

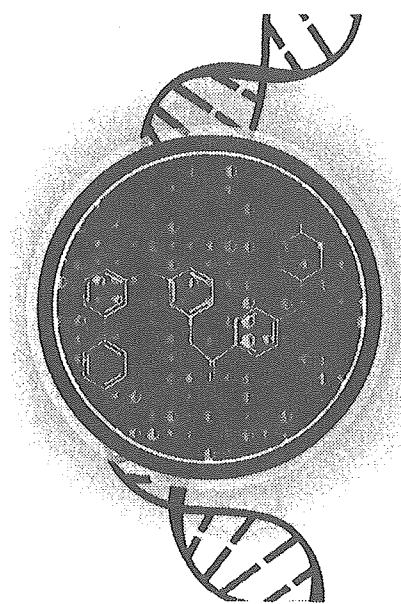
**Grand Challenge II-2** Develop strategies to identify gene variants that contribute to good health and resistance to disease

Most human genetic research has traditionally focused on identifying genes that predispose to illness. A relatively unexplored, but important, area of research focuses on the role of genetic factors in maintaining good health. Genomics will facilitate further understanding of this aspect of human biology and allow the identification of gene variants that are important for the maintenance of health, particularly in the presence of known environmental risk factors. One useful research resource would be a 'healthy cohort', a large epidemiologically robust group of individuals (Box 1) with unusually good health, who could be compared with cohorts of individuals with diseases and who could also be intensively studied to reveal alleles protective for conditions such as diabetes, cancer, heart disease and Alzheimer's disease. Another promising approach would be rigorous examination of genetic variants in individuals at high risk for specific diseases who do not develop them, such as sedentary, obese smokers without heart disease or individuals with *HNPCC* mutations who do not develop colon cancer.

**Grand Challenge II-3** Develop genome-based approaches to prediction of disease susceptibility and drug response, early detection of illness, and molecular taxonomy of disease states

The discovery of variants that affect risk for disease could potentially be used in individualized preventive medicine — including diet, exercise, lifestyle and pharmaceutical intervention — to maximize the likelihood of staying well. For example, the discovery of variants that correlate with successful outcomes of drug therapy, or with unfortunate side effects, could potentially be rapidly translated into clinical practice. Turning this vision into reality will require the following: (1) unbiased determination of the risk associated with a particular gene variant, often overestimated in initial studies<sup>31</sup>; (2) technological advances to reduce the cost of genotyping (Box 2; see 'Quantum leaps', below); (3) research on whether this kind of personalized genomic information will actually alter health behaviours (see Grand Challenge II-5); (4) oversight of the implementation of genetic tests to ensure that only those with demonstrated clinical validity are applied outside of the research setting (Box 5); and (5) education of healthcare professionals and the public to be well-informed participants in this new form of preventive medicine (Box 6).

The time is right for a focused effort to understand, and potentially to reclassify, all human illnesses on the basis of detailed molecular characterization. Systematic analyses of somatic mutations, epigenetic modifica-



tions, gene expression, protein expression and protein modification should allow the definition of a new molecular taxonomy of illness, which would replace our present, largely empirical, classification schemes and advance both disease prevention and treatment. The reclassification of neuromuscular diseases<sup>32</sup> and certain types of cancer<sup>33</sup> provides striking initial examples, but many more such applications are possible.

Such a molecular taxonomy would be the basis for the development of better methods for the early detection of disease, which often allows more effective and less costly treatments. Genomics and other large-scale approaches to biology offer the potential for

developing new tools to detect many diseases earlier than is currently feasible. Such 'sentinel' methods might include analysis of gene expression in circulating leukocytes, proteomic analysis of body fluids, and advanced molecular analysis of tissue biopsies. An example would be the analysis of gene expression in peripheral blood leukocytes to predict drug response. A focused effort to use a genomic approach to characterize serum proteins exhaustively in health and disease might also be highly rewarding.

**Grand Challenge II-4** Use new understanding of genes and pathways to develop powerful new therapeutic approaches to disease

Pharmaceuticals on the market target fewer than 500 human gene products<sup>34</sup>. Even though not all of the 30,000 or so human protein-coding genes<sup>7</sup> will have products targetable for drug development, this suggests that there is an enormous untapped pool of human gene-based targets for therapeutic intervention. In addition, the new understanding of biological pathways provided by genomics (see Grand Challenge I-2) should contribute even more fundamentally to therapeutic design.

The information needed to determine the therapeutic potential of a gene generally overlaps heavily with the information that reveals its function. The success of imatinib mesylate (Gleevec), an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase, in treating chronic myelogenous leukaemia relied on a detailed molecular understanding of the disease's genetic cause<sup>35</sup>. This example offers promise that therapies based on genomic informa-

**BOX 6 Education**

Marked health improvements from integrating genomics into individual and public health care depend on the effective education of health

professionals and the public about the interplay of genetic and environmental factors in health and disease. Health professionals must be knowledgeable about genomics to use the outcomes of genomics research effectively. The public must be knowledgeable to make informed decisions about participation in genomics research and to incorporate the findings of such research into their own health care. Both groups must be knowledgeable to engage profitably in discussion and decision-making about the societal implications of genomics.

Promising models for genomics and genetics education exist (see, for example, [www.nchpeg.org](http://www.nchpeg.org)), but they must be expanded and new models developed. We have entered a unique 'educable era' regarding genomics; health professionals and the public are increasingly interested in learning about genomics, but its widespread application to health is still several

years away. For genomics-based health care to be maximally effective once it is widely feasible, and for members of society to make the best decisions about the uses of genomics, we must take advantage now of this unique opportunity to increase understanding. Some examples are:

- ◆ Health professionals vary, both individually and by discipline, in the amount and type of genomics education that they require. So multiple models of effective genomics-related education are needed.
- ◆ Print, web and video educational products that the public can consume when actively seeking genomic information should be created and made easily available.
- ◆ The media are crucial sources of information about genomics and its societal implications. Initiatives to provide the media with greater understanding of genomics are needed.
- ◆ High-school students will be both the users of genomic information and the genomics researchers of the future. Especially as they educate all sectors of society, high-school educators need information and materials about genomics and its implications for society, to use in their classrooms.

## feature

tion will be particularly effective. Grand Challenge I-1 describes the 'functionation' of the genome, which will increasingly be the critical first step in the development of new therapeutics. But stimulating basic scientists to approach biomedical problems with a genomic attitude is not enough. A therapeutic mindset, lacking in much of academic biomedical research and training, must be explicitly encouraged, and tools developed and provided for its implementation.

A particularly promising example of the gene-based approach to therapeutics is the application of 'chemical genomics'<sup>25</sup>. This strategy uses libraries of small molecules (natural compounds, aptamers or the products of combinatorial chemistry) and high-throughput screening to advance understanding of biological pathways and to identify compounds that act as positive or negative regulators of individual gene products, pathways or cellular phenotypes. Although the pharmaceutical industry applies this approach widely as the first step in drug development, few academic investigators have access to this methodology or are familiar with its use.

Providing such access more broadly, through one or more centralized facilities, could lead to the discovery of a host of useful probes for biological pathways that would serve as new reagents for basic research and/or starting points for the development of new therapeutic agents (the 'hits' from such library screens will generally require medicinal chemistry modifications to yield therapeutically usable compounds).

Also needed are new, more powerful technologies for generating deep molecular libraries, especially ones tagged to allow the ready determination of precise molecular targets. A centralized database of screening results should lead to further important biological insights. Generating molecular probes for exploring the basic biology of health and disease in academic laboratories would not supplant the major role of biopharmaceutical companies in drug development, but could contribute to the start of the drug development pipeline. The private sector would doubtless find many of these molecular probes of interest for further exploration through optimization by medicinal chemistry, target validation, lead compound identification, toxicological studies and, ultimately, clinical trials.

Academic pursuit of this first step in drug development could be particularly valuable for the many rare mendelian diseases, in which often the gene defect is known but the small market size limits the private sector's motivation to shoulder the expense of effective pharmaceutical development. Such translational research in academic laboratories, combined with incentives such as the US Orphan Drug Act, could profoundly increase the availability of effective treat-



ments for rare genetic diseases in the next decade. Further, the development of therapeutic approaches to single-gene disorders might provide valuable insights into applying genomics to reveal the biology of more common disorders and developing more effective treatments for them (in the way that, for example, the search for compounds that target the presenilins has led to general therapeutic strategies for late-onset Alzheimer's disease<sup>36</sup>).

**Grand Challenge II-5** Investigate how genetic risk information is conveyed in clinical settings, how that information influences health strategies and behaviours, and how these affect health outcomes and costs

Understanding how genetic factors affect health is often cited as a major goal of genomics, on the assumption that applying such understanding in the clinical setting will improve health. But this assumption actually rests on relatively few examples and data, and more research is needed to provide sufficient guidance about how to use genomic information optimally for improving individual or public health.

Theoretically, the steps by which genetic risk information would lead to improved health are: (1) an individual obtains genome-based information about his/her own health risks; (2) the individual uses this information to develop an individualized

**T**he non-coding part of the human genome is functionally important, yet little is known about it.

prevention or treatment plan; (3) the individual implements that plan; (4) this leads to improved health; and (5) healthcare costs are reduced. Scrutiny of these assumptions is needed, both to test them and to determine how each step could best be accomplished in different clinical settings.

