

厚生労働科学研究補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究【ヒトゲノム遺伝子治療研究】

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究
(H17-ゲノム-010)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 林 謙治

平成18(2006)年3月

目 次

I. 総括研究報告

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究…………… 1

林 謙治

資料1 ヒトゲノム研究の現状と方向性 村松正明資料…………… 5

資料2 研究会議議事録 平成18年1月13日…………… 12

II. 分担研究報告

1. ヒトゲノム研究に関する国際的動向を踏まえた評価のあり方に関する研究… 27

遠藤 弘良

資 料 A vision for the future of genomics research…………… 32

2. 医療経済の観点から見たテーラーメイド医療の将来性展望…………… 45

水嶋 春朔、江上 美芽

3. 医療バイオ技術に関する産学協同研究の現状と課題…………… 53

熊川 寿郎

4. 評価委員会支援を含む今後の研究の方向性に関する研究…………… 67

林 謙治、池田 年仁

別 添 平成17年度ヒトゲノム研究事前評価ガイドライン(案)…………… 71

資料1 事前評価の流れ…………… 73

資料2 評価支援WGのレビューア―選定に伴う要件など(案) …… 74

資料3 利害関係宣誓書…………… 75

資料4 秘密保持契約書…………… 76

資料5 ヒトゲノム・再生医療等研究事業 事前評価票…………… 77

I. 総括研究報告

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究

主任研究者 林 謙治 国立保健医療科学院 次長

研究要旨：

ヒトゲノム研究の評価のあり方に関して、米国 NIH において調査、情報収集を行い、NIH におけるヒトゲノム研究の peer review 制度の改善、電子化の促進、学際的な研究等の現状が明らかとなり、我が国のヒトゲノム研究事業評価のための示唆を得ることができた。さらに産業育成と同時に重要な視点である医療経済の観点から日本のテーラーメイド医療の競争力と将来性を展望し、その実現にかかせない融合した専門能力を持つ新たな人材育成なども重要な課題であるといえる。

我が国の医療バイオ技術に関する産学共同研究の現状分析から、バイオテクノロジーの第2次イノベーションが到来している今日、我が国は医療バイオ技術に関する国際競争力をさらに高めることが可能であり、そのためには早急に人材を育成し、「技術移転体制の機能強化」を図ることが最も重要であることが明らかとなった。同時に技術移転体制の機能測定のための新たな「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要があると考えられた。

我が国の医療バイオ技術に関する国際競争力を飛躍的に向上させるためには、技術移転体制の機能を強化する必要があり、そのためには人材育成が最も重要である。当面は企業から大学、TLOへスムーズに人材を派遣するシステムを構築する必要がある。また、技術移転体制の機能を測定するために、新たに「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要がある。

分担研究者

氏名・所属機関名及び職名

遠藤弘良・国立保健医療科学院企画調整主
幹

水嶋春朔・国立保健医療科学院人材育成部
長

熊川寿郎・国立保健医療科学院経営科学部
主任研究官

研究協力者氏名・所属機関名及び職名

池田年仁・国立保健医療科学院 国際協力
室長

A. 研究目的

21 世紀に入りヒトゲノム配列の基礎的な解読の終了を受け、ゲノム科学等を応用した新しい創薬手法による新薬開発競争が欧米等諸外国において激化しているところである。このような国際的な動向等を踏まえ、今後は学術的観点からだけでなく医学的観点からの取り組みを行い、新たな治療技術・新薬等の研究開発による患者の医療の向上に資するための研究を従来よりもスピードアップさせることが求められてい

るところである。

そのため、現在のヒトゲノムに関する研究について、従来よりも効果的、効率的に行う体制の構築し、その成果を研究者間で共有し今後の研究成果を高めるとともに、社会一般のゲノム研究に対する啓発を行い理解を深める必要がある。

本研究は、上記の概念に基づいて、ヒトゲノム研究に対する企画、評価方法の妥当性を検討し、各ヒトゲノム・再生医療等研究事業の改善、成果の活用を含む戦略的方向性の検討等を行っていくことを目的とする。

B. 研究方法

米国の研究機関（NIH）への訪問し関係者からの聴取、情報収集を行った。

16人の評価支援ワーキンググループ委員（ピアレビューアー）による評価を実施するとともに、評価に関する意見等のヒアリングを実施した。

ゲノム創薬に関する文献調査および医療バイオ技術専門ジャーナリストとゲノム創薬研究者から最新の知見を得た上でインタビュー調査の質問事項を決定し、ゲノム創薬により独自の医薬品を開発しすでに上市している内資系製薬会社の社長、外資系製薬会社の事業開発部長、および遺伝子治療の独自のベクターをコア技術として持つ国内ベンチャー企業社長に対してインタビュー調査を行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノムに関する評価体制等に関する研究であり、個別の臨床研究・実験等を行わず、従って、個人情報収集、分析等を行うものではないことから、本研究におけ

る倫理面への対応は必要ない。

C. 研究結果

ヒトゲノム研究の評価のあり方に関して、米国 NIH において調査、情報収集を行った。その結果、NIH におけるヒトゲノム研究の peer review 制度の改善、電子化の促進、学際的な研究等の現状が明らかとなり、我が国のヒトゲノム研究事業評価のための示唆を得ることができた。

わが国で必要とされるヒトゲノム研究事業の企画、評価およびその成果の活用のある方等について、国内外の動向を踏まえ検討を行うと共に、評価委員会の円滑な実施の支援を行った。

近年、ヒトゲノム塩基配列と形質（個体の示す属性）関連性の解明のこころみにより、遺伝子多型に基づいたテーラーメイド医療および疾患関連遺伝子発見によるゲノム創薬がにわかに脚光をあびている。ゲノム創薬活性化を目指した数多くの国家的なたんばく解析プロジェクトに多くの予算が投下され、日本製薬産業復興の期待も高まっているところである。産業育成と同時に重要な視点である医療経済の観点から日本のテーラーメイド医療の競争力と将来性を展望し、その実現にかかせない融合した専門能力を持つ新たな人材育成なども重要な課題である。

ゲノム創薬の産学共同研究の実態、今後投資効果が大きいと考えられるゲノム創薬の分野、ゲノム創薬の経済性、ゲノム創薬に求められる体制を軸にインタビューを行った結果、わが国においては大学—TL0—企業を軸とした技術移転体制全般に人材が不足しており、このことが早急に解決しなけ

ればならない重要な課題であることが明確となった。

D. 考察

ヒトゲノム研究に対する、企画、評価方法の妥当性を検討し、各ヒトゲノム・再生医療等研究事業の改善、成果の活用を含む戦略的方向性の検討等を行うことによって、個別研究課題に止まらず、研究事業の枠組と研究費配分が総合的に審議されるよう図ることで、わが国のヒトゲノム研究全般の推進に寄与できる。

