の解析では、本年度新たに約 500 例の成長障害患者と骨・結合組織疾患疑い症例の臨床検体（ゲノム DNA）と臨床情報を収集し、ターゲットリシークエンスやゲノムコピー数解析によって効率の良い遺伝子診断法を開発・実施した。既知の病因遺伝子変異が同定されなかった症例を中心に、全エクソームシークエンス解析を行い、得られた多型情報から、疾患に関連すると考えられる遺伝子変異の抽出を行った。

これらにより下記の成果を挙げた。(i) 成長障害の原因となる X 染色体複雑ゲノム再構成を同定し、その疾患成立機序を明らかにした。(ii) 既知の成長ホルモンシグナル関連遺伝子と骨系統疾患責任遺伝子の変異が成長障害の病因に占める割合を明らかにした。(iii) 全エクソームシークエンス解析により既知遺伝子変異を有さない症例から病因候補遺伝子変異を抽出した。

（３）実施体制

国立成育医療研究センターを中核機関とし、大量配列解析処理と、バイオバンク・ジャパン (BBJ) の有する日本人大集団の標準配列情報の利用について理化学研究所と連携する形で進めている。

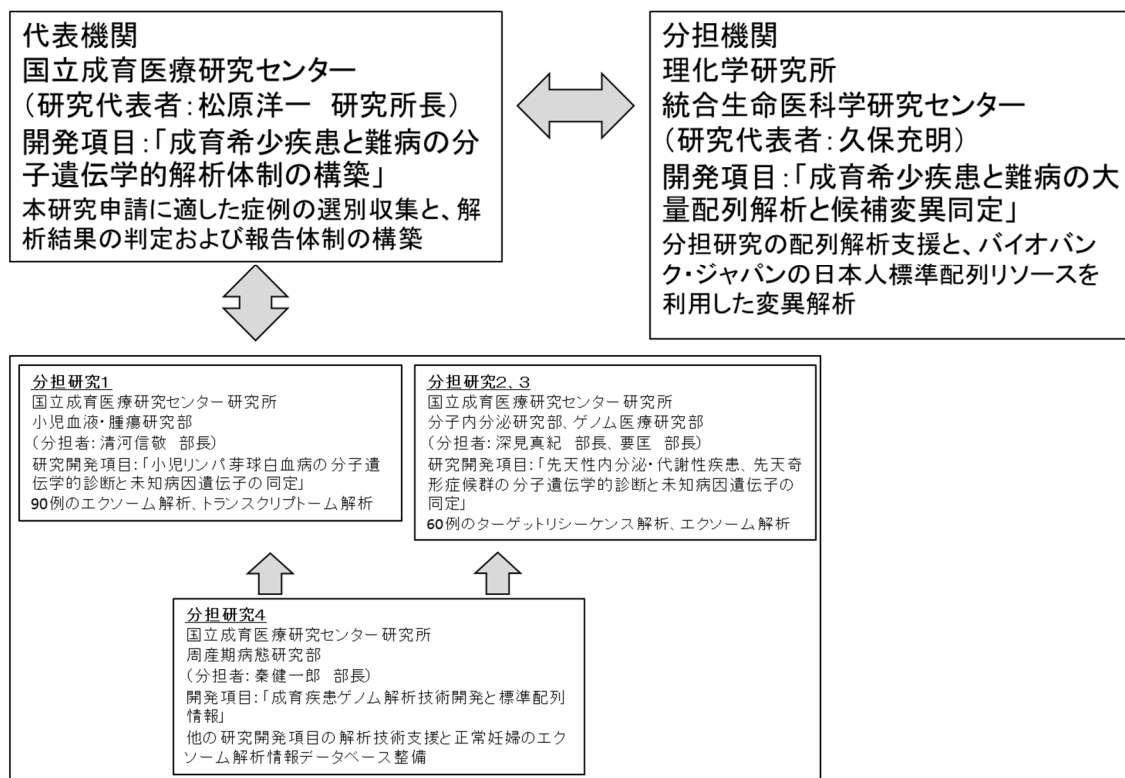


図 1 5 国立成育医療研究センターの研究課題における実施体制

(4) 評価

計画通りの試料・情報の収集・保存と遺伝子解析が実施され、いくつかの興味深い成果も得ている。収集・保存された試料・情報は、研究基盤として貴重なものである。ゲノム解析、エピゲノム解析、発現解析など多様な手法を適切に使い分けて検討しており、今後腫瘍以外の難病についても新規のバリエーションの同定を期待したい。