Research is also required that critically evaluates new genetic tests and interventions in terms of parameters such as benefits, access and cost. Such research should be interdisciplinary and use the tools and expertise of many fields, including genomics, health education, health behaviour research, health outcomes research, healthcare delivery analysis, and healthcare economics. Some of these fields have historically paid little attention to genomics, but high-quality research of this sort could provide important guidance in clinical decision-making — as the work of several disciplines has already been helpful in caring for people with an increased risk of colon cancer as a result of mutations in *FAP* or *HNPCC*<sup>37</sup>.

**Grand Challenge II-6** Develop genome-based tools that improve the health of all  
Disparities in health status constitute a significant global issue, but can genome-based approaches to health and disease help to reduce this problem? Social and other environmental factors are major contributors to health disparities; indeed, some would question whether heritable factors have any significant role. But population differences in allele frequencies for some disease-associated variants could be a contributing factor to certain disparities in health status, so incorporating this information into preventive and/or public-health strategies would be beneficial. Research is needed to understand the relationship between genomics and health disparities by rigorously evaluating the diverse contributions of socioeconomic status, culture, discrimination, health behaviours, diet, environmental exposures and genetics.

It is also important to explore applications of genomics in the improvement of health in the developing world ([www3.who.int/whosis/genomics/genomics\\_report.cfm](http://www3.who.int/whosis/genomics/genomics_report.cfm)), where both human and non-human genomics will play significant roles. If we take malaria as an example, a better understanding of human genetic factors that influence susceptibility and response to the disease, and to the drugs used to treat it, could have a significant global impact. So too could a better understanding of the malarial parasite itself and of its mosquito vector, which the recently reported genome sequences<sup>38,39</sup> should provide. It will be necessary to determine the appropriate roles of governmental and non-governmental organizations, academic institutions, industry and individuals to ensure that genomics produces clinical benefits for resource-poor nations, and is used to produce robust local research expertise.

To ensure that genomics research benefits all, it will be critical to examine how genomics-based health care is accessed and used. What are the barriers to equitable access, and how can they be removed? This is relevant not only in resource-poor nations, but also in wealthier countries where segments of society, such as indigenous populations, the uninsured, or rural and inner city communities, have traditionally not received adequate health care.

### III Genomics to society

#### Promoting the use of genomics to maximize benefits and minimize harms

Genomics has been at the forefront of giving serious attention, through scholarly research and policy discussions, to the impact of science and technology on society. Although the major benefits to be realized from genomics are in the area of health, as described above, genomics can also contribute to other aspects of society. Just as the HGP and related developments have spawned new areas of research in basic biology and in health, they have also created opportunities for research on social issues, even to the extent of understanding more fully how we define ourselves and each other.

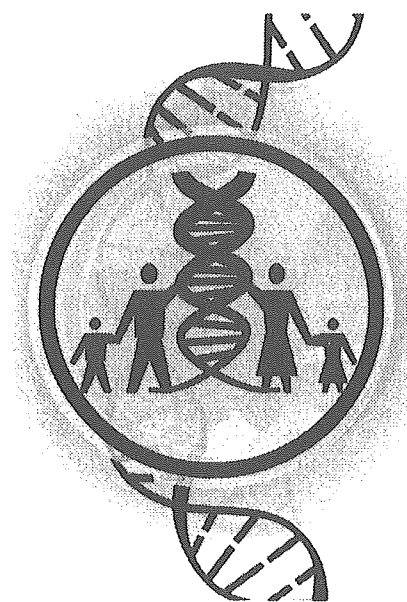
In the next few years, society must not only continue to grapple with numerous questions raised by genomics, but must also formulate and implement policies to address many of them. Unless research provides reliable data and rigorous approaches on which to base such decisions, those policies will be ill-informed and could potentially compromise us all. To be successful, this research must encompass both 'basic' investigations that develop conceptual tools and shared vocabularies, and more 'applied', 'translational' projects that use these tools to explore and define appropriate public-policy options that incorporate diverse points of view.

As it has in the past, such research will continue to have important ramifications for all three major themes of the vision presented here. We now address research that focuses on society itself, more than on biology or health. Such efforts should enable the research community to:

- ◆ Analyse the impact of genomics on concepts of race, ethnicity, kinship, individual and group identity, health, disease and 'normality' for traits and behaviours.
- ◆ Define policy options, and their potential consequences, for the use of genomic information and for the ethical boundaries around genomics research.

#### Grand Challenge III-1 Develop policy options for the uses of genomics in medical and non-medical settings

Surveys have repeatedly shown that the public is highly interested in the concept that personal genetic information might



guide them to better health, but is deeply concerned about potential misuses of that information (see [www.publicagenda.org/issues/pcc\\_detail.cfm?issue\\_type=medical\\_research&list=7](http://www.publicagenda.org/issues/pcc_detail.cfm?issue_type=medical_research&list=7)). Topping the list of concerns is the potential for discrimination in health insurance and employment. A significant amount of research on this issue has been done<sup>40</sup>, policy options have been published<sup>41-43</sup>, and many US states have now passed anti-discrimination legislation (see [www.genome.gov/Pages/PolicyEthics/Leg/StateIns](http://www.genome.gov/Pages/PolicyEthics/Leg/StateIns) and [www.genome.gov/Pages/PolicyEthics/Leg/StateEmploy](http://www.genome.gov/Pages/PolicyEthics/Leg/StateEmploy)). The US Equal Employment Opportunity Commission has ruled that the Americans with Disabilities Act should apply to discrimination based on predictive genetic information<sup>44</sup>, but the legal status of that construct remains in some doubt. Although an executive order protects US government employees against genetic discrimination, this does not apply to other workers. Thus, many observers have concluded that effective federal legislation is needed, and the US Congress is currently considering such a law.

Making certain that genetic tests offered to the public have established clinical validity and usefulness must be a priority for future research and policy making. In the United States, the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing extensively reviewed this area and concluded that further oversight is needed, asking the Food and Drug Administration

It should be possible to understand the difference between a 'bag of molecules' and a biological system.

to review new predictive genetic tests prior to marketing ([www4.od.nih.gov/oba/sacgt/reports/oversight\\_report.pdf](http://www4.od.nih.gov/oba/sacgt/reports/oversight_report.pdf)). That recommendation has not yet been acted on; meanwhile, numerous websites offering unvalidated genetic tests directly to the public, often combined with the sale of 'nutraceuticals' and other products of highly questionable value, are proliferating.

Many issues currently swirl around the proper conduct of genetic research involving human subjects, and further work is needed to achieve a satisfactory balance between the protection of research participants from harm and the ability to conduct clinical research that benefits society as a whole. Much effort has gone into developing appropriate guidelines for the use of stored tissue specimens ([www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf](http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/hbm.pdf)), for community consultation when conducting genetic research with identifiable populations ([www.nigms.nih.gov/news/reports/community\\_consultation.html#exec](http://www.nigms.nih.gov/news/reports/community_consultation.html#exec)), and for the consent of non-examined family members when conducting pedigree research ([www.nih.gov/signs/bioethics/nih\\_third\\_party\\_rec.html](http://www.nih.gov/signs/bioethics/nih_third_party_rec.html)), but confusion still remains for many investigators and institutional review boards.

The use of genomic information is not limited to the arenas of biology and of health, and further research and development of policy options is also needed for the many other applications of such information. The array of additional users is likely to include the life, disability and long-term care insurance industries, the legal system, the military, educational institutions and adoption agencies. Although some of the research informing the medical uses of genomics will be useful in broader settings, dedicated research outside the healthcare sphere is needed to explore the public values that apply to uses of genomics other than for health care and their relationship to specific contextual applications. For example, should genetic information on predisposition to hyperactivity be available in the future to school officials? Or should genetic information about behavioural traits be admissible in criminal or civil proceedings? Genomics also provides greater opportunity to understand ancestral origins of populations and individuals, which raises issues such as whether genetic information should be used for defining membership in a minority group.

Because uses of genomics outside the healthcare setting will involve a significantly broader community of stakeholders, both research and policy development in this area must involve individuals and organizations besides those involved in the medical applications of genomics. But many of the same perspectives essential to research and policy development for the medical uses of genomics are also essential. Both the potential users of non-medical applications of genomics and the

## feature

public need education to understand better the nature and limits of genomic information (Box 6) and to grasp the ethical, legal and social implications of its uses outside health care (Box 5).

### **Grand Challenge III-2** Understand the relationships between genomics, race and ethnicity, and the consequences of uncovering these relationships

Race is a largely non-biological concept confounded by misunderstanding and a long history of prejudice. The relationship of genomics to the concepts of race and ethnicity has to be considered within complex historical and social contexts.

Most variation in the genome is shared between all populations, but certain alleles are more frequent in some populations than in others, largely as a result of history and geography. Use of genetic data to define racial groups, or of racial categories to classify biological traits, is prone to misinterpretation. To minimize such misinterpretation, the biological and sociocultural factors that interrelate genetics with constructs of race and ethnicity need to be better understood and communicated within the next few years.

This will require research on how different individuals and cultures conceive of race, ethnicity, group identity and self-identity, and what role they believe genes or other biological factors have. It will also require a critical examination of how the scientific community understands and uses these concepts in designing research and presenting findings, and of how the media report these. Also necessary is widespread education about the biological meaning and limitations of research findings in this area (Box 6), and the formulation and adoption of public-policy options that protect against genomics-based discrimination or maltreatment (see Grand Challenge III-1).