テーラーメイド「医療」に関しては、どれほど臨床現場において SNP (shingle nucleotide polymorphism) 情報が科学的診断と治療の選択に応用されているか、また薬剤感受性の個別評価が特に医療経済に大きな影響を与える重要疾患領域でもどの程度可能であり、集団としての医療介入によりどの程度医療経済へのプラス効果があるのかを十分検証する段階にはまだ到達していない。産業育成と同時に重要な視点である医療経済の観点から日本のテーラーメイド医療の競争力と将来性を展望し、その実現にかかせない融合した専門能力を持つ新たな人材育成なども重要な課題である。

ライフサイエンス技術の中核である医療バイオ技術は、1974年に遺伝子組み換え方法の発明に関する特許 (Cohen-Boyer 特許) が成立して以来、特許・知的財産権を武器としたビジネスの側面を強く持つようになった。わが国の医療バイオ技術に関する国際競争力をさらに向上させるためには、学術論文数、特許出願数の増加を図るだけでなく、同時に大学—TLO—企業を軸とした技術移転体制の機能を強化する必要がある。

そのためには技術移転体制を構成する各組織において、早急に人材育成を行わなければならない。十分な数の人材を育成するためにはかなりの時間を要するので、当面は企業から大学、TLOへ人材を派遣するシステム (例えば現役スタッフ間の交流、企業OBの活用) を構築する必要があると考えられる。また技術移転体制の機能を正確に測定するために、新たに「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要がある。

今後の展望について

厚生労働科学研究の健康政策における評価とわが国としてのヒトゲノム・再生医療等事業の方向性に資するものとなり、今後のヒトゲノム研究全般の推進が期待される。

米国NIHと我が国における研究支援事業制度のあり方そのものに違いがあるため、ヒトゲノム研究の評価制度についてもNIHの評価制度がそのまま我が国にもあてはまるものではない。しかし昨年度から我が国でもヒトゲノム研究事業に導入している peer review については、より透明性・公平性を高めるためにNIHの評価制度は参考にすべき点があるといえる。

ヒトゲノム研究事業の評価においては、研究費の事前評価 (採択時の評価) と中間・事後評価が現在実施されているが、当該評価において、ヒトゲノム研究という特性、厚生労働科学研究費という位置づけを踏まえ、その評価方法等については、①評価ガイドラインを策定し、公表する必要、②海外の研究者・文献等の査読者による評価、③プログラムオフィサー、プログラムディレクター機能の充実により、実際の研究費の評価等の実務を円滑に運用等の点を今後

検討する必要があることが示唆された。

医療経済の観点から見たテーラーメイド医療の現状の課題を検討し、各ヒトゲノム・再生医療等研究事業の改善、成果の活用を含む戦略的方向性の検討等が必要であることが示唆された。個別研究課題に止まらず、保健医療のシステムの中での裨益効果を鑑み、研究事業の枠組みと研究費配分が総合的に審議されるよう図ることで、我が国のヒトゲノム研究全般の推進に寄与できると考えられる。

医療バイオ技術は進歩が早く、純粋科学の側面とビジネスの側面を合わせ持っている。我が国の医療バイオ技術に関する国際競争力をさらに高めるためには、学術論文数のみならず特許出願数も増加させ、同時に人材を育成することにより技術移転体制の機能を強化する必要がある。人材育成の成果が出るまでは、当面は企業から大学、TLOへスムーズに人材を派遣するシステムを構築する必要がある。また、技術移転体制の機能を正確に測定するために、新たに「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要がある。

E. 結論

文献検索および調査により現状の把握を行うことが出来た。また、国内外のヒトゲノム研究に関する最新の動向を把握することが出来た。

わが国の医療バイオ技術に関する国際競争力を飛躍的に向上させるためには、技術移転体制の機能を強化する必要があり、そのためには人材育成システムを構築することが最も重要である。人材育成の成果が出るまでは、当面は企業から大学、TLOへ

スムーズに人材を派遣するシステムを構築する必要がある。また技術移転体制の機能を測定するために、新たに「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要がある。

これらの情報からヒトゲノム研究に対する企画、評価方法の妥当性の検討を行う基礎資料となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 0件
2. 学会発表 0件

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得 0件
2. 実用新案登録 0件
3. その他 0件

資料 1

ヒトゲノム研究の現状と方向性

国立保健医療科学院
2006年1月13日

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子疫学
ヒュービットジェノミクス(株)
村松 正明

ヒトゲノム解読完了(2003. 4)

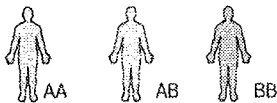
サイズ: 30 億文字(G,A,T,C:4種類のDNA)
遺伝子数: 2-3万個 (機能が判っているものは1/2 程度)
遺伝子部分: 3% 程度 (残りはジャンクDNA?)

24枚のCD-ROMに取められた
ヒトゲノム配列情報。インター
ネットからも自由にアクセスで
きる



一塩基多型、SNP

- SNP (single nucleotide polymorphism)は、遺伝子の塩基配列の1文字が異なるものをいう。遺伝情報の違いの最小のものである。
- SNPは影響の少ない塩基の違いが世代にわたって受け継がれ蓄積されたものであり、その違いをもつ人は少なくとも人口集団で1%以上に認められる。
- SNPはゲノム中に数百から千塩基に1つの割合で見つかり、全ゲノムでは300-1000万ヶ所ある。
- SNPは疾患や薬剤感受性に関連する遺伝子を探る際のマーカー(標識)として重要である。
- SNPは遺伝子機能を変化させるものがある。



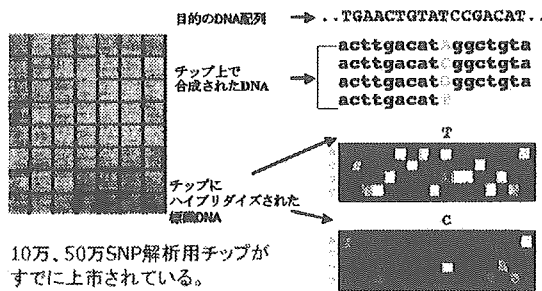
ゲノム配列は
99.9%同じ

国際HapMapプロジェクト (2005.10 phase1 終了)

- 100万以上のSNPを4民族集団の計269サンプルについて正確に測定した。
- 500kbの領域x10については、全ての高頻度変異についての情報を調べた。
- それらのデータにより、recombination hotspot, LDのブロック構造、低いハプロタイプ多様性についての普遍性が示された。
- HapMapの情報の利用方法について示した
 - 関連解析のデザインと解析への利用
 - ゲノムの構造の解明
 - 進化の過程で自然淘汰の対象となった座位の特定