4. 5. 3 がん多施設共同臨床試験グループにおける試料解析研究の実施

＜国立がん研究センター＞

(1) 目的

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の中核機関である国立がん研究センターが、バイオバンク・ジャパン（BBJ）と連携して包括的な試料収集・保管体制の整備を行うとともに、連携して行う試料解析研究の一環として、これまでに行われた JCOG 試験の登録患者の既存試料を用いて試料解析研究を実施し、ゲノム情報に基づくがんの個別化医療の実現を目指す。具体的には、食道がん・大腸がん・胃がんに対する抗がん治療の際に、強い副作用の発現と関連する特定のゲノム異常を有する患者に対して当該治療とは別の治療を選択して副作用を回避したり、特定のゲノム異常を有する患者に対して特定の治療を選択することで高い治療効果を期待するといった個別化治療につなげることを目標とする。

（２）成果概要

食道がんを対象とした試料解析研究（JCOG0502A1）では、135 人分の保存病理組織を収集、DNA を抽出し、東京大学医科学研究所に送付した。うち評価可能な 127 人分の DNA を用いてエクソームシーケンスを実施、変異探索を行った結果、1 つの腫瘍につき平均約 2,800 個の体細胞変異候補が検出され、59 人について TP53 遺伝子の体細胞変異候補を検出した。また HE 染色プレパラートから算出した腫瘍含有割合を用いて体細胞変異候補の絞り込みを行った。引き続き複数の変異コールを用いた体細胞変異候補の絞り込みや得られた結果のバリデーション等を進めている。

大腸がんを対象とした試料解析研究（JCOG1506A1）では、pilot study によりホルマリン固定による DNA 変性のため遺伝子変異の結果に多数のエラーが含まれていることを確認したため、解析結果の正確度・検出感度を上げるために、DNA の質による選別を行い独自に最適化したホルマリン固定標本用のシーケンス解析プロトコルを用いてライブラリーを作製した上で遺伝子を絞り込んだターゲットシーケンスを実施するとの方針を決定した。2,242 人分の保存病理組織を収集、抽出した全ての DNA の質を評価し、解析可能ながん/正常 DNA（DIN 値＞2）のシーケンスを実施、50 人分について体細胞変異を同定した。TCGA からの報告との比較によりドライバー遺伝子の頻度に大きな差異が認められないことを確認後、更に 335 人分のがん/正常 DNA を用いてライブラリーを作製、シーケンスを終了した。今後は体細胞変異による治療効果予測因子を探索するため、東京大学医科学研究所との連携により試料解析を行う。

胃がんを対象とした試料解析研究（JCOG1001A1）では、保存病理組織（がん部位、正常部位）から抽出した DNA の質やターゲットシーケンスの諸条件等を検討する pilot study として、4 人分のホルマリン固定標本及び凍結標本から DNA を抽出し、それぞれ全エクソームシーケンス解析を行い、変異検出能の評価を進めることとし、全エクソン領域の濃縮及びシーケンスを終了した。また JCOG1001A1 の研究実施計画書、説明文書・同意書を作成し、2017 年 3 月 27 日に研究（試料登録受付）を開始した。

（３）実施体制

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の中核機関である国立がん研究センターが研究代表者となり、東京大学医科学研究所、JCOG の 3 研究グループの代表が参画する形で進めている。