### **Grand Challenge III-3** Understand the consequences of uncovering the genomic contributions to human traits and behaviours

Genes influence not only health and disease, but also human traits and behaviours. Science is only beginning to unravel the complicated pathways that underlie such attributes as handedness, cognition, diurnal rhythms and various behavioural characteristics. Too often, research in behavioural genetics, such as that regarding sexual orientation or intelligence, has been poorly designed and its findings have been communicated in a way that oversimplifies and overstates the role of genetic factors. This has caused serious problems for those who have been stigmatized by the suggestion that alleles associated with what some people perceive as 'negative' physiological or behavioural traits are more frequent in certain populations. Given this history and the real potential for recurrence,



it is particularly important to gather sufficient scientifically valid information about genetic and environmental factors to provide a sound understanding of the contributions and interactions between genes and environment in these complex phenotypes.

It is also important that there be robust research to investigate the implications, for both individuals and society, of uncovering any genomic contributions that there may be to traits and behaviours. The field of genomics has a responsibility to consider the social implications of research into the genetic contributions to traits and behaviours, perhaps an even greater responsibility than in other areas where there is less of a history of misunderstanding and stigmatization. Decisions about research in this area are often best made with input from a diverse group of individuals and organizations.

### **Grand Challenge III-4** Assess how to define the ethical boundaries for uses of genomics

Genetics and genomics can contribute understanding to many areas of biology, health and life. Some of these human applications are controversial, with some members of the public questioning the propriety of their scientific exploration. Although freedom of scientific inquiry has been a cardinal feature of human progress, it is not unbounded. It is important for society to define the appropriate and inappropriate uses of genomics. Conversations

**T**he time is right to develop and apply large-scale genomic strategies to improve human health.

between diverse parties based on an accurate and detailed understanding of the relevant science and ethical, legal and social factors will promote the formulation and implementation of effective policies. For instance, in reproductive genetic testing, it is crucial to include perspectives from the disability community. Research should explore how different individuals, cultures and religious traditions view the ethical boundaries for the uses of genomics — for instance, which sets of values determine attitudes towards the appropriateness of applying genomics to such areas as reproductive genetic testing, 'genetic enhancement' and germline gene transfer.

### **Implementation: the NHGRI's role**

The vision for the future of genomics presented here is broad and deep, and its realization will require the efforts of many. Continuation of the extensive collaboration between scientists and between funding sources that characterized the HGP will be essential. Although the NHGRI intends to participate in all the research areas discussed here, it will need to focus its efforts to use its finite resources as effectively as possible. Thus, it will take a major role in some areas, actively collaborate in others, and have only a supporting role in yet others. The NHGRI's priorities and areas of emphasis will also evolve as milestones are met and new opportunities arise.

The approach that has characterized genomics and led to the success of the HGP — an initial focus on technology development and feasibility studies, followed by pilot efforts to learn how to apply new strategies and technologies efficiently on a larger scale, and then implementation of full-scale production efforts — will continue to be at the heart of the NHGRI's priority-setting process. The following are areas of high interest, not listed in priority order.

**Large-scale production of genomic data sets** The NHGRI will continue to support genomic sequencing, focusing on the genomes of mammals, vertebrates, chordates and invertebrates; other funders will support the determination of additional genome sequences from microbes and plants. With current technology, the NHGRI could support the determination of as much as 45–60 gigabases of genomic DNA sequence, or the equivalent of 15–20 human genomes, over the next five years. But as the cost of sequencing continues to decrease, the cost/benefit ratio of sequence generation will improve, so that the actual amount of sequencing done will be greatly affected by the development of improved sequencing technology.

The decisions about which genomes to sequence next will be based on the results of comparative analyses that reveal the ability of genomic sequences from unexplored phylogenetic positions to inform the interpreta-



tion of the human sequence and to provide other insights. Finally, the degree to which any new genomic sequence is completed — finished, taken to an advanced draft stage or lightly sampled — will be determined by the use for which the sequence is generated. And, of course, the NHGRI's sequencing programme will maintain close contact with, and take account of the plans and output of, other sequencing programmes, as has happened throughout the HGP.

A second data set ready for production-level effort is the human haplotype map (HapMap). This project, a collaboration between the NHGRI, many other NIH institutes, and four international partners, is scheduled for completion within three years. The outcome of the International HapMap Project will significantly shape the future direction of the NHGRI's research efforts in the area of genetic variation.

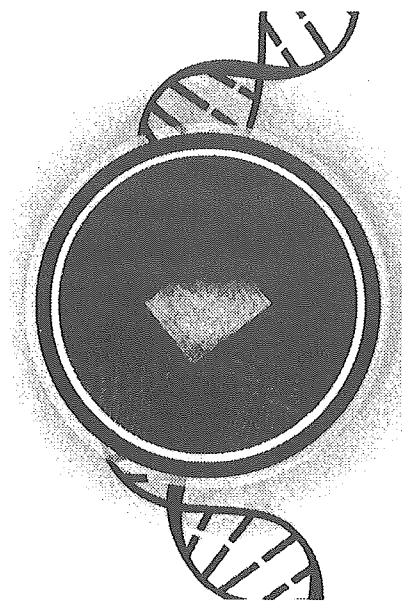
**Pilot-scale efforts** The NHGRI has initiated the ENCODE Project to begin the development of the human genome 'parts list'. The first phase will address the application and improvement of existing technologies for the large-scale identification of coding sequences, transcription units and other functional elements for which technology is currently available. When the results of the ENCODE Project show evidence of efficacy and affordability at the pilot scale, consideration will be given to implementing the appropriate technologies across the entire human genome.

**Technology development** Many areas of critical importance to the realization of the genomics-based vision for biomedical research require new technological and methodological developments before pilots and then large-scale approaches can be attempted. Recognizing that technology development is an expensive and high-risk undertaking, the NHGRI is nevertheless committed to supporting and fostering technology development in many of these crucial areas, including the following.

**DNA sequencing.** There is still great opportunity to reduce the cost and increase the throughput of DNA sequencing, and to make rapid, cheap sequencing available more broadly. Radical reduction of sequencing costs would lead to very different approaches to biomedical research.

**Genetic variation.** Improved genotyping methods and better mathematical methods are necessary to make effective use of information about the structure of variation in the human genome for identifying the genetic contributions to human diseases and other complex traits.

**The genome 'parts list'.** Beyond coding sequences and transcriptional units, new computational and experimental approaches are needed to allow the comprehensive deter-



mination of all sequence-encoded functional elements in genomes.

**Proteomics.** In the short term, the NHGRI expects to focus on the development of appropriate, scalable technologies for the comprehensive analysis of proteins and protein machines in human health and in both rare and complex diseases.

**Pathways and networks.** As a complement to the development of the genome 'parts list' and increasingly effective approaches to proteome analysis, the NHGRI will encourage the development of new technologies that generate a synthetic view of genetic regulatory networks and interacting protein pathways.

**Genetic contributions to health, disease and drug response.** The NHGRI will place a high priority on creating and applying new crosscutting genomics tools, technologies and strategies needed to identify the genetic bases of medically relevant phenotypes. Research on the genetic contributions to rare and common diseases, and to drug response, will typically involve biological systems and diseases of primary interest to other NIH institutes and other funding organizations. Accordingly, the NHGRI expects that its involvement in this area of research will often be implemented through partnerships and collaborations. The NHGRI is particularly interested in stimulating research approaches to the identification of gene variants that confer disease resistance and other manifestations of 'good health'.

Society must  
formulate policies  
to address many of the  
questions raised by  
genomics.

**Molecular probes, including small molecules and RNA-mediated interference, for exploring basic biology and disease.** Exploration of the feasibility of expanding chemical genomics in the academic and public sectors, particularly with regard to the establishment of one or more centralized facilities, will be pursued by the NHGRI in partnership with others.

**Databases** Another type of community resource for the biological and biomedical research communities is represented by databases (Box 3). But their support represents a potentially significant problem. Funding agencies, reflecting the interest of the research community, tend to prefer to use their research funds to support the generation of new data, and the ongoing need for continued and increasing support for the data archives and robust access to them is often given less attention. Both the scientific community and the funding agencies must recognize that investment in the creation and maintenance of effective databases is as important a component of research funding as data generation. The NHGRI has been a major source of support for several major genetics/genomics-oriented databases, including the Mouse Genome Database ([www.informatics.jax.org/mgihome/MGD/aboutMGD.shtml](http://www.informatics.jax.org/mgihome/MGD/aboutMGD.shtml)), the *Saccharomyces* Genome Database ([genome-www.stanford.edu/Saccharomyces](http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces)), FlyBase ([flybase.bio.indiana.edu](http://flybase.bio.indiana.edu)), WormBase ([www.wormbase.org](http://www.wormbase.org)) and Online Mendelian Inheritance in Man ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)). The NHGRI will continue to be a leader in exploring effective solutions to the issues of integrating, displaying and providing access to genomic information.

**Ethical, legal and social research** The NHGRI's ELSI research activities will increasingly focus on fundamental, widely relevant, societal issues. The community of scholars and researchers working in these social fields, as well as the scope of issues being explored, need to be expanded. The ELSI research community must include individuals from minority and other communities that may be disproportionately affected by the use or misuse of genetic information. New mechanisms for promoting dialogue and collaboration between the ELSI researchers and genomic and clinical researchers need to be developed; such examples might include structural rewards for interdisciplinary research, intensive summer courses or mini-fellowships for cross-training, and the creation of centres of excellence in ELSI studies to allow sustained interdisciplinary collaboration.

**Longitudinal population cohort(s)** This promising research resource will be so broadly applicable, and will require such

## feature

extensive funding that, although the NHGRI might have a supporting role in design and oversight, success will demand the involvement and support of many other funding sources.