DNAチップによるSNPタイピング

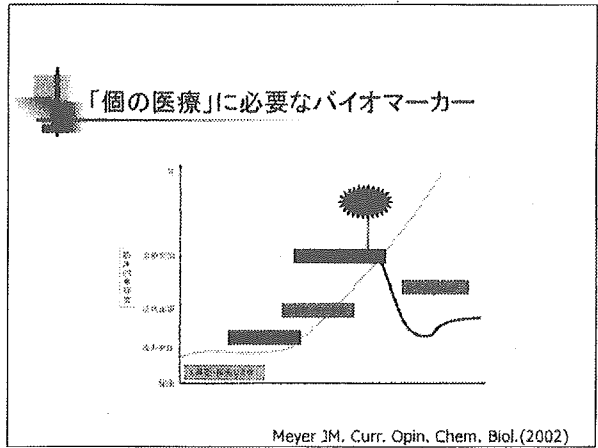
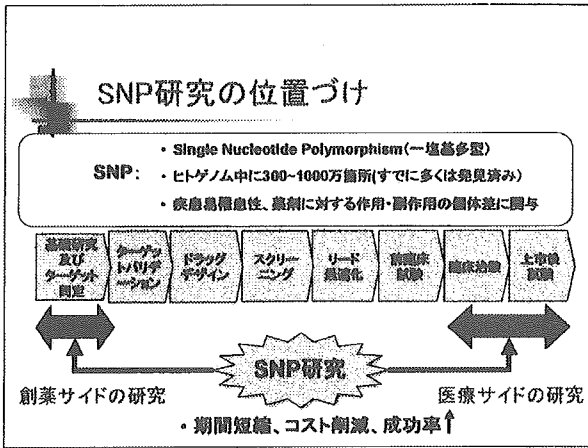


バイオバンクジャパン

(オーダーメイド医療実現化プロジェクト)

疾患名	疾患数	遺伝子数	疾患別遺伝子数	疾患別	疾患数
急性冠脈	52000	4000	心臓病	心臓病	7000
糖尿病	40000	3000	糖尿病	糖尿病	2500
がん	30000	3000	がん	がん	10000
骨関節炎	20000	2000	関節炎	関節炎	1000
脳血管障害	20000	2000	脳血管障害	脳血管障害	1000
気管支炎	18000	1500	呼吸器	呼吸器	5000
子癇	18000	1500	多発性骨髄腫	多発性骨髄腫	1500
慢性肝疾患	15000	1500	腎臓	腎臓	1000
白内障	12000	1000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
心不全	12000	1000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
てんかん	10000	1000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
子宮頸癌・子宮内頸癌	10000	1000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
花柳病	6000	5000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
糖尿病	6000	5000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
アトピー性気管炎	6000	5000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000
バセドウ病	5000	5000	糖尿病大網炎	糖尿病大網炎	2000

収集数10万人達成 <http://biobankjp.org/>

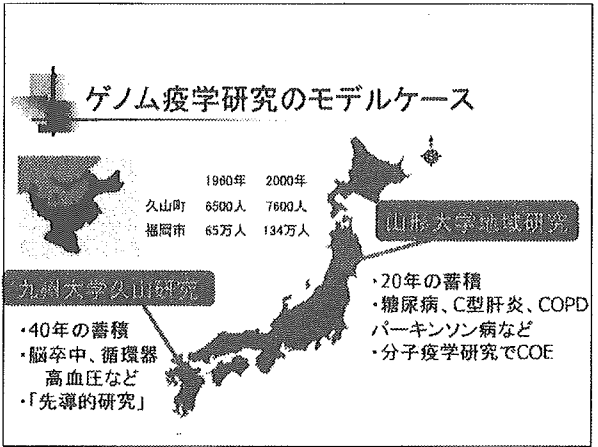
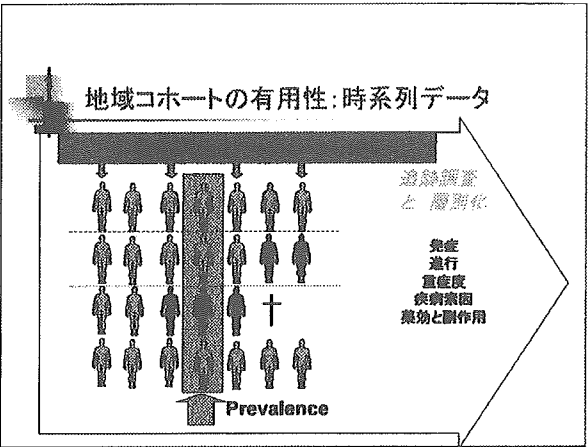
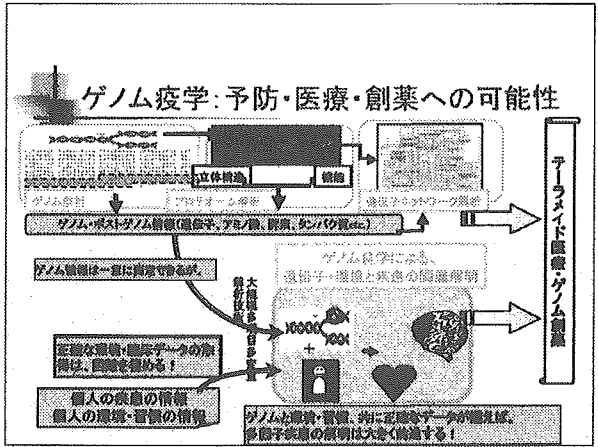


ゲノム研究と疫学研究

ヒトゲノムの解読はジョン・スノウがブロードストリートのポンプを見つけた時以来、疫学研究にとっての最大の好機。
Sequencing of the human genome offers the greatest opportunity for epidemiology since John Snow discovered the Broad Street Pump.