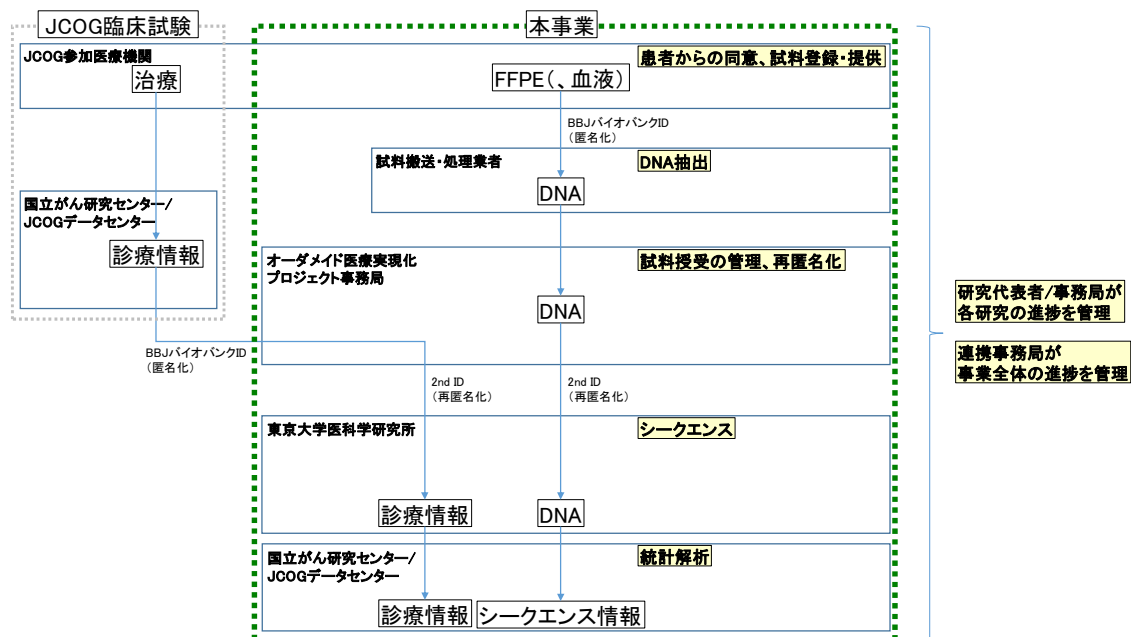


図 1 6 JCOG の研究課題における実施体制

(4) 評価

多施設共同臨床試験におけるクリニカルシーケンス基盤を構築したことは評価できるが、当初目標とされた遺伝的多型と有害事象や治療効果との関連の検討は課題として残されている。生体試料のみならず、JCOG の臨床試験から得られた情報、とくに治療効果や有害事象などの情報をバイオバンク・ジャパン (BBJ) にどのように蓄積し、広く研究者に公開して行くかの方策が望まれる。今後、今回構築したこの枠組みを活用した成果を期待する。

4. 5. 4 小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝学的解析研究

<名古屋医療センター>

(1) 目的

日本小児がん研究グループ (JCGG) に所属する各グループがこれまでに施行した治療研究に登録された小児がん症例を対象として、治療研究で得られた臨床経過の情報に加え、生殖細胞系列 (正常細胞) の遺伝学的な特性との関連を解析することで、個別化医療への足がかりとなる知見を創出する。臨床試験を通じて収集された小児がん患者の正常細胞のゲノム解析を通じて、疾患の発症や病型、治療中の有害事象発生の背景にある患者正常細胞の遺伝的な特徴を把握し、臨床経過の特徴 (病型・治療反応性・有害事象) と患者の胚細胞レベルでの遺伝学的特性を統合的に扱うことで、それぞれの経過に関与する遺伝情報を解明し、ゲノム情報を用いた個別化医療の実現を目指す。

（２）成果概要

急性リンパ性白血病（ALL）については、397 例の臨床試験登録例 SNP のタイピングを実施。臨床試験にて収集された有害事象との関連を GWAS で検討し、膝炎や末梢神経障害などの有害事象との関連が推測される SNP が抽出された。リンパ腫（ML）については当該臨床試験参加施設に資料提供の周知を行い、試料収集を開始した。

急性骨髄性白血病（AML）については、82 例の臨床試験登録例のタイピングが終了しており、臨床試験で得られた臨床情報とあわせた GWAS の準備中。加えて、AML-D05/D11 登録症例についても検体の収集及び解析の倫理手続きが完了した。ランゲルハンス組織球症（LCH）については 7 例のタイピングが終了した。

肝腫瘍については、JPLT2 登録例で内耳障害、心障害、成長障害、二次がんが報告された 71 例とこれらの合併症のない 115 例計 186 例のゲノム解析を行い、関連遺伝子多型候補を各 10 か所程度抽出、内耳障害に関して 3 遺伝子を選定した。また、デキサトール試験治療終了例 102 例の聴力検査を終え、ゲノム解析用検体を収集した。

高リスク神経芽腫例について、29 施設に本研究の参加を依頼し、倫理審査承認を経て検体収集を開始した。これまでに 19 検体の DNA を送付した。

横紋筋肉腫症例について、20 例の正常検体を収集し、タイピングを終え、予後に関連する SNP rs2279343 について検証を行った。さらに、JRS-I 登録症例について正常検体採取の体制を整備し、平成 28 年度に 8 例の正常検体を送付した。

（３）実施体制

日本小児がん研究グループ（JCCG）に所属する各疾患委員会及び前身の各臨床研究グループの臨床試験に登録され治療を受け、臨床情報と試料が得られた小児がん患者、急性リンパ性白血病（ALL）、リンパ腫（ML）、急性骨髄性白血病（AML）、ランゲルハンス組織球症（LCH）、肝腫瘍、神経芽腫、横紋筋肉腫の研究者をメンバーとする。ゲノム解析は、理化学研究所において実施し、ゲノム情報と各対象の臨床試験についてデータセンター（DC、血液腫瘍：名古屋医療センター、固形腫瘍：国立成育医療研究センター）でクリーニングされた臨床情報を統合的に解析した。