**Non-genetic factors in health and disease** A consequence of an improved definition of the genetic factors underlying human health and disease will be an improvement in the recognition and definition of the environmental and other non-genetic contributions to those traits. This is another area in which the NHGRI will be involved through the development of new strategies and by forming partnerships.

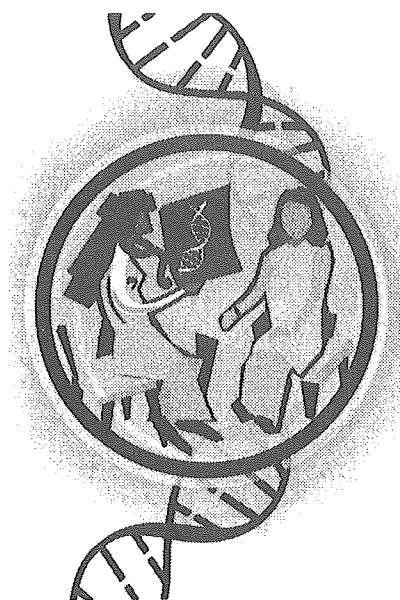
**Use of genomic information to improve health care** The NHGRI will catalyse collaboration between the diverse scholarly disciplines whose joint efforts will be necessary for research on the best ways for patients and healthcare providers to make effective use of personalized genetic information in the improvement of health. The NHGRI will also strive to ensure that research in this area is informed by, and extends knowledge of, the societal implications of genomics.

**Improving the health of all people** It will be important for the NHGRI to support research that explores how to ensure that genomic information is used, to the extent that such information is relevant, to reduce global health disparities. That will include a vigorous effort to increase the representation of minorities in the ranks of genomics researchers. But the full solution of the health disparities problem can only come about through a committed and sustained effort by governments, medical systems and society.

**Policy development** The NHGRI will continue to help facilitate public-policy development in the area of genetic/genomic science. Effective policy development will require attention to those issues for which it could have the greatest impact on the policy agenda and could help to facilitate genomic science. The NHGRI will also focus on issues that would assist the public in benefiting from genomics, such as privacy of genetic information, access to genetics services, direct-to-consumer/providers marketing, patenting and licensing of genetic information, appropriate treatment of human participants in research, and standards, usefulness and quality in genetic testing.

### Data release

An important lesson of the HGP has been the benefit of immediately releasing data from large-scale sequencing projects, as embodied in the Bermuda principles ([www.gene.ucl.ac.uk/hugo/bermuda.htm](http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/bermuda.htm)). Some other large-scale data production



projects have followed suit (such as those for full-length cDNAs and single-nucleotide polymorphisms), to the benefit of the scientific community. Scientific progress and public benefit will be maximized by early, open and continuing access to large data sets and by ensuring that excellent scientists are attracted to the task of producing more resources of this sort. For this system to continue to work, the producers of community-resource data sets have an obligation to make the results of their efforts rapidly available for free and unrestricted use by the scientific community, and resource users have an obligation to recognize and respect the important contribution made by the scientists who contribute their time and efforts to resource production.

Although these principles have been generally realized in the case of genomic DNA sequencing, they have not been for many other types of community-resource projects (structural biology coordinates or gene expression data, for example). The development of effective systems for achieving the rapid release of data without restrictions and for providing continued widespread access to materials and research tools should be an integral component of the planning and development of new community resources. The scientific community should also develop incentives to support the voluntary release of such data before publication by individual investigators, by appropriately rewarding and protecting the interests

Scientific progress will be maximized by early, open and continuing access to large data sets.

of scientists who wish to share their data with the community in such a generous manner.

### Quantum leaps

It is interesting to speculate about potential revolutionary technical developments that might enhance research and clinical applications in a fashion that would rewrite entire approaches to biomedicine. The advent of the polymerase chain reaction, large-insert cloning systems and methods for low-cost, high-throughput DNA sequencing are examples of such advances that have already occurred.

During the course of the NHGRI's planning discussions, other ideas were raised about analogous 'technological leaps' that seem so far off as to be almost fictional but which, if they could be achieved, would revolutionize biomedical research and clinical practice.

The following is not intended to be an exhaustive list, but to provoke creative dreaming:

- ◆ the ability to determine a genotype at very low cost, allowing an association study in which 2,000 individuals could be screened with about 400,000 genetic markers for \$10,000 or less;
- ◆ the ability to sequence DNA at costs that are lower by four to five orders of magnitude than the current cost, allowing a human genome to be sequenced for \$1,000 or less;
- ◆ the ability to synthesize long DNA molecules at high accuracy for \$0.01 per base, allowing the synthesis of gene-sized pieces of DNA of any sequence for between \$10 and \$10,000;
- ◆ the ability to determine the methylation status of all the DNA in a single cell; and
- ◆ the ability to monitor the state of all proteins in a single cell in a single experiment.

### Conclusions

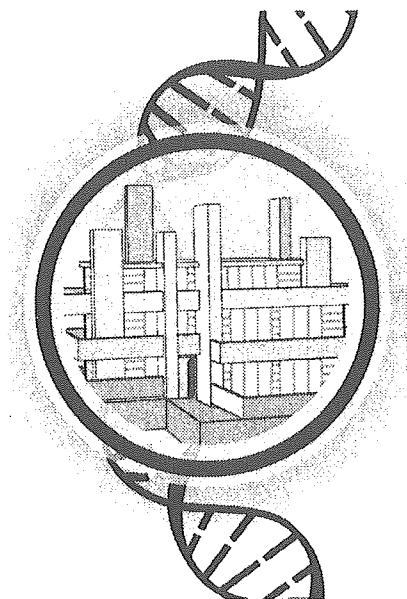
Preparing a vision for the future of genomics research has been both daunting and exhilarating. The willingness of hundreds of experts to volunteer their boldest and best ideas, to step outside their areas of self-interest and to engage in intense debates about opportunities and priorities, has added a richness and audacity to the outcome that was not fully anticipated when the planning process began. To the extent that this article captures the sense of excitement of the new discipline of genomics, it is to their credit. A complete list of the participants in this planning process can be found at [www.genome.gov/About/Vision/Acknowledgements](http://www.genome.gov/About/Vision/Acknowledgements).

A final word is appropriate about the breadth of the vision articulated here. A choice had to be made between portraying a broad view of the future of genomics

research and focusing more narrowly on the specific role of the NHGRI. Recognizing that researchers and the public are more interested in the promise of the field than about the funding source responsible, we have focused here on the broad landscape of scientific opportunity. We have, however, identified the areas that are particularly appropriate for leadership by the NHGRI throughout this article. These are generally research areas that are not specific to a particular disease or organ system, but have broader biomedical and/or social implications. Yet even in those instances, the word 'partnership' appears numerous times intentionally. We expect to have partnerships not only with other public funding sources, such as the other 26 NIH institutes and centres, but also with many other governmental agencies, private foundations and private-sector organizations. Indeed, public-private partnerships, such as the SNP Consortium, the Mouse Sequencing Consortium and the International HapMap Project, provide powerful new models for the generation of public data sets with immediate and far-reaching value. Thus, many of the most exciting opportunities in genomics research cross traditional boundaries of specific disease definitions, classically defined scientific disciplines, funding sources and public versus private enterprise. The new era will flourish best in an environment where such traditional boundaries become ever more porous.

Although the opportunities described here are thought to be highly achievable, the formal initiation of specific programmes will require more detailed analysis. The relative priorities of each component must be addressed in the light of limited resources to support research. The NHGRI plans to release a revised programme announcement and other grant solicitations later this year, providing more specific guidance to extramural researchers about plans for the implementation of this vision. Furthermore, in genomics research, we have learned to expect the unexpected. From past experience, it would be surprising (and rather disappointing) if biological, medical and social contexts did not change in unpredictable ways. That reality requires that this vision be revisited on a regular basis.

In conclusion, the successful completion this month of all of the original goals of the HGP emboldens the launch of a new phase for genomics research, to explore the remarkable landscape of opportunity that now opens up before us. Like Shakespeare, we are inclined to say, "what's past is prologue" (*The Tempest*, Act II, Scene 1). If we, like bold architects, can design and build this unprecedented and noble structure, resting on the firm bedrock foundation of the HGP (Figure 2), then the true promise of genomics research for benefiting humankind can be realized.



"Make no little plans; they have no magic to stir men's blood and probably will themselves not be realized. Make big plans; aim high in hope and work, remembering that a noble, logical diagram once recorded will not die, but long after we are gone will be a living thing, asserting itself with ever-growing insistency" (attributed to Daniel Burnham, architect).

Francis S. Collins, Eric D. Green, Alan E. Guttmacher and Mark S. Guyer are at the National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA

- Mendel, G. Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines, Abhandlungen*, Brünn 4, 3–47 (1866).
- Avery, O. T., MacLeod, C. M. & McCarty, M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J. Exp. Med.* 79, 137–158 (1944).
- Watson, J. D. & Crick, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737 (1953).
- Nirenberg, M. W. The genetic code. II. *Sci. Am.* 208, 80–94 (1963).
- Jackson, D. A., Symons, R. H. & Berg, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 69, 2904–2909 (1972).
- Cohen, S. N., Chang, A. C., Boyer, H. W. & Helling, R. B. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 70, 3240–3244 (1973).
- The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921 (2001).
- Sanger, F. & Coulson, A. R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 94, 441–448 (1975).
- Maxam, A. M. & Gilbert, W. A new method for sequencing DNA. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 74, 560–564 (1977).
- Smith, L. M. et al. Fluorescence detection in automated DNA-sequence analysis. *Nature* 321, 674–679 (1986).
- The Mouse Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420, 520–562 (2002).
- The Chipping Forecast II. *Nature Genet.* 32, 461–552 (2002).
- Guttmacher, A. E. & Collins, F. S. Genomic medicine — A primer. *N. Engl. J. Med.* 347, 1512–1520 (2002).
- National Research Council. *Mapping and Sequencing the Human Genome* (National Academy Press, Washington DC, 1988).