October 1854

April 2003



セキュリティポリシー(久山行動規範:目次例)

久山町における生活習慣病のゲノム研究
 生活習慣病のゲノム研究セキュリティに関する行動規範 (目次)

2004年9月28日
 第1.0版

目次

1. 目的	1
2. 適用範囲	1
3. 責任	1
4. 情報セキュリティ	1
5. アクセス管理	1
6. 情報の保護	1
7. 情報の開示	1
8. 情報の取扱い	1
9. 情報の保存	1
10. 情報の廃棄	1
11. 情報のバックアップ	1
12. 情報の復旧	1
13. 情報の監査	1
14. 情報の報告	1
15. 情報の研修	1
16. 情報の評価	1
17. 情報の改善	1
18. 情報の廃止	1
19. 情報の移行	1
20. 情報の廃棄	1
21. 情報のバックアップ	1
22. 情報の復旧	1
23. 情報の監査	1
24. 情報の報告	1
25. 情報の研修	1
26. 情報の評価	1
27. 情報の改善	1
28. 情報の廃止	1
29. 情報の移行	1
30. 情報の廃棄	1

三省指針を遵守し、情報セキュリティ面を強化した文書(約40ページ)。
 (2004年3月 医学研究院長 承認)

住民参加者へのフィードバック： 健康リスク管理システム

個人情報は氏名前で検索

リスク評価対象健診受診データ指定

DBに登録されたデータを検索できる。

検索条件:
 ・性別
 ・年齢
 ・病名
 ・高血圧

ひさやま元気予報

プリンタ

利用部

システム利用者(医師)の画面

データ入力

1. 評価対象者決定
2. リスク因子の値の入力

リスク値算出

1. 患者毎のリスク値を算出

医師
 アドバイス

1. 予防のための生活習慣改善アドバイス

印刷部

1. 評価結果を印刷し、住民に渡す

山形地域コホート研究

糖尿病、動脈硬化、脳卒中...
 生活習慣病を遺伝子で解明

山形大学と本センターが共同で実施する
 新しい医療開発
 遺伝子サンプル数万人

・複数のコホートから成る
 ・大学・市町村を含めた研究協力体制
 ・全県レベルの疾患調査も行う
 ・コホートを使った介入研究

SNP(一塩基多型)解析ラボ

独自のLab Information Managing System(LIMS)でオペレーション

疾患パスウェイを考慮した遺伝子・SNP選択

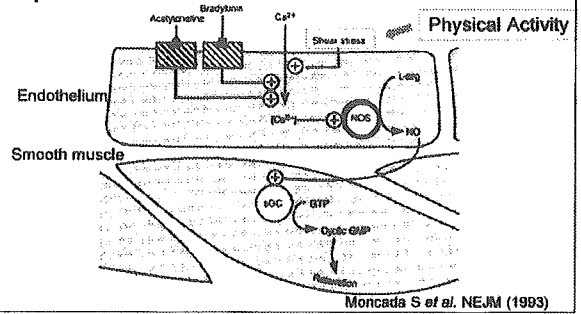
遺伝子 vs 生活環境因子

遺伝子多型が単独で疾患を起こすのではなく、生活環境因子の暴露が重要である。特定の遺伝子多型を持っていると、特定の生活環境因子に影響を受けやすくなる。

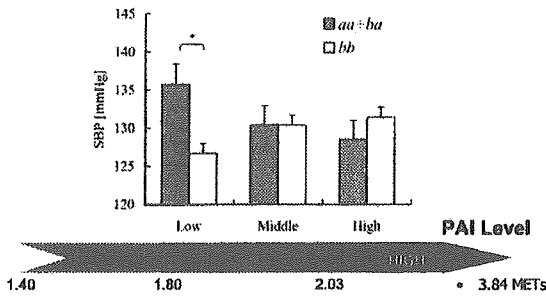
Polymorphisms require exposure to environmental factors to be effective –i.e., the proportion is attributable to interaction, not to the genetic trait itself.

In the absence of exposure, the genetic trait is mute. Marginal effects of common allelic variants may account for substantial proportion of population risk.

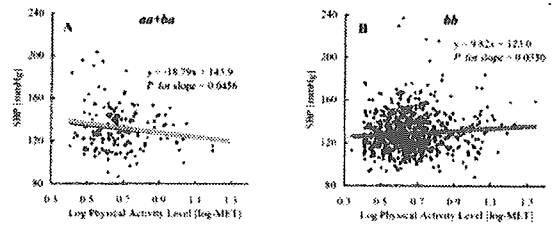
NOS3遺伝子多型と運動量と血圧の関連



NOS3遺伝子多型と運動量と血圧の関連



NOS3遺伝子多型によって運動による降圧効果が異なる



遺伝子-生活環境因子の相互作用の重要性

Metabolic syndrome: A typical polygenic disease

- Obesity, Dyslipidemia, DM, HT (Deadly Quartet)
- Insulin resistance is considered a major pathophysiology
- Involvement of chronic, systemic, low-grade inflammation
 - Increase in levels of CRP, TNF α , IL-6 etc.

IL-6 receptor Asp358Ala(T/G) SNP and T2DM/obesity

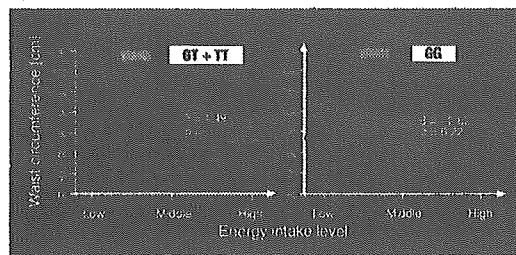
- This polymorphism has initially been shown to associate not with T2DM but with BMI in Pima Indians. (Wolford et al. 2003)
- Subsequently, this polymorphism was shown to associate with T2DM in Caucasian in Denmark (Hamid et al. 2004) and Utah. (Wang et al. 2005)
- In each study, the T allele (Asp) confers risk for T2DM and obesity.
- No association study has been reported for Asian population.

Abdominal obesity and IL-6R polymorphism in Japanese man

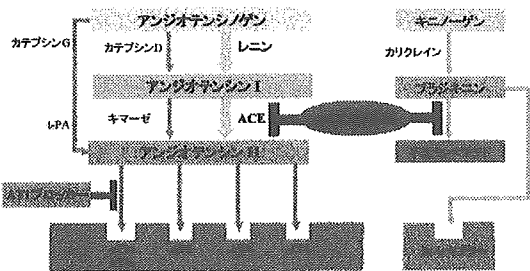
Parameter	IL-6R genotype group		P
	GG	GT+TT	
Age (yr)	46.7 ± 1.4	46.7 ± 1.4	0.99
Body mass index (BMI) (kg/m ²)	24.0 ± 0.4	23.2 ± 0.3	0.16
Waist circumference (cm)	84.0 ± 1.1	81.5 ± 1.1	0.04
Waist-hip ratio (WHR)	0.91 ± 0.01	0.90 ± 0.01	0.69
Waist circumference/body mass index (cm/m ²)	3.5 ± 0.02	3.5 ± 0.02	0.81
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97.7 ± 2.8	95.7 ± 2.9	0.54
Fasting plasma insulin (mIU/ml)	13.4 ± 2.0	12.9 ± 1.7	0.78
HbA1c (%)	5.2 ± 0.1	5.2 ± 0.1	0.97
Energy intake (kcal/day)	2063 ± 127	2024 ± 136	0.76
Smoking %	61.5	67.7	0.125
Drinking %	74.5	77.5	0.506