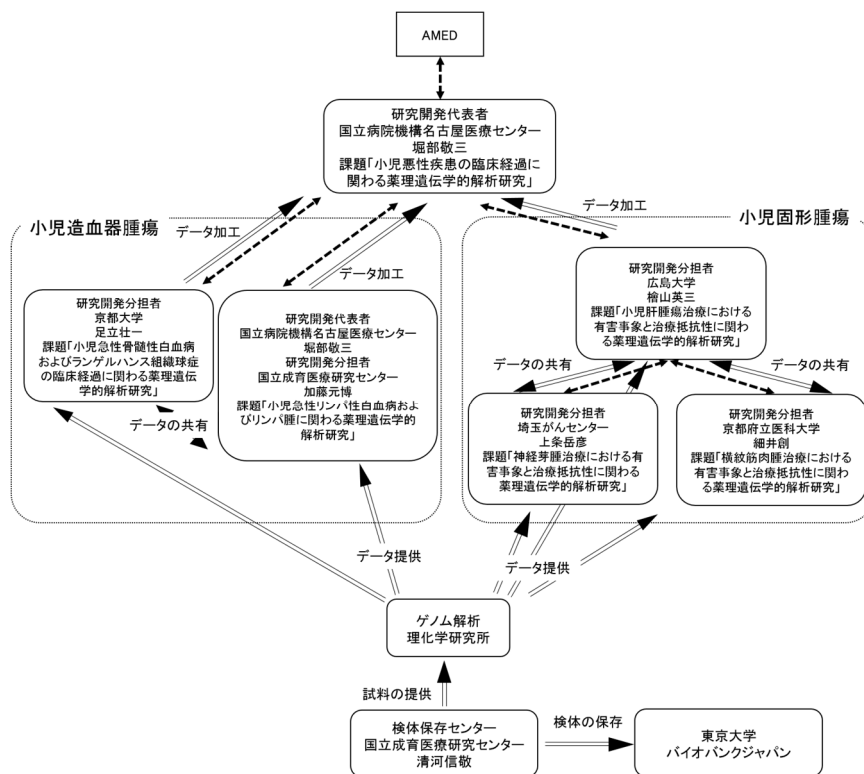


図 1 7 JCOG の研究課題における実施体制

(4) 評価

小児がん症例の発症や病型、治療中の有害事象の発症の背景にある遺伝的な特徴を把握するという研究で臨床的意義は高い。比較的稀な疾患に対し JCOG を中心に全国的なバンキング体制を構築し収集の目標が達成されている点は評価できるが、疾患ごとにはまだ例数が限られるため、結果の確定に時間がかかることが予想される。ALL については有害事象との関連解析で一定の成果を挙げている。

4. 5. 5 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究

<神戸大学>

(1) 目的

小児ネフローゼ症候群は小児の慢性腎疾患で最も頻度が高く、指定難病及び小児慢性特定疾病にも指定されている原因不明の難病である。その大半はステロイドや免疫抑制剤に反応し寛解となるが、少なくとも 20% 程度の症例は成人期になっても再発を繰り返す難治例であり、本症候群の病因・病態解明と、その知見に基づく原因療法の開発が強く望まれている。本研究開発は、小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子を、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) 等を用いて同定し、その発症機序の解明及びオーダーメイド医療の実現に資することを目標とする。

（２）成果概要

平成 28 年より各研究協力機関での検体・臨床情報収集を開始し、平成 29 年 4 月 6 日現在で 1,006 例の検体・臨床情報を収集した。

272 例の患者検体と 413 例のコントロール検体を用いた GWAS を実施し、HLA 領域にゲノムワイド有意な関連を示す SNP を同定。HLA imputation 法を用いた HLA class I (A, C, B) 及び HLA class II (DRB1, DQB1, DPB1) アリルに基づく関連解析及び HLA-DRB1, HLA-DQB1 の genotyping を行い、有意な関連を示す HLA risk haplotype と protective haplotype を同定した。

285 例の患者検体と 710 例のコントロール検体による replication study を実施し、HLA risk haplotype と protective haplotype の再現を確認、2 つの cohort を合わせた combined analysis では、risk haplotype HLA-DRB1*08:02-HLA-DQB1*03:02、protective haplotype HLA-DRB1*13:02-HLA-DQB1*06:04 とともに極めて強い関連を確認した。

risk haplotype HLA-DRB1*08:02-HLA-DQB1*03:02 はステロイド抵抗性に関連する有意なリスク因子でもあることを示唆するデータを得ており、現在、詳細な統計解析を行っている。

同定された HLA 以外の疾患感受性 SNPs 及び薬剤感受性 SNPs については、種々のデータベースを利用した *in silico* 解析、培養細胞レベルでの *in vitro* 解析、腎糸球体ポドサイト特異的に蛍光を発するマウスを用いた *in vivo* 解析等による機能解析を行い、疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子に起因する機序を今年度明らかにする。

（３）実施体制

神戸大学を中核機関とし、研究代表者が理事長を務めている日本小児腎臓病学会や、研究開発代表者が代表となっている全国多施設臨床試験グループ等に広く呼びかけ、全国の 130 か所を超える医療機関から検体及び臨床所見を収集した。加えて、東京大学、成育医療研究センターが図 18 に示す役割で参画している。