- US Department of Health and Human Services, US DOE. *Understanding Our Genetic Inheritance. The US Human Genome Project: The First Five Years*. NIH Publication No. 90-1590 (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1990).
- Collins, F. & Galas, D. A new five-year plan for the US Human Genome Project. *Science* 262, 43–46 (1993).
- Collins, F. S. et al. New goals for the US Human Genome Project: 1998–2003. *Science* 282, 682–689 (1998).
- Hilbert, D. Mathematical problems. *Bull. Am. Math. Soc.* 8, 437–479 (1902).
- Aparicio, S. et al. Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Science* 297, 1301–1310 (2002).
- Sidow, A. Sequence first. Ask questions later. *Cell* 111, 13–16 (2002).
- Zhang, M. Q. Computational prediction of eukaryotic protein-coding genes. *Nature Rev. Genet.* 3, 698–709 (2002).
- Banerjee, N. & Zhang, M. X. Functional genomics as applied to mapping transcription regulatory networks. *Curr. Opin. Microbiol.* 5, 313–317 (2002).
- Van der Weyden, L., Adams, D. J. & Bradley, A. Tools for targeted manipulation of the mouse genome. *Physiol. Genomics* 11, 133–164 (2002).
- Hannon, G. J. RNA interference. *Nature* 418, 244–251 (2002).
- Stockwell, B. R. Chemical genetics: Ligand-based discovery of gene function. *Nature Rev. Genet.* 1, 116–125 (2000).
- Gavin, A. C. et al. Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature* 415, 141–147 (2002).
- Tyson, J. J., Chen, K. & Novak, B. Network dynamics and cell physiology. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2, 909–916 (2001).
- Sachidanandam, R. et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409, 928–933 (2001).
- Gabriel, S. B. et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296, 2225–2229 (2002).
- Reich, D. E. & Lander, E. S. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet.* 17, 502–510 (2001).
- Hirschhorn, J. N., Lohmueller, K., Byrne, E. & Hirschhorn, K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet. Med.* 4, 45–61 (2002).
- Wagner, K. R. Genetic diseases of muscle. *Neurol. Clin.* 20, 645–678 (2002).
- Golub, T. R. Genomic approaches to the pathogenesis of hematologic malignancy. *Curr. Opin. Hematol.* 8, 252–261 (2001).
- Drews, J. & Rysor, S. The role of innovation in drug development. *Nature Biotechnol.* 15, 1318–1319 (1997).
- Druker, B. I. Imatinib alone and in combination for chronic myeloid leukaemia. *Semin. Hematol.* 40, 50–8 (2003).
- Selkoe, D. J. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.* 81, 741–766 (2001).
- Lynch, H. T. & de la Chapelle, A. Genomic medicine: hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 348, 919–932 (2003).
- Gardner, M. J. et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 419, 498–511 (2002).
- Holt, R. A. et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 298, 129–149 (2002).
- Anderlik, M. R. & Rothstein, M. A. Privacy and confidentiality of genetic information: What rules for the new science? *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2, 401–433 (2001).
- Hudson, K. L., Rothenberg, K. H., Andrews, L. B., Kahn, M. J. E. & Collins, F. S. Genetic discrimination and health insurance — An urgent need for reform. *Science* 270, 391–393 (1995).
- Rothenberg, K. et al. Genetic information and the workplace: Legislative approaches and policy challenges. *Science* 275, 1755–1757 (1997).
- Fuller, B. P. et al. Policy forum: Ethics — privacy in genetics research. *Science* 285, 1359–1361 (1999).
- Miller, P. S. Is there a pink slip in my genes? *J. Health Care Law Policy* 3, 225–265 (2000).

#### Acknowledgements

The formulation of this vision could not have happened without the thoughtful and dedicated contributions of a large number of people. The authors were greatly assisted by Kathy Hudson, Elke Jordan, Susan Vasquez, Kris Wetterstrand, Darryl Leja and Robert Nussbaum. A subcommittee of the National Advisory Council for Human Genome Research, including Wylie Burke, William Gelbart, Eric Luengst, Maynard Olson, Robert Tepper and David Valle, provided a critical sounding board for draft versions of this document. We also thank Aravinda Chakravarti, Ellen Wright Clayton, Raynard Kingdon, Eric Lander, Richard Lifton and Sharon Terry for serving as working-group chairs at the meeting in November 2002 that refined this document. Finally, we thank the hundreds of individuals who participated as workshop planners and/or participants during this 18-month process.

## 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

分担研究者 水嶋 春朔 国立保健医療科学院 人材育成部長

研究協力者 江上 美芽 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 非常勤講師

### 研究要旨：

この2-3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。

一方、あくまでテーラーメイド「医療」として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。小さなリスクと高い頻度の疾患リスクを抱える多数患者への総合的な医療効果(予防診断と最適治療)は、大きなリスクを抱えた頻度の低い疾患リスク、小数のハイリスク患者へのテーラーメイド医療効果よりも予防医学的には高い。しかし製薬産業の重度患者への薬剤開発意欲と高薬価期待、アンメットメディカルニーズへの使命感、国家政策的な支払手段の確保の有無を考慮すると産業と医療経済とでは必ずしもその志向するテーラーメイド医療の定義が一致していない。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。

### A. 研究目的

ヒトゲノム研究、テーラーメイド医療に関する研究の現状、研究計画、評価方法の妥当性の検討を行うことで、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を検討する。

### B. 研究方法

バイオテクノロジーに関連する現在開発中

の診断・治療技術のうち、近い将来実用化の見込みの高いものについて調査し、整理する。その中でテーラーメイド医療の一部として位置づけた場合に医療経済に与える影響を検討する。

(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

インターネット、文献、資料などからの情報の収集および整理を行った。

#### 1. テーラーメイド医療の定義と成果：

##### (1) テーラーメイド医療の定義：

薬理遺伝学に基づく個人に至適化された医療、つまり遺伝子配列と形質の関連研究の医療応用＝遺伝子多型 (SNP) の理解により、特定薬物の薬効と副作用発生の個体差を予測し、一律同種同量の薬物処方ではなくタイプ別、個人別に薬物の種類と量を区別投与する医療といえる。この際の遺伝子には薬物代謝関連酵素やトランスポーターなどの薬物標的タンパク質の遺伝子情報をも含むが、どこまで個別化した薬剤で治療することを想定するか、製薬企業の創薬段階と臨床現場での診断治療段階では個別化の度合いが異なっている。生活習慣病でもある循環器、悪性腫瘍、消化器、糖尿病、リウマチおよび移植（免疫反応）領域においていかに早期診断と薬剤感受性の個体差理解が可能か、また画期的な薬剤開発の可能性に注目されている。

##### (2) テーラーメイド医療の成果：

遺伝子多型（個人の遺伝子の違い）に基づいた最適化したテーラーメイド医療 [Personalized Medicine] の実現、および疾患関連遺伝子発見によるゲノム創薬・科学的診断手法の開発と産業化が成果と定義されるといえる。言い換えれば、1) 副作用低減（患者 QOL 向上）の治療、2) 疾病原因因子の解明と確実な早期疾病診断手

法の確立、3)（薬効および副作用コントロールによる）過去の敗者復活の医薬品開発および SNP との関連性解明による画期的新薬の開発（メガファーマ各社の参入）である。

遺伝子多型のある主な薬物代謝酵素

- alcohol dehydrogenase
- aldehyde dehydrogenase
- cytochrome P450
- dihydropyrimidine dehydrogenase
- NADPH:quinone oxidoreductase
- Catechol *O*-methyltransferase
- histamine methyltransferase
- glutathion *S*-transferase
- histamine methyltransferase
- *N*-acetyltransferase
- sulfotransferases
- thiopurine methyltransferase
- uridine 5' -triphosphate glucuronosyltransferases

Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics, Science 286:487-491, 1999

#### 2. テーラーメイド医療を取巻く現状：

- ・ 米国統計では薬物の重症副作用が年間 200 万件以上、致死的作用が 10 万人を超えており、日本においても薬物副作用による死亡者数が交通事故志望者数を上回ると言われるほど副作用発症の的確な予測と軽減は喫緊の課題。
- ・ FDA によりゲノム薬理学 (Pharmacogenomics) の薬物認可への取入れ方針やゲノムデータを含んだ薬物承認申請ガイダンスの発表により産業