Energy intake was assessed by Food Frequency Questionnaire (FFQ)

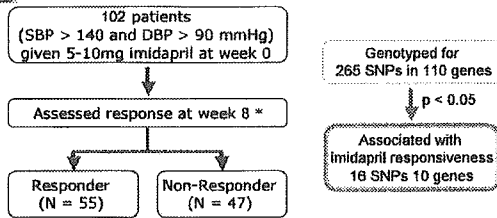
Interaction between IL-6R genotype and energy intake



レニンアンジオテンシン系とACE阻害剤

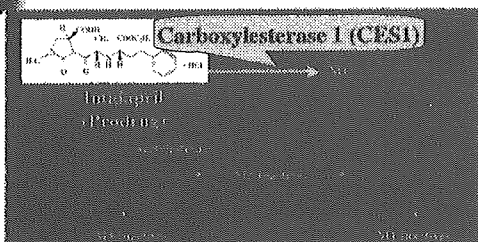


Imidapril responsiveness: Subjects and Protocol



*Evaluation criteria
 - SBP < 140 and DBP < 90
 or - SBP reduced \geq 20 mmHg & DBP reduced \geq 10 mmHg
 or - (SBP+DBP/2)/3 reduced \geq 13 mmHg

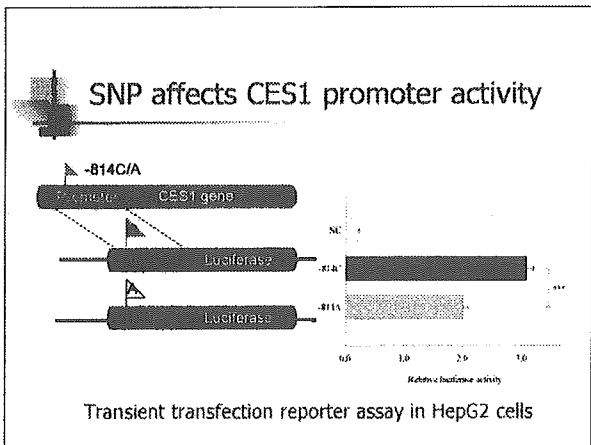
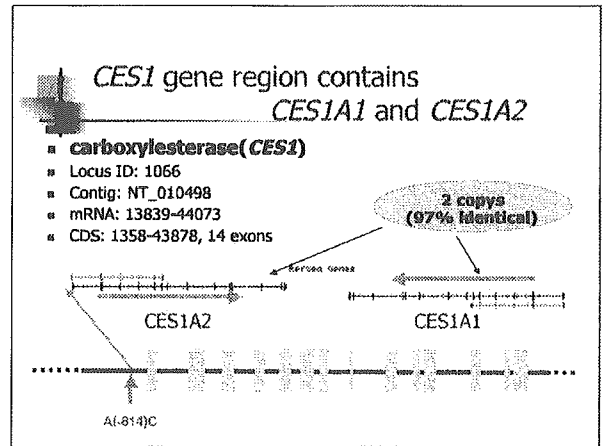
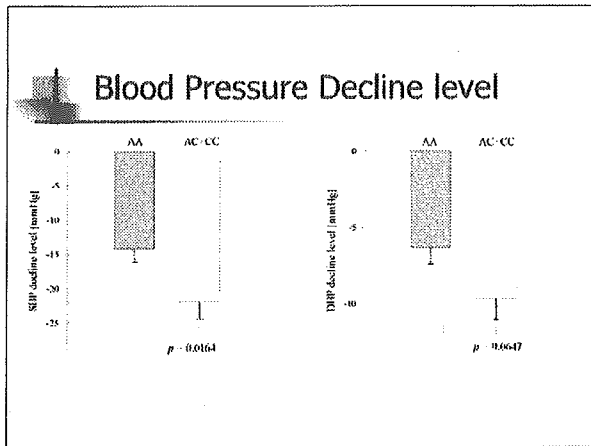
Responder/non-responder of an ACE inhibitor



(CES activity is mainly in the small intestine and liver, partially in the kidney)

Responders vs. Non-Responders

	Responder (N = 55)		Non-responder (N = 47)		p value
-B14 SNP					
A allele (N, %)	78	50.0%	78	50.0%	0.0426
C allele (N, %)	32	66.7%	16	33.3%	
ces1 genotype group					
AA (N, %)	29	46.0%	34	54.0%	0.0652
AC+CC (N, %)	26	66.7%	13	33.3%	
Age (yr)	59.6 ± 1.7		59.3 ± 1.7		0.8616
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 0.5		24.4 ± 0.4		0.9506
SBP (mmHg)	165.8 ± 2.2		163.3 ± 1.8		0.3734
DBP (mmHg)	94.5 ± 1.5		88.6 ± 1.8		0.0111

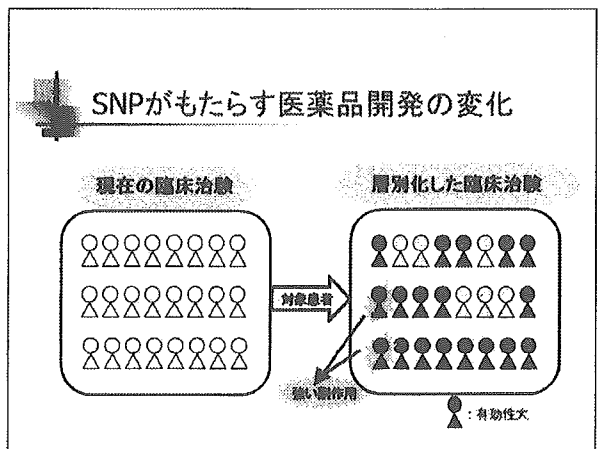
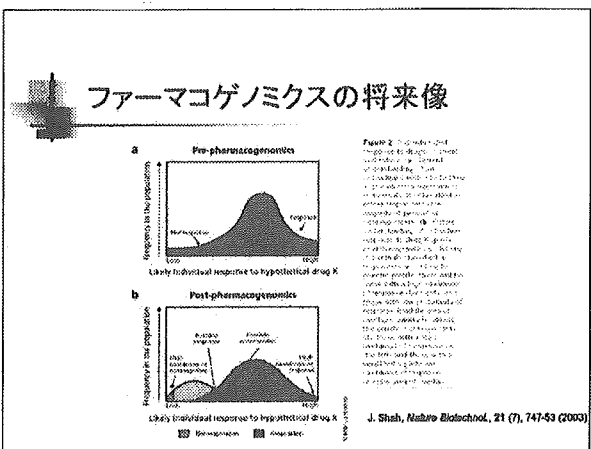