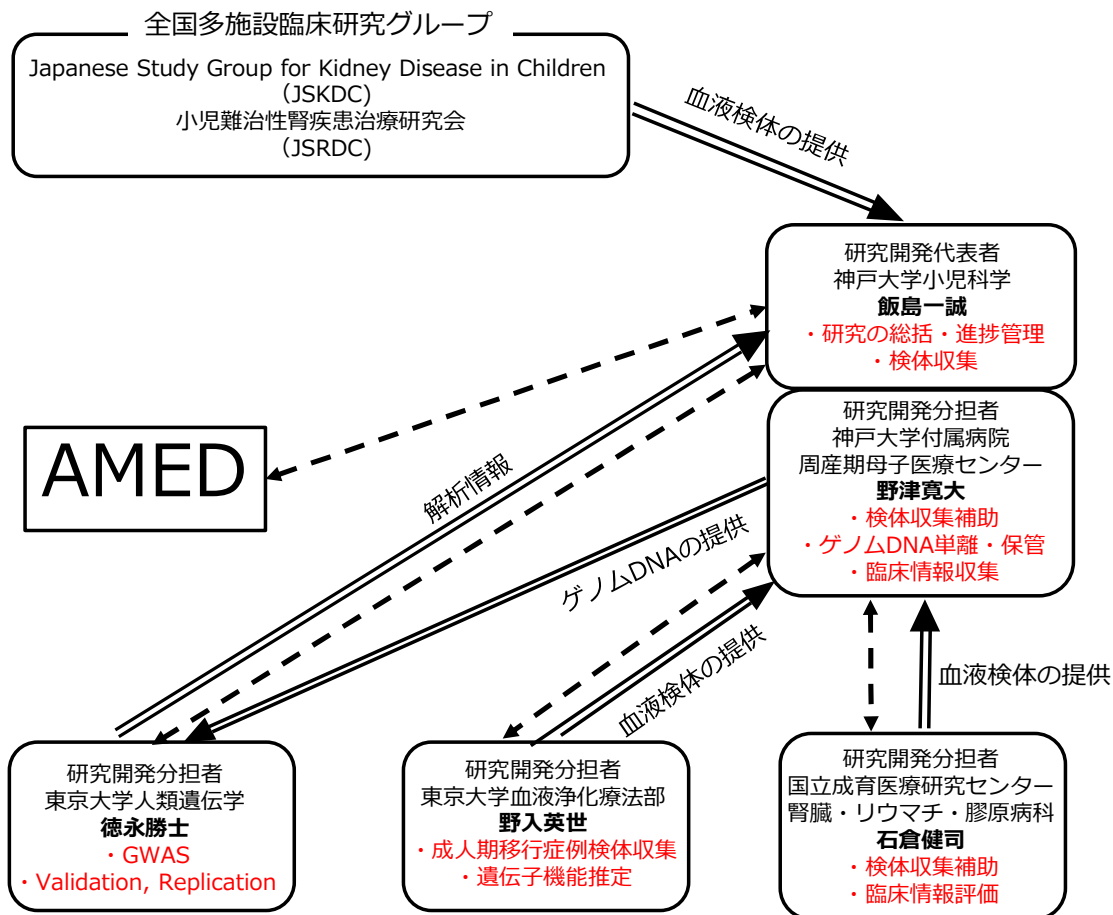


図 1 8 神戸大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

1000 例を超える検体及び臨床情報を収集した組織力と他の研究者との連携は評価に値する。既に小児ネフローゼ症候群のリスク上昇・低下と関連する HLA ハプロタイプを同定しており、疾患感受性及び薬剤感受性遺伝的多型の同定が期待される。個別化医療の実践においては、ターゲットシーケンス解析の実施が必要となる可能性がある。

4. 5. 6 心臓突然死の発症リスク遺伝子の解明と層別化システムの構築

<長崎大学>

(1) 目的

我が国では毎年約 6～8 万人が心臓突然死している。致死性不整脈に対する診断・治療の遅れは、患者の生活の質を極端に低下させ、突然死のリスクを押し上げる。一方、過剰な予防医療は、患者に強い精神的肉体的ストレスを与え、国家に社会経済的圧迫をもたらす。心臓突然死を適切に予防するためには、我が国における心臓突然死の病因を解明し、個人の客観的リスクに応じた予防医療を実現することが必要である。

上記の目的のために、遺伝性致死性不整脈患者のゲノムをオールジャパンの布陣で集積し、網羅的ゲノム解析で未知の疾患遺伝子やリスク要因を同定し、心臓突然死のリスクを客観的に層別化するシステムを構築する。

(2) 成果概要

QT 延長症候群 (LQTS) 583 例の遺伝子パネル解析では、症例登録・解析ともに順調で、実施期間内の目標達成が予測される。従来の 16 個の LQTS 関連遺伝子に加えて、新たに 36 個の有力な候補遺伝子と既知遺伝子のプロモータ変異などを同定し、さらに検証中である。