全体が推進。

- Perlegen 社などによる比較的安価で効率的な SNP タイピング手法の開発と普及が後押しとなり 2005 年はメガファーマの開発競争が加速。
- 2005 年中アメリカにおいていくつかのゲノム薬理学を取り入れたエポックメイキングな薬剤が認可発売。
- 一方、副作用に対する Toxicology 研究、医療経済から見た薬物副作用によるコスト情報（副作用対処の薬剤処方コスト・患者生存率・患者 QOL 向上による社会貢献など）を含めたファーマコエコノミクス研究と統計データの未成熟が足かせとなり、既知データによる比較検証の困難さ。
- 人種・遺伝子の違い以前に、男女差、高齢者・若年者の代謝能力の違いなどに着目した臨床現場での最適な薬剤処方決定プロセスが体系化されていない現実（製薬・臨床ともに）⇒一生変化しない遺伝子配列情報だけが糖尿病、高血圧などの生活習慣病の治療に最も必須な情報であるかという現場の疑問もある。（特に癌、リウマチなど薬理遺伝学的な疾患と相対比較した場合）
- 画期的創薬支援にややもすると比重を置いた長期産業育成的な国家プロジェクト体制と、臨床現場での副作用対応＝医療経済への現実的な貢献の要請との乖離の大きさ。
- 臨床プロテオミクス解明の難易度（同一個人でもたんぱく発現の変化、ゆらぎがある。）および疫学統計学的研究の未成熟なかでの再現性の困難
- 予防医学の観点から見ても、集団として

医療経済メリットの高い、つまり発症頻度の高い疾患および形質に関連する遺伝子は多因子であり、より高度な遺伝統計解析が必要とされ、探索が困難。特に表現型と個人のゲノム情報の関連を証明するのみならず、その証明された関連に基づき、患者の表現型を臨床現場で予測するアルゴリズムの構成が必要。それによって始めて医療介入の結果が医療の具体的な向上、医療経済貢献を実現することが確認できる。＝重要疾患におけるテーラーメイド医療のハードルの高さ

- ポストゲノム時代に一気に突入し、抽象的、数理的なファルマコジェネティクス（薬理遺伝学）の学習と統計学的かつ具体的な DNA 特に SNP 情報に基づくファルマコゲノミクス（ゲノム薬理学）による薬物代謝、薬物作用特徴の解析研究が同時に進行している時期。遺伝統計学、生物学、システム細胞学を同時に理解する研究者、医者、特に臨床家の不足と早期の人材育成の必要性。

### 3. 国家プロジェクトとテーラーメイド医薬開発の進展

#### （1）国家プロジェクトの動向：

2005～2006 年主要なテーラーメイド医療実現に係わる国家プロジェクトとして以下のものが挙げられる。大半がたんぱく構造解析による創薬支援プロジェクトの範疇であり臨床への出口については、臨床治験環境の整備や教育プロジェクトが先行。医療現場での理解はまだ完全に浸透していない。

- 1) 文部科学省「タンパク 3000」：2005 年 3 月段階で 2190 個のタンパク構造解

析を終了⇒ 疾病原因因子の解明と新薬開発の活性化に資することを目的としたタンパク質構造解析プロジェクト

2) 同じく文部科学省「個人遺伝情報に応じた医療の実現（オーダーメイド医療実現化プロジェクト）2002-2007年（<http://biobank.org/>）200億円（内2005年32億円）をかけてバイオバンクに30万人規模の臨床情報とDNA・血清試料を保管しSNP解析により疾患関連性を解明。個の医療基盤構築することが目的。2005年9月末段階でDNAサンプル提供に同意した患者数11万7547人、疾患別情報提供同意は16万6291人。既に試料配布開始。

3) 2005年10月Nature誌に国際共同チームによるヒト染色体ハプロタイプ地図完成が発表。このうち日本は24.3%の解析担当で成果を上げる。

4) 厚生労働省「創薬プロテオームファクトリープロジェクト」2002-2005：東京女子医科大学、理化学研究所、ファルマ・スニップ・コンソーシアムによる臨床データと併せた主要疾患関連タンパク質解析研究事業。  
(<http://www.jpma.or.jp/psc/11ldata/index.html>) 1000名以上のボランティアにより試料採取し752人の200以上の薬物関連遺伝子について4,000以上のSNP座位の情報が頻度データベースとして提供された。糖尿病、癌、高血圧、痴呆などの領域における画期的新薬創出のために製薬企業20社がプロジェクトデータへのアクセス権を得る為に総額約10億円を拠出してコンソーシアム参加した。2005年4月医薬基盤研

究所に担当を移管。ハプロタイプ解析内容について既に公開発表。

5) 経済産業省「生体高分子立体構造情報解析」など。疾患関連タンパク質の50%以上が膜たんぱく質であることから膜たんぱく質が対象。⇒2006年開始の「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」プロジェクトに編入される。

(2) 2005年はテーラーメイド医薬実用化元年

1) 当局の対応：医薬品開発に関しFDA、厚生労働省による重要なガイダンスが提示された。2005年3月22日FDA (<http://www/fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>) は医薬品開発でのゲノムデータ提出に関するガイダンスドラフトを発表。治験へゲノムデータを含むよう推奨。厚生労働省も「ファーマコゲノミックスの利用指針の作成に係わる行政機関への情報提供などについて」を発表および「遺伝子利用技術に対応した審査体制の整備」予算を計上（1400万円）。

2) アメリカでの2005年における画期的なテーラーメイド医薬品承認は以下のとおりである。

A. Strattera (AtoxetineHCL) 注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 治療薬：添付文書にゲノム配列による副作用情報 (代謝酵素 CYP2D6 遺伝子型の検査法の存在を記載) を含んだ形で発売。

B. BiDil 心不全治療薬：NitroMed社 2005年6月特定人種 (アフリカ系アメリカ人) を対象とする臨床試験結果において有効性が認められる薬物として黒人患

者向け承認発売。従来心不全薬として認められていない薬剤の合剤。

- C. CAMPTOSAR 低分子抗癌剤：2005年6月7日世界で始めて遺伝変異に基づくテーラーメイド医薬第一号（低分子医薬）として承認発売。ヤクルト本社/第一三共からファイザーへの導入品。イリノテカンの解毒酵素 UGT1A1 変異型をホモで保有する患者に投薬量を減らして副作用抑止を勧奨し、8月には米国 Third Wave Technologies 社の本酵素検出のための遺伝子多型検査キット Invader UGT1A1Molecular Assay も承認した。
- D. AmpliChip P450：Roche Molecular Systems 社 2004年12月～2005年1月に CytocromeP450 の遺伝型を解析する DNA チップが発売。
- E. テーラーメイド HCV 薬 Peg-Intron・Rebetol 併用：Schering-Plough 社 2005年10月承認

アメリカはすでに 2004 年イーライリリー社による抗うつ剤適応拡大ともいえる女性の月経前ゆううつ感を初の特定の疾患対象とする医薬品を承認している。多国籍環境や権利社会を反映し平準化治療手段の推進を押し進めると同時に副作用コントロール条件を科学的に付すことによる特定患者のみ対象とする医薬品開発推進をおこない、ある意味では市場としての国際競争力を確保している。従来では全面的にドロップしていた医薬品をも科学的な治療に結びつける試みを産業全体で開始したといえる。

- 3) 米国遺伝子情報企業 Perlegen Science s 社とメガファーマの提携：Perlegen 社は個別遺伝的要因に基づき治療の客観的指標と医薬品開発支援サ

ービスを提供。高密度全ゲノム関連解析と解析チップ提供、SNP パターンを用いたグルーピング化により薬剤応答性を予測をおこなっている。昨年中だけでも J&J, アストラゼネカ、GSK, ファイザー、メルク、ジェネンテックおよび理研、三菱製薬などと新たな提携を発表し共同研究を行なう疾病領域としても癌、パーキンソン病、リウマチ、閉経後更年期障害をはじめ 50 近い領域に広がっている。

- 4) 日本の製薬企業の対応：ファルマ・スニップ・コンソーシアム参加の経験を元に、2005 年 4 月三菱ウェルファーマは Perlegen Sciences と提携し既に臨床開発中であった糖尿病薬 MCC555 をテーラーメイド化する方針を採用。Perlegen 社 DNA チップによる全ゲノム分析により副作用や薬剤応答性に関するバイオマーカー開発に着手し、先行品に追いつくべく開発の加速度化を試みている。大塚製薬も 2005 年 6 月日本の製薬企業で始めてファーマコジェノミックス薬事担当部門を設置し米 GenaissancePharmaceuticals 社とジェノタイピング、薬剤反応性に関連した遺伝子マーカー同定の共同研究を始めた。副作用によるドロップ薬剤や臨床データばらつきにより開発が難航、頓挫している医薬品の再生を多くの日本の製薬企業が試みる可能性が極めて高い。ただし真に患者が必要とするアンメットメディカルニーズにぶつけた薬剤開発成功と最適治療につながるものが出るかどうか、それであれば医療経済への貢献度はきわめ

て高い。

#### 4. テーラーメイド創薬と医療経済は Win-Win の関係を築けるか

##### (1) SNP 応用により重要疾患の早期発見の新規診断法は見つかるか

創薬ターゲットとしては 3000-4500 ものタンパク質があるとされている。臨床プロテオミクス、特に疾患マーカーに必須である細胞における発現タンパク質の集団法則の解明は、その意義が高いが、同時にその困難さが必ずしも理解されていない。東京医科大学臨床プロテオームセンター西村俊秀教授は、1) 同じ個人においても時間や状況によってタンパク発現量の変化がある。2) またアルブミン除去 (Depletion) が低存在タンパク質も除去してしまう。3) タンパク質発現のダイナミックレンジから複雑性が極めて高く多次元ショットガン解析が必要。再現性は必ずしも高くない。4) 平均的にポジティブ、ネガティブな患者群の比較解析から特異的なタンパク群を同定することは簡単ではない。より探索的精密的な臨床プロテオミクス技術の確立および統計学の融合が必須。(リン酸化比較解析、タンパク質発現の絶対定量、細胞表面発現タンパク質の定性、定量解析 ppm 質量精度による解析など等) としている。