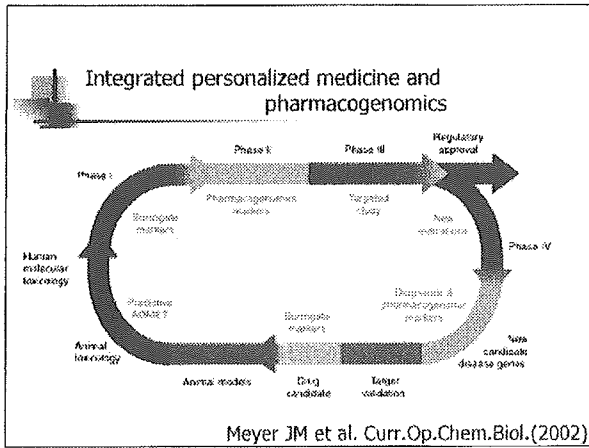
CES1 and ACE inhibitors

CES1 related ACE inhibitors
Imidapril, Enalapril, Trandolapril, Perindopril, etc

CES1 unrelated ACE inhibitors
Captopril, Lisinopril, etc

ACE阻害剤の選択でCES1遺伝子の多型を事前に明らかにすることは、降圧効果や臓器保護効果をより確実にするためのオーダーメイド医療になる可能性がある。

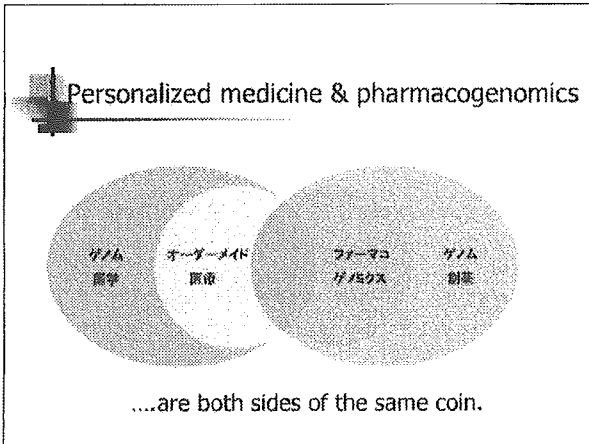




Changing doctor-patient relationship

A smart card that makes patients the owner of their own medical information.

Example: **Health Connection Card**



- ### 謝辞: 共同研究グループ
- ヒュービットジェノミクス(株)
 - 山形大学医学部
 - 第1、第2、第3内科学教室
 - 九州大学医学部
 - 第2内科 久山研究室
 - 慶応大学医学部
 - 公衆衛生学教室
 - 昭和大学医学部
 - 第3内科
 - NTT データ(株)

資料 2

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

ヒトゲノム研究事業の企画と評価に関する研究会議 議事録

日時：平成 18 年 1 月 13 日（金）16:00－18:00

場所：国立保健医療科学院 4 階 特別会議室

議題：

1. ヒトゲノム研究の現状と方向性

松村正明教授講演

2. 質疑応答、総合討論

出席者：

東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門（分子疫学）

村松正明教授（ヒュービットジェノミクス株式会社 兼務）

荒木淳吾氏（大学院生）

国立保健医療科学院

林 謙治次長（主任研究者）

遠藤弘良企画調整主幹（分担研究者）

水嶋春朔人材育成部長（分担研究者）

今井博久疫学部長（研究協力者）

1. ヒトゲノム研究の現状と方向性

○林次長

われわれの研究班は、日本のヒトゲノム研究が将来、どのようなフレームをたどっていくべきか、また文科省の科学研究費補助金（科研費）との差別化を検討し、方向性を設定しなければならない。しかし、われわれは、ゲノムについて詳しい知識はないので、今回、村松先生をお迎えし、教えていただくことにした。これが今回の研究会議の趣旨である。

○村松教授

本日は「ヒトゲノム研究の現状と方向性」という課題をいただいたので、わたしの考えていることを述べたい。また、途中でどんどん割り込んで、質問をしていただきたい。

2003 年 4 月、ヒトゲノムの解読が完了した。遺伝子のサイズは 30 億文字（G、A、T、C の 4 種類の DNA）で、遺伝子数は 2 万－3 万個あり、その半分の機能がわかっている。DNA 全体における遺伝子部分は 3%程度と非常に少なく、残りはジャンクではないかとみられている。ヒトゲノムの 30 億文字は、CD-ROM であれば 24 枚、DVD であれば 1 枚に収めることができる。また現在、smart card と呼ばれるカードがあり、この中に情報を保存する技術が進みつつある。将来、そのようなカード

に個人のデータを入れ、それを持って病院に行くような時代が来るかもしれない。

ヒトゲノムを解析してわかってきたのは、SNP (single nucleotide polymorphisms、一塩基多型) の存在である。SNP とは、遺伝子の塩基配列の 1 文字が異なっているものをいう。SNP は人口集団の中で少なくとも 1%以上認められる塩基の変異として定義され、ゲノムの中で数百から千塩基に 1 つの割合で見つかり、全ゲノムでは 300 万~1000 万カ所ある。ある SNP が A か B かのいずれかの DNA 文字をとるとすると、個人はホモ、ヘテロ、ホモ、つまり AA、AB、BB という遺伝子型になっている。SNP が約千塩基に 1 つということは、ヒトのゲノムの配列は 99.9%同じということである。また現在、SNP の中に疾患や薬剤感受性などに関連するマーカーがあるのではないかと考えられ、全領域的に研究が進められている。実際、SNP の中には、文字が変わっているだけでなく、遺伝子機能を変化させてしまうものも存在する。

2005 年 10 月、3 年がかりの計画であった国際 HapMap プロジェクトの phase 1 が終了した。日本では、東京大学医科学研究所の中村祐輔教授と理化学研究所が、その中心となった。国際 HapMap プロジェクトは、ナイジェリアの黒人、フランスなどの白人、アジアの代表として日本人と中国人の 4 民族集団を対象とした。その 269 サンプルでの 100 万以上の SNP について、どの場所にあるかを正確に同定した。これにより、SNP のパターンであるハプロタイプについての情報も得られている。この情報は、疾患関連遺伝子の解析に利用できる。また、進化の過程も見えてくるだろう。このように、非常に大きな成果が得られている。

国際 HapMap プロジェクトでは、前述のように 269×100 万で、約 2 億 7000 万の SNP を解析した。このように極めて多数の SNP を解析するために、DNA チップによって SNP タイピングをする技術が開発されている。現在、非常に高密度の DNA チップが開発されていて、50 万カ所の SNP を解析できるようなチップも市販されている。また、DNA チップは 1 枚が数万円であり、数千万円あれば 1000 人の SNP の解析ができることになる。