ブルガダ症候群 (BrS) の全エクソームシーケンス解析では、有症候性 BrS (296 例) の全エクソームシーケンス解析から得られた BrS 関連 24 遺伝子の変異は約 30%と低く、BrS の病因解明のためには、変異のみならず遺伝子多型にも着目する必要があると判断した。BrS 群と健常群の全エクソンデータを使って、レアバリエントの関連解析 (Burden test) を開始した。

BrS の GWAS では、有症候 BrS (436 例) で行った GWAS から、既知の 3 つの SNP に加えて、突然死に関連する新たな SNP を第 19 染色体に同定した。その他の候補 SNP60 個についても他人種での検証実験を進める。

その他、ゲノム編集技術を用いて、LQTS 患者由来 iPS の変異アリルを特異的に無力化し、iPS 心筋細胞の電気生理学的異常を正常化することに成功した。

本研究の全エクソームシーケンス解析や GWAS から得られるリスク要因を用いた多変量解析やリスク層別化を、2017 年度に予定している。

(3) 実施体制

本研究班は、全国 13 の大学・研究施設の研究者・臨床家 30 名で構成され、患者の臨床データ登録とゲノム採取を担う臨床データベース構築チームと、ゲノム解析チームで分担して共同研究を行った。

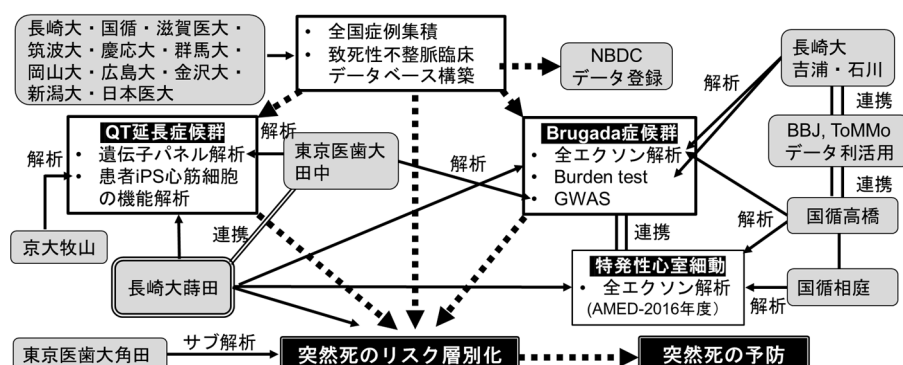


図 19 長崎大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

臨床グループをよくまとめて試料収集に成功し、当初の予定を上回る症例数の解析を行っている。ゲノム解析では、新たな候補領域をみつけるなど一定程度の研究の進展がみられる。患者由来 iPS 細胞をゲノム編集で変異アレルを特異的に無力化し、電気生理学的に確認するなどゲノム検出にとどまらず機能解析を進めていることも評価できる。まだ臨床的に有用なレベルの成果までは至っていないが、今後の進展を期待したい。

4. 5. 7 高齢発症 AML/MDS における胚細胞変異に基づく個別化医療の確立

<京都大学>

(1) 目的

高齢発症の骨髄腫瘍における胚細胞変異の臨床的意義を確立する。達成目標は、我が国における高齢発症の悪性腫瘍における責任胚細胞変異を発見し、臨床的意義を確認することにより、我が国独自の検診等のマススクリーニングにて使用できる遺伝子マーカーを決定することである。

(2) 成果概要

高齢発症 MDS/AML 症例における胚細胞変異及び体細胞変異を、DDX41 を始めとする候補原因遺伝子について標的シーケンスにて検索し、その病的意義を明らかにする検討において成果を得ている。頻度の高い胚細胞変異に関しては、非腫瘍検体における頻度との比較により、疾患発症リスク予測因子を抽出した。また、胚細胞変異に関連する体細胞変異の検討により、白血病進展に重要な新たな遺伝子セットを世界に先がけて提案した

(Makishima et al. Nat Genet 2017)。以上の観察結果に関して、基礎的な実験を通じて病理学的意義を動物モデルを用いて検討開始した。これまですでに、異なる人種において、すべての年齢層において、DDX41 及びその他の遺伝子（遺伝性腫瘍関連 5 遺伝子；RUNX1, CEBPA, ETV6, GATA2, TP53 を含むドライバー遺伝子）の胚細胞・体細胞変異の検索が、国際的多施設共同研究により達成されている。