予想能力の高いマーカーをいかに同定しどの臨床的共変量が最終結果に最も影響を与えるかを選別できるか (年齢、性別、喫煙習慣、併用薬物など) ハイスループット診断プロテオミクス技術が不可欠であり、ある特定分野のみを専門とする研究者だけによる解析と創薬は限界がある。

##### (2) テーラーメイド医療実現による医療経済への貢献度

特により大規模に医療経済に貢献するには、「複雑な形質」つまり頻度の高いありふれた疾患で遺伝子統計学的手法による形質マッピングが必要である。

メンデル型遺伝形式の遺伝病では、主要遺伝子による遺伝子効果が大きくパラメトリックス連鎖解析が容易で探索しやすい。一方比較的発症頻度が低く、逆にありふれて発症頻度が高い疾患は、遺伝が関係していても、多因子 (主要遺伝子、稀少遺伝子、ポリジーン) それぞれが遺伝子効果を発揮しているため疾患の原因探索が難しい。ノンパラメトリック連鎖解析 (特に罹患同胞対解析) による複雑な遺伝継承形式の解明が必要となる。臨床における遺伝統計学、医学、生物学、数学の駆使と臨床医による理解が必須である。

複雑な形質では、特定形質について全ゲノム関連解析、ノンパラメトリック連鎖解析 (罹患同胞対解析) ⇒候補領域解析をおこない総合的にハプロタイプ解析の上ではじめて原因遺伝子と原因座位の同定が行なえる。更にその証明の上で、臨床現場において患者個人の遺伝情報に基づいた表現型 (将来かかりやすい疾患、ある薬物処方における代謝-効果および副作用) を予測することで、個人ごとの的確な診断と最適化したきめ細かい治療が実現できる。これは臨床現場での医師による詳細な情報収集と確立統計理論に基づく予測のためのアルゴリズムの形成、診療の実践が必須である。残念ながら、まだこの臨床現場に直接資するアルゴリズム形成は特定の施設を除きほとんどまだ行なわれていない。



しかし遺伝子情報が重要な影響を与えるリウマチ領域にあたる東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいては2005年の段階で薬物関連199の遺伝子の4000以上のSNPについて日本人752人のデータを解析。アルゴリズムの形成も実施しておりその臨床での治療の実践の成果が期待される。

## 5. 日本の医療経済から見て特筆すべき成果、ベンチャー技術

### (1) 診断に関するSNP応用（薬剤選択と副作用管理）

理化学研究所遺伝子多型センターおよび東京女子医科大学はきわめて多数のSNP遺伝子型を高速取得する手法（インベーター法の応用）で5万個レベルのSNPを用い世界に先駆けて心筋梗塞、関節リウマチ、糖尿病など関連遺伝子を解明し発表。世界に先駆けて全ゲノムを対象とする原因遺伝子探索手法を開発した。

また臨床医師あるいはチーム医療としての臨床現場が遺伝統計学を理解できてはじめて診断に関するSNP応用が本格化する。理化学研究所遺伝子多型センターディレクターで上記プロジェクトにも関わった東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター所長・先端生命医科学研究所教授の鎌谷直之氏は自ら数学、遺伝統計学に通じている。抗リウマチ薬の効果に個体差（効果の有無および有効な薬物投与量）が大きくまた副作用発現度合いが比較的高く、ばらつきも大きいことから、この疾病領域での薬物代謝酵素の遺伝子多型関連性関連性の研究を行い最適投与効果を測定。2005年9月よりそれまでの関節リウマチに関するテーラー

メイド医療の研究をもとに現実にテーラーメイド医療（副作用、必要薬剤用量、重症合併症の発症の予測）を実施。薬効および副作用コントロールに実績をあげていることから2006年4月からは患者の希望により遺伝子の個体差を調べ体質に合わせて処方を変更するより本格的なオーダーメイド医療を開始すると2006年3月23日に発表している。

### (2) グリーンペプチドの独自のテーラーメイドワクチン医療技術

白血球抗原がA24タイプの患者を対象とし、比較的多くのがん細胞治療に使える14種類のペプチドから患者のがん細胞に合わせて4種類を選別し週1回一定量を投与。2005年10月に複数の施設において臨床試験に着手。特定の抗原タイプで既に癌を発症している患者が対象であり、患者が既に抗癌作用として発現しているペプチドを重点補充、強化する癌ワクチン療法。創薬というよりは医療主導のテーラーメイド治療として日本発の独自のテーラーメイド医療と着目される。

## D. 考察

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、保健医療システムの中での裨益効果を鑑み、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と考えられる。

FDAのガイダンスを見るまでもなく遺伝

統計学、臨床プロテオミクスの全面的な活用により、SNP の全ゲノム関連解析は確実に進む。そのうえでファルマコゲノミクス（ゲノム薬理学）による創薬が志向されると同時に、臨床現場での科学的診断力の飛躍的向上により徐々にグループあるいは個人に最適な治療、投薬が一般化、浸透していくものと思われる。既に HapMap プロジェクトの一応の完成をみており、Perlegen 社などにより正確、安価、High-throughput の個人 SNP タイピング手法の提供があり理化学研究所による全ゲノム関連解析手法の開発が進んでいることは研究基盤としてもほぼ整ったと見ることができる。

ただ遺伝統計学による解析の膨大な作業量と正確な同定の確保までの道程を考慮すると、総花的な創薬活動を多くの疾患領域において乱発し最適人材不足の中で全体の進行が遅滞させることは混乱を招く可能性が極めて高い。

医療経済への貢献を重視するには、1) 特に個体差が大きく臨床現場での高いテーラーメイド医療成果を期待できる特定疾患を選別し、集中的に関連性解明を図ること、2) 臨床現場の教育や統計専門家の育成、チーム医療実践体制を強化すること、3) 十分な患者数の確保できる施設において確実に QOL 向上を実現するテーラーメイド医療の確立につなげることを最優先課題とすることこそが、必須条件である。こうして初めて重要なテーラーメイド医療研究の成果を早期から確実に医療経済への貢献と結びつけることができるものと考えられる。

また海外メガファーマ間のゲノム創薬や開発の競争にいかに関日本の製薬産業が対応するかファルマ・スニップ・コンソーシア

ム経験の活用による連携も必要となる。製薬企業としては企業ビジョンとしての創薬への貢献、画期的薬剤開発の将来性は計り知れないものの、同時にその遺伝統計学の膨大な作業という課題がある。

一方遺伝情報に基づいたオーダーメイド医療は、遺伝子タイピング、臨床頻度データベース、アルゴリズムの 3 点セットが必須である。その上で臨床医と患者が表現型を予測し最適治療について Shared Decision Making（鎌谷教授、ファルマコジェノミクスの現状から参照）を行い治療を実施、結果のフィードバックを行なうことで再度、頻度データベースとアルゴリズムの学習を実現し予測精度が連続的、漸次向上することが期待される。

## 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。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

なし

## H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

なし

### 3.医療バイオ技術に関する産学共同研究の現状と課題

分担研究者 熊川寿郎 国立保健医療科学院 経営科学部 主任研究官

**研究要旨：**本研究の目的は、医療バイオ技術（とくにゲノム創薬）に関する産学共同研究の現状と課題を明らかにすることであり、文献調査等による情報からとくにTLOの機能に問題があるのではないかとという仮説をインタビュー調査で明らかにすることである。**研究方法：**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。**結果：**1)ゲノム創薬の産学共同研究の実態2)ゲノム創薬において今後どのような分野への投資効果が大きいと考えられるか3)ゲノム創薬の経済性4)ゲノム創薬に求められる体制、人材を軸にインタビューを行ったが、3名とも大学-TLO-企業を軸とした我が国の技術移転体制に意見が集中し、とくに技術移転体制を構成する各組織の人材不足を具体的に指摘した。**考察：**21世紀は、少子高齢社会の医療福祉問題、環境問題、食糧問題、エネルギー問題など先送りできない大きな課題に直面している。これらの課題解決のキーとなるのが人間生活の基本である「生命・健康」「食糧」「環境」に深く関わるライフサイエンス技術である。ライフサイエンス技術の中核には医療バイオ技術（とくにゲノム創薬）がある。医療バイオ技術かつては純粋科学として発展を続けていたが、1974年にCohen-Boyer特許が成立することにより、特許・知的財産権を武器としたビジネスの側面が強調されるようになった。これまでライフサイエンス関連の重要特許は、ほとんどが欧米からの出願によるものであり、その多くは大学発の特許である。1998年5月に大学等技術移転促進法が成立し、それを契機にゲノム関連の論文数と特許出願数を徐々に増加させ医療バイオ技術の国際競争力を高めてきたが、まだ十分な水準に到達したとは言えない。本研究の結果から今後わが国の医療バイオ技術に関する国際競争力を高めるためには、早急に人材を投入することによって「技術移転体制の機能強化」を図ることが最も重要であるということが明らかとなった。そのために技術移転体制の機能を正確に測定できる新たな「技術移転体制の機能評価方法」を開発する必要がある。

**結論：**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る。そのためには人材育成の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正確に測定するために新たに「技術移転体制の評価方法」を開発する必要がある。