このように、ゲノム研究のインフラストラクチャーはそろってきている。しかし、どのような人々を対象とするか、その結果をどう解釈するかということに関しては、まだ非常にプリミティブな段階にある。

文部科学省によるバイオバンクジャパン (オーダーメイド医療実現化プロジェクト) が平成 15 年度から始まった。現在、悪性腫瘍 5 万 2000 人、糖尿病 4 万人といったように、約 30 万人の DNA および血清試料を集めるというプロジェクトが動いている。そのサンプルの収集数が 10 万人に達するなど、収集はうまくいっているようだ。しかし、どれくらいのメディカル・データであるかということについては、まだ明らかにはされていない。

SNP 研究の位置づけを創薬の観点からみると、次のようになる。創薬の場合、まず基礎研究があって、ターゲットを決め、ドラッグデザインをして、前臨床試験を行う。そして、臨床治験を実施し、上市をした後、上市後試験を行う。SNP の研究の 1 つの重要な分野は、病気と関わっている遺伝子を検討することである。これは、どちらかという創薬サイドの研究である。一方で、臨床治験、上市後試験、における SNP の研究もあり、これらは創薬の期間の短縮、コスト削減、成功率を上げるための道具として SNP を使うことになる

このような中で SNP も含めて 1 つのキーワードとなっているのが、バイオマーカーである。オーダーメイド医療、個の医療に必要なのが、バイオマーカーである。人が病気になったとき、どんな

コースをたどり、それぞれの時点でどのようなバイオマーカーが必要か。例えば、(1)疾患・罹患リスク、(2)スクリーニング、(3)診断・予後予測、(4)ファーマコゲノミクス、(5)モニタリング、といったバイオマーカーが必要である。それらの中で本当に SNP が寄与しそうなものは、1 つは発症のリスクを正確にみることに、もう 1 つは薬剤に対する反応性を予測することである。

これから、われわれの研究内容を紹介したい。

ゲノム研究と疫学研究は非常に相性がよいと考えられる。われわれは、疫学研究にゲノムの情報をできるだけ取り入れたい。

テーラーメイド医療、テーラーメイド予防のようなレベルに行くには、どうしても、正確な環境因子や臨床データが必要である。それらのデータを得るためのシステムを作り上げることが、一番大切である。また、このような領域で展開するゲノム疫学が必要なのである。

そのための方法の 1 つとして、地域コホートで追跡調査をすることが大切である。これまでの研究、例えばバイオバンクジャパンにおいても、ケースコントロールスタディであり、有病率の違いだけをみている。やはり、クロスセクションで切って、時系列にみて、生活環境因子とともに疾患の発症をみていくような取り組みが必要になってきている。

ゲノム疫学のモデルケースとなるようなものも出てきている。その 1 つは九州大学久山研究、もう 1 つは山形大学地域研究である。九州大学久山研究については、剖検も含めて 40 年くらい前から膨大なデータがある。対象となっている久山町は、この 40 年間で人口がほとんど増えていない。疫学としては、パラダイスのような地域である。また、そこの住民に対して、ゲノム疫学研究が始まっている。

ここで大切なのはセキュリティーポリシー、倫理的な問題をクリアすることである。そのため、「久山行動規範」（久山町における生活習慣病のゲノム疫学研究 生命倫理および情報セキュリティーに関する行動規範）を作成し、九州大学大学院医学研究院長に承認していただいた。また、参加していただいた住民の方々になるべく早く情報をフィードバックするため、「ひさやま元気予報」という名称の健康リスク管理システムを NTT データと協同でつくった。これは、個々の住民の臨床データを入れておき、過去 20 年間のデータを踏まえて、何年が経過するとこの病気のリスクは何%という確率が出るようになっている。例えば「週に 5 合以上の飲酒習慣のある人の 5 年後までの糖尿病リスクは 25%です」というようにリスク確率が出る。また、その改善のためのアドバイスも出るので、それらをプリントして渡す。このシステムには、まだ遺伝子の情報は入っていない。しかし、そこに遺伝子を解析した情報を入れれば、より正確な情報をフィードバックできることが期待できる。

○水嶋部長

このシステムの中で、一般住民に遺伝子のことが理解されているのか。また、遺伝子情報がどのように伝えられているのか。

○村松教授

3500 人の住民 1 人 1 人から書面でインフォームド・コンセントをとっている。また現在の倫理指針に則り、原則として、遺伝子情報は住民に返さないことにしている。ただし、次の段階では、遺

伝子を解析し、疾患のリスクのようなものを出したうえで、生活習慣が本当に変わるのかといった検討をしていく必要がある。

高齢者が多いので、遺伝子についてすべての住民によく理解してもらうことについては、むずかしい側面がある。また、例えば 25%のリスクであるということ自体、理解するのはむずかしいと思う。

○今井部長

遺伝子情報については、例えば、あなたは遺伝子が A 型で、これは血圧が高くなりやすいタイプですよ、といったような説明をしているのか。

○村松教授

まだその段階には至っていない。今後その方向に進めたいと考えている。ただし現状では、倫理的なことも含めて、解決していない問題がある。すなわち、住民に対して遺伝子情報を伝えるときには、遺伝カウンセラーが必要になる。また、それぞれの医師において伝える内容が異なるのでは困る。まだ、それらの問題については、まだ手つかずである。

もう 1 つ、われわれが取り組んでいるのが、山形大学地域研究である。これは、生活習慣病を遺伝子で解明することが目的で、ヒュービットジェノミクスというベンチャー企業もかかわっている。また、山形大学だけでなく市町村を含めた研究協力体制を敷いている。いくつかの疾患については、全県レベルの調査研究、あるいは介入研究のようなことを行う。

そこでの SNP 解析ラボでは、採取してきたサンプルはすべて 2 次元のバーコードシステムで管理している。具体的には、健康診断で採取した DNA、医療データなどは、山形大学の中にある個人情報管理室で管理し、それぞれに ID 番号を付けている。現在、約 2 万のサンプルが集まっていて、SNP 解析ラボでタイピングをする。

○今井部長

その解析にはチップを使っているのか。

○村松教授

われわれは現在、チップではなく、TaqMan というタイピング法を用いている。チップよりも TaqMan の方が SNP 選択の自由度が高いのでこれを用いている。即ちチップの場合でも、すぐには原因の SNP まで到達できず、もう一度、周辺の SNP を精査しなければならないのである。

最近では遺伝子についての知識が蓄積してきたため、細胞の中での遺伝子のパスウェイ、つまり 1 つ 1 つの遺伝子の配線図のようなものが描けるようになってきた。これによって、最終的に SNP の組み合わせがどのようになったときに疾患が起こりやすいのか、検討する。