(3) 実施体制

京都大学を中核機関として、図 20 の分担にて理化学研究所、名古屋大学、クリーブランドクリニックが参加して研究課題を実施した。

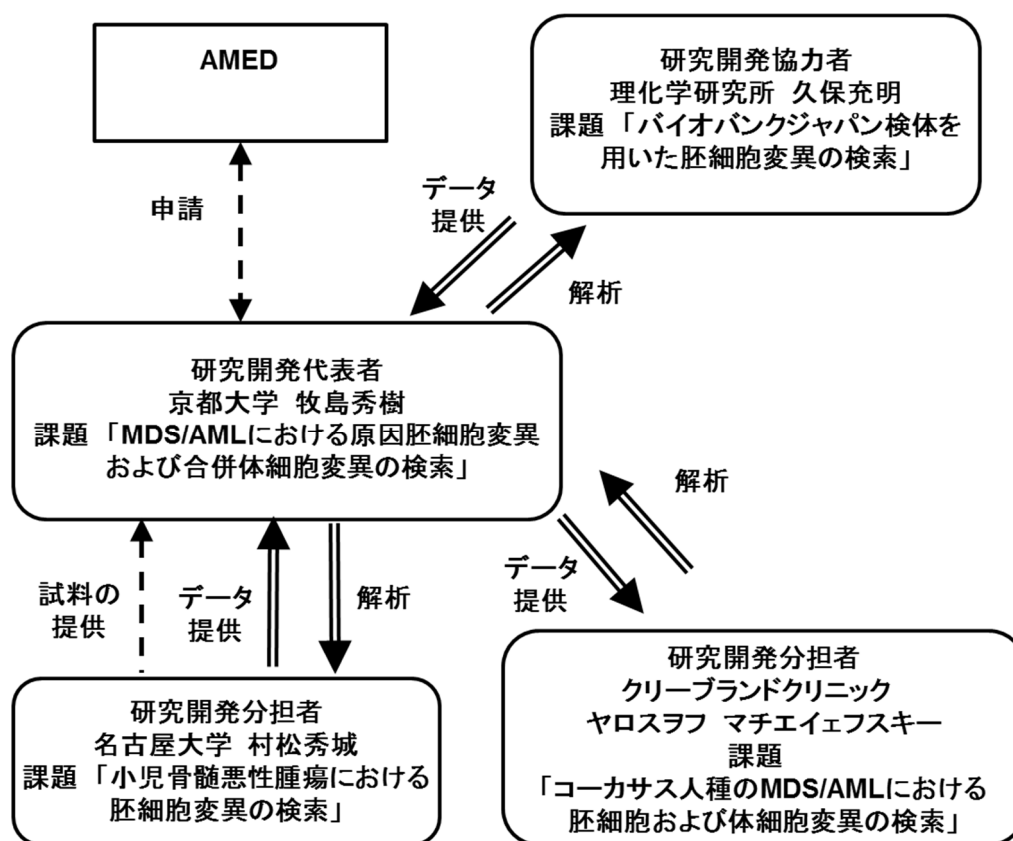


図 2 0 京都大学の研究課題における実施体制

(4) 評価

高齢発症 MDS/AML 症例の生殖細胞系列及び体細胞を対象としたシーケンス解析により、想定した成果を上げている。異なる人種を対象とした解析を国際的多施設共同研究により実施している事も評価できる。臨床面で、造血幹細胞移植の際の移植後ドナー白血病リスクのバイオマーカー開発にもつながるデータを得ている点、特許出願をしている点もよい。

4. 6 H27 年度調整費による研究

4. 6. 1 認知症罹患者ゲノムと超正常者としての超百寿者ゲノムの網羅的比較による認知症発症要因の解明

<慶應義塾大学>

(1) 目的

認知症の一部は、単一遺伝子の変異により発症する単一遺伝子病であるが、多くは環境要因と遺伝要因が複合して発症する多因子疾患と考えられる。したがってその発症要因を解明するためには、認知症患者の遺伝的要因と環境要因を集積し、遺伝学的・統計学的解析を行うアプローチが有効と期待されている。

本研究では、対照群として認知機能が保持されている百寿者コホート約 300 名を確保し、全ゲノムシーケンスを決定した後、認知症を発症した患者 200 名と全ゲノム配列ベースの関連解析（全ゲノムシーケンス関連解析）により比較することで、認知症発症要因の解明を目指す。認知症を含む多因子疾患の原因解明のために、網羅的遺伝子解析は極めて有効な方法である。環境要因へのアプローチに関しては、認知症患者、百寿者コホートの両群について系統的に入手された詳細な臨床情報を活用する。

（２）成果概要

予定していた 300 人に加え 32 人の全ゲノム解読を行い、最終的に 332 人の全ゲノム配列を得た。集団構造化解析により、質の高い SNV が得られていると評価できた。東北メディカル・メガバンクから公開された東北一般集団との比較の結果、既知認知症のリスク因子である APOE ε4 リスクアレルのオッズ比は 0.26 であった。以上のことから、百寿者は認知症のリスクが低い集団であり、認知症患者との関連解析のアンチリスク集団であることが明らかになった。認知症患者との関連解析は、百寿者の全ゲノム配列データを理化学研究所と共有し、理化学研究所のサーバーにて Joint call を実施し進めた。