## A. 研究目的

18世紀半ばの産業革命以降、社会はそれまでの農耕・狩猟型社会から工業化社会へと大きく転換した。20世紀にはエレクトロニクス技術の革命的発展により工業製品の大量生産が可能となった。その結果市民生活は豊かになり私たちは快適な暮らしを手に入れることができるようになった。20世紀はまさに「エレクトロニクスの時代」と言っても過言ではない。その一方で私たちは、人類がこれまで経験したことのない少子高齢社会を迎え、環境問題、食糧問題、エネルギー問題など先送りできない大きな課題を抱えている。これらの課題解決のキーとなるのがライフサイエンスである。ライフサイエンスとは人間生活の基本である「生命・健康」「食糧」「環境」に深く関わる技術分野であり、この分野の技術開発の重要性は世界各国で共通に認識されている。20世紀の「エレクトロニクスの時代」に対して、21世紀は「ライフサイエンスの時代」と位置づけることができる。

ライフサイエンスの中核技術は「遺伝子工学技術」「遺伝子解析技術」「発生工学技術」「蛋白工学技術」「糖鎖工学技術」「遺伝子機能解析技術」「蛋白質構造解析技術」「蛋白質機能解析技術」「糖鎖遺伝子技術」「ゲノム創薬技術」「遺伝子治療・

診断技術」「ナノバイオテクノロジー」「バイオインフォマティクス」「細胞」「微生物・酵素」「組換え植物」「組換え動物」「バイオ医薬品」「バイオ化学品」等であり、中でも「ゲノム創薬<sup>注1)</sup>」はライフサイエンスに含まれる多くの技術が集積した技術である<sup>1)</sup>。かつてゲノム研究は純粋科学として発展を続けていたが、1974年11月にスタンフォード大学のS.N.CohenとH.W.Boyerにより出願された遺伝子組み換え方法の発明に関する特許(Cohen-Boyer特許<sup>注2)</sup>)が米国特許として成立することにより、特許・知的財産権を武器としたビジネスが世界で急速に展開している。これらことから、遺伝子・ゲノム関連技術による新たな産業革命が21世紀を迎え本格的に始動したと考えることができる<sup>2)</sup>。

ライフサイエンス関連のこれまでの重要特許は、ほとんどが欧米からの出願によるものであり、その多くは大学発の特許である。ライフサイエンス関連技術に関する特許で立ち後れが目立つ我が国が、21世紀の「ライフサイエンスの時代」に国際競争力を向上させるためには、大学における研究開発を更に充実させ重要特許と見なされる基本的な特許、広い応用が期待される特許を出願することが重要である。そのためには大学が独自に戦略的に特許を出願し、特許技術をオープンにすることにより積極的

に技術移転する必要がある。

遅ればせながらわが国においても 1998 年 5 月「大学等における技術に関する研究成果の民間事業者への移転の促進に関する法律」(大学等技術移転促進法)、1999 年 8 月産業活力再生特別措置法、2000 年 4 月産業競争力強化法が成立し、大学研究成果を産業に結びつける法制度が整備された<sup>2)</sup>。

本研究の目的は、医療バイオ技術(とくにゲノム創薬)に関する産学共同研究の現状と課題を明らかにすることである。とくに産学共同研究の今後の課題については、1998年5月の大学等技術移転促進法成立以降、わが国でも徐々に整備されつつある技術移転機関<sup>注3</sup>(Technology Licensing Organization, TLO)の機能に問題があるのではないかという仮説をインタビュー調査によって検証することである。

## B. 研究方法

1) ゲノム創薬に関する文献調査。

2) 平成18年2月7日に開催された千里ライフサイエンスシンポジウム「ゲノム創薬—その医療への応用—」において、ゲノム創薬に携わっている5名の大学研究者、1名の医療バイオ技術専門ジャーナリストとゲノム創薬に関する最新の知見に基づいた意見交換。

3) 上記1)と2)を参考にインタビュー調査の質問事項を決定し、平成18年2月16日、2月20日、2月24日に、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。事前に質問項目の概略を伝え、1人当たり1時間半～2時間のインタビューを行った。

表. インタビュー調査内容の概略

インタビュー項目	キーワード、キーセンテンス
(1) ゲノム創薬の産学共同研究の実態	現状と課題をテーマにフリートーキング 1) TLO 2) 大学側の窓口(リエゾンオフィス) 3) 大学の研究者 4) その他(ベンチャーキャピタル)
(2) ゲノム創薬において今後どのような分野への投資効果が大きいと考えられるか	1) 技術領域: 核酸医薬、ペプチド医薬 抗体医薬、低分子化合物 2) 対象疾患: 感染症、悪性新生物、 慢性疾患 3) その他



(3) ゲノム創薬の経済性	1) テーラーメイド医療の促進 2) 新薬開発コストの増大 3) イノベーションのジレンマ
(4) ゲノム創薬に求められる体制、人材	1) 必要な体制、人材 2) 必要とされる教育 3) 報酬制度

### C. 結果

外資系製薬会社事業部長、内資系製薬会社社長、国内ベンチャー企業社長のインタビュー結果の要約を以下に示す。とくに発言者を特定してないものは、二者あるいは三者がほぼ同じ内容の発言をしたものである。

#### 1. ゲノム創薬の産学共同研究の実態について

##### a) 現状

- 平成16年4月の国立大学の独立行政法人化と相まって、大学発ベンチャー創業の奨励、TLO整備がすすみ形はかなり整ってきたが、本当の実績は伴っていない。今日の実績は、旧来の囲い込み式の産学協同研究の成果である。
- 企業の立場では、旧来のような研究室への個別アプローチの方がより自由が利き実質的な共同研究ができるという意見もある。旧来の個別アプローチとは具体的は成果がないまま、半分税金をかける感じで丸抱えしたりプロジェクトに相乗りする形のものである。  
(外資系製薬会社事業部長)
- 外資系企業として国際的なビジネス水準にかなったTLOの設置を望む。  
(外資系製薬会社事業部長)

##### b) 課題

#### (1) TLOが未成熟

- バイオサイエンスに精通した人材がいない。
- 特許に関する知識が不足。
- 企業とどのようにビジネス交渉をすすめてよいかわからない。
- 契約のプロセスを知らない。
- どのようなビジネスポリシーなのか説明できない。
- 研究成果についてプッシュ型の積極的な売り込みがない。せいぜいデータベースを公開するレベルである。
- 英語ができない。資料も日本語しかない。契約のテンプレートも日本語のみ。  
(外資系製薬会社事業部長)
- ノンコンフィデンシャルな資料がきわめて貧弱。ほとんど内容を開示しないで、すぐ秘密保持契約に持ち込もうとする。技術内容の開示があまりにも漠然としていて評価のしようがない。  
(外資系製薬会社事業部長)
- 国際出願がされていないことが多い。国際出願は企業任せという姿勢がほとんど。中途半端に国内出願されているとそれが足かせとなって国際出願でいないことも多い。  
(外資系製薬会社事業部長)

#### (2) 大学側の窓口 (リエゾンオフィス)

- 大学によっては、研究に関して何の専門知識のない事務官が窓口になっている

ところがあり、実質的な話が全くできない。

- 大学によっては、教授・助教授レベルの教官が兼務で窓口となっているが、多忙すぎて何の役割も果たしていないことがある。
- 研究成果について大学側から積極的な売り込みがない。

### (3) 大学の研究者

- ビジネス意識に乏しく、TLOへの協力姿勢にかけることがしばしばある。
- 情報を隠匿する傾向にある。
- 企業側に技術の有用性をアピールするために必要なノンコンフィデンシャルな資料が作成されておらず、TLO側も企業側への説明に難渋することが多い。
- 研究者は企業情報、資金力、マンパワーを利用して自分の研究を推進しようという身勝手な期待を漠然と持っていることが多い。交渉がビジネスライクに進まない。

### (4) その他

- 大学発ベンチャーを支える財務的なインフラがない。スタートアップの資金援助があってもその後市場から資金を集められる段階に達するまでのサポートがない。ベンチャーキャピタルが実質は伴わないのにイメージのみ先行させて無理矢理上場させようとするケースもある。
- 大学発ベンチャー側にビジネスディベロップメントのプロフェッショナルがない。研究者やベンチャーキャピタルから派遣されている素人が対応しているケースが多い。そのため戦略を立てることができない。企業と交渉することも

できない。

- 大学院生も積極的に参加させる制度が必要。研究費から大学院生の授業料、生活費などを支援することができる。
- 企業側も産学連携の窓口に、エース級の人材はほとんど置いていないのはいか。

(外資系製薬会社事業部長)

- 医薬品業界の団体が、大学およびTLOと積極的に意見交換しても良いのではないか。

(外資系製薬会社事業部長)

## 2. ゲノム創薬において今後どのような分野への投資効果が大きいと考えられるか

この質問に対しては、当初期待していたようなわが国が目指すべき特定の分野や研究の具体的な方向性は示されなかった。三者の意見は以下のようにまとめることができる。1970年代に開発されたDNA組み替え技術を基礎に置いたゲノム配列やcDNA配列の決定がバイオテクノロジーの第1次イノベーションだとすると、20世紀末から急速に展開している遺伝子多型（ポリモルフィズム）<sup>註4</sup>、cDNAと機能、RNA、DNAチップ、マイクロアレイなどのゲノムに関する新しい知識や技術は第2次イノベーションの到来を示唆していると考えることができる。今後第1次イノベーションのバイオテクノロジーの特許権は満了するものが多くなるので、第2次イノベーションの潮流をうまくつかめれば、特定の分野に限らずあらゆる分野で、わが国にもゲノム創薬のビジネスチャンスがある。ゲノム創薬においては、大学における基礎研究をもっと充実させ広く応用の利く基本特許の獲得を目指す必要がある。