現在、SNP についての研究の多くは、1 つの SNP を取り上げて、病気になるリスク、オッズ比を調べる、といったものである。仮にオッズ比が 2 倍になれば、公衆衛生的にはインパクトがあるかもしれない。しかし、そのデータを個人に返すとき、「あなたは 2 倍、病気になりやすい」といっても、本人がその意味を理解するのはむずかしい。また、おそらく、疾患には複数の遺伝子がか

かわっているだろう。このような多因子疾患を解析するのに、前述のような遺伝子のパスウェイ、配線図を使うのである。

これまで遺伝子のことについて述べてきたが、実際には生活環境因子が大切である。すなわち、遺伝子多型は単独で疾患を起こすことはなく、生活環境因子の曝露が重要である。しかし、ある特定の遺伝子多型を持っていると、特定の生活環境因子の影響を受けやすくなる。つまり、これからは、遺伝子と生活環境因子の相互作用をみていくことが、非常に大切になる。現在の研究は、遺伝子だけをみていて、生活環境因子の影響をあまり考えていない。

われわれの教室ではいくつかの遺伝子と生活環境因子の相互作用について研究しており、それについて少し紹介したい。

NO（一酸化窒素）は収縮した血管を弛緩させる作用があるが、そのNOの合成酵素の1つがNOS3である。また、NOS3遺伝子多型と血圧との関係について、すでに海外から何度も報告がなされている。われわれは、NOS3遺伝子多型と運動量と血圧の関係について検討した。遺伝子多型（ジェノタイプ）をaa+ba、bbに分類し、日常において運動をする人、あまりしない人については、METs単位でLow、Middle、Highの3群に分けた。その結果、aa+baにおいては、中等度（Middle）以上に運動する人と比べて、運動をしない（Low）人たちは血圧が有意に高い。bbにおいては、運動量で分けた3群間で血圧に有意差はなかった。

ここで遺伝子型と運動量との交互作用が考えられる。すなわちaa+baでは、運動すればするほど血圧が低下する傾向がみられた。一方、bbでは、運動をしても血圧はあまり低下しない。

それらの成績を踏まえて、将来的に高血圧治療では、まず遺伝子タイプを検査する。そして、この遺伝子多型であればどしどし運動しなさい、と指導する。別の遺伝子多型であれば「運動をするな」とはいえないので、場合によっては早めに降圧薬による治療を始める。このような形で、NOS3遺伝子多型が応用できるかもしれない。

2つ目の例は、メタボリックシンドロームについてである。これは、典型的な多因子疾患である。昨年、日本内科学会および関連学会によって、メタボリックシンドロームの診断クライテリアが決められた。それによると、まず、ウエスト周囲径を計測し、男性で85cm以上、女性で90cm以上の場合、次のステップとして血圧、血糖、トリグリセライド、HDLコレステロールなどを計測する。

そこではインスリン抵抗性が非常に大切で、これにはIL-6 receptorが関連する。すでに、Pimaインディアンやデンマークの白人においてIL-6 receptorの多型が2型糖尿病あるいはBMIと関係している、という報告がなされている。しかし、日本人を含むアジア人についての調査報告がなかったので、われわれがそれに取り組んだ。ジェノタイプをGT+TT、GGに分けて検討すると、GT+TTの群では、摂取エネルギーが多いほど、つまり食べれば食べるほど、ウエスト周囲径が大きくなる。一方、GGの群では、いくら食べてもウエスト周囲径に変化はない。以上の成績より、1つの遺伝子の系とエネルギーの摂取量が相互作用している、ということがわかった。

○水嶋部長

アジア人もアメリカなどに移住すると太りやすくなるとか、飢餓遺伝子があるのではないかと、いわれている。今回のIL-6 receptorの多型は、飢餓遺伝子の候補なのか。

○村松教授

おそらく、候補に入と思う。

○今井部長

介入という観点から興味深いのは、GT+TTの人では食事指導が有効で、GGの人ではあまり有効でないということだ。現状ではそれがよくわからないので、一緒にして食事指導を行っている。SNPがわかってくれば、効果的な介入指導ができるのか。

○村松教授

いくつか慎重なステップを踏まなければならないが、おそらく、方向としてはそうであろう。

最後に、薬剤に関することを述べたい。薬剤の投与は明らかな曝露であり、それに対する反応は把握しやすい。例えば高血圧に対して用いる ACE 阻害薬は、アンジオテンシン I あるいはアンジオテンシン II の変換を阻害することで、血管の収縮を阻害し、血圧を低下させる。この ACE 阻害薬の 1 つであるイミダプリルに対する反応性、つまり、どのような人が効いて、どのような人が効かないか、検討した。方法は、イミダプリルを 8 週間投与し、responder、non-responder に分けた。ここでは薬剤代謝酵素を中心とした 110 の遺伝子における 265 の SNP について検討し、10 の遺伝子における 16 の SNP がイミダプリルとの反応に関係がある、ということがわかった。

ここでわれわれが注目したのが、Carboxylesterase 1 (CES1) という薬剤代謝酵素である。これは、イミダプリルを活性化させる酵素である。この酵素活性が高いと、イミダプリルがより効果を示すと考えられる。

その responder、non-responder のデータを検討すると、C allele という SNP を持っている人では、それを持っていない人よりも、イミダプリルによる血圧低下の程度が高い傾向があることがわかった。

また、CES1 遺伝子のジェノタイプとして AC+CC、AA に分けると、AC+CC の群においてイミダプリルによる血圧低下の程度が大きい。つまり、イミダプリルが活性化され、血圧を下げている。

このように、CES1 遺伝子の多型を事前に明らかにすることは、降圧効果や臓器保護効果をより確実にするためのオーダーメイド医療になる可能性がある。

ファーマコゲノミクスの将来像として、薬剤に反応する人、しない人、つまり responder と non-responder を分けたうえで、non-responder を外すようにすれば、必要ない人に薬剤を出さなくてすむことになる。これは、薬剤費の節約にもつながるのではないか。

SNP がもたらす医薬品開発の変化として、臨床治験の段階で遺伝子を検討することが考えられる。例えば、強い副作用が出た人たち、あるいは非常によく効いた人たちでは、どのような SNP がマーカーとなるのか検討する。そうすることによって、効率的で安全性の高い薬剤を開発することができるのではないか。

また、それにより、個の医療とファーマコゲノミクスが 1 つのサイクルに入ってくる。例えば、ある薬剤のターゲットができて、phase 1 に入り、ファーマコゲノミクスのパラメーターができて、その薬剤が実際に投与されるようになると、当然、効かない人も出てくる。そこで、新たにインジケーターを探し、その人たちに対してまったく新しい薬剤を開発する、という考え方ができる。