百寿者における認知症及び他の表現型のキュレーションとしては、認知症スコアと APOE が関係していると考えられる血中の脂質量を中心とした表現型データベースを構築した。表現型の一つが量的形質座位解析により非常に高い相関が観察されたことから、質の高いデータベースが構築されたと考えられる。

本課題期間終了後も理化学研究所と共同で多角的な解析が進行中である。その中で、本課題対象の認知症に加え、理化学研究所久保グループが解析中の多くの疾患患者データ解析における“スーパーコントロール”として、百寿者は有効であると考えられることから、データ活用のための体制を協議している。

（３）実施体制

慶應義塾大学を研究開発代表者として当該課題（認知症罹患者ゲノムと超正常者としての超百寿者ゲノムの網羅的比較による認知症発症要因の解明）に関する研究を実施した。理化学研究所は研究開発分担者として、認知症患者の全ゲノムシーケンス解析及び全ゲノムシーケンス関連解析を担当した。

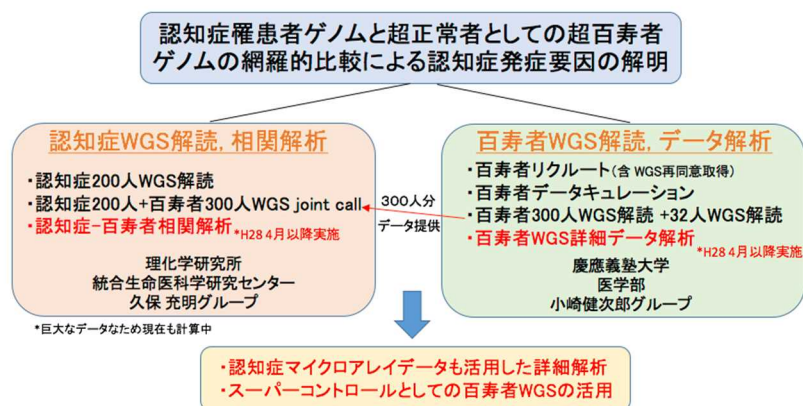


図 2 1 慶應義塾大学・理化学研究所の研究課題における実施体制

(4) 評価

短期間の研究にも関わらず 300 以上の超高齢者の全ゲノム解読とその解析を行って当初の目標を達成していると考えられる。得られたゲノム情報は認知症に留まらず、糖尿病など他疾患のゲノム解析にも重要な情報を提供するものである。本研究課題は、シーケンスのデータ取得や解析の QC に関し、解析プラットフォームの違いによる影響などの技術的課題についても多くの知見を提供し得ることから、研究のさらなる発展を期待すると共に、得られたデータについては採択の条件に従い早期に NBDC 等の公的データベースに登録されることを推奨する。

参考資料

オーダーメイド医療の実現プログラム 課題評価委員会 委員名簿 (H27-H28 年度)

油谷 浩幸 東京大学先端科学技術研究センター 教授

石川 俊平 東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム病理学分野 教授

加藤 和人 大阪大学大学院医学系研究科 教授

◎ 高坂 新一 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 名誉所長

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

田島 和雄 三重大学医学部附属病院 病院長顧問

朝長 毅 医薬基盤研究所 プロテオームリサーチプロジェクトリーダー

中釜 斉 国立がん研究センター研究所 所長

中川 英刀 理化学研究所統合生命医科学研究センター ゲノムシークエンス解析チームリーダー

西島 和三 持田製薬株式会社 医薬開発本部 課長/東北大学 未来科学技術共同
研究センター 客員教授

福嶋 義光 信州大学医学部 教授

◎ : 委員長

(敬称略 50音順)

オーダーメイド医療の実現プログラム 課題評価委員会 委員名簿 (H29 年度)

油谷 浩幸	東京大学先端科学技術研究センター	教授
荒戸 照世	北海道大学病院臨床研究開発センター	教授
石川 俊平	東京医科歯科大学難治疾患研究所	ゲノム病理学分野 教授
加藤 和人	大阪大学大学院医学系研究科	教授
高坂 新一	国立精神・神経医療研究センター	神経研究所 名誉所長
菅野 純夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授
寺尾 公男	中外製薬 トランスレーショナルクリニカルサーチ本部	臨床薬理統括マネージャー
中川 英刀	理化学研究所統合生命医科学研究センター	ゲノムシークエンス解析チームリーダー
◎ 羽田 明	千葉大学大学院医学研究院	公衆衛生学 教授
福島 義光	信州大学医学部	特任教授
峯岸 直子	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構	教授
若井 建志	名古屋大学大学院医学系研究科	予防医学分野 教授

◎ : 委員長

(敬称略 50音順)