

今月の主題 ファーマコゲノミクス

総論

ファーマコゲノミクス検査を活用する創薬と国際化に向けて

増井 徹

臨 床 検 査

第 54 卷 第 10 号 別刷

2010 年 10 月 15 日 発行

医学書院

ファーマコゲノミクス検査を活用する 創薬と国際化に向けて

増井 徹¹⁾

(SUMMARY) ファーマコゲノミクス検査を基礎として、2005年米国FDAは自主的なバイオマーカーデータ提出を企業に勧告し、その成果が見えてきた。ゲノム情報を基本とし、時々刻々と変化する生物体としてのヒトの病態を反映したバイオマーカーを掴むために多くの試みがなされ、その基礎となる生物資源の価値が高まっている現状が明らかとなっている。現在日本で行われた治験時採取試料などが、海外の解析拠点に集積され、当該医薬品以外の研究にも利用できる体制が整えられつつある。

〔臨床検査 54：1131-1137, 2010〕

(KEYWORDS) ファーマコゲノミクス、バイオバンク、サロゲートバイオマーカー

はじめに

薬はそれ自身や代謝物が人の肉体へ働きかけるものである。人体をブラックボックスと考えるとインプットが薬であり、アウトプットがその効果と考えられる。その効果は劇毒的なものから、治療への貢献まで、広い幅をもつ。そこで、適切な量を適切な時期に投薬することによって、薬の効果を最大限に引き出し、その副作用を最小限にしようとする試みは、薬が使われ始めてからいろいろな形で行われてきた。

作用が緩慢で、間違っても生命にかかわらない薬であれば、医師は“これを飲んで様子を見てください”と患者に薬を渡して自宅に帰し、次の診察時に薬を飲んだ後の様子を聞き、そのままその薬をその用量で続けるか、量や薬の種類を変える

かを検討する。

ところが、切れは良いが、一歩間違えば命にかかわるような場合には、“それでは入院して薬の用量などを検討しましょう”ということになる。この場合は、薬について量や時宜などの調整を、経験に基づいた“試行錯誤”によって行うことが前提となる。

1つの薬でも、年齢、体重、性差などにより効きかたが異なる。また、体調(反応する側)や、肝臓や腎臓など薬の働きに強くかかわる臓器に障害がある場合もある。このように、体と薬の関係を変化させる要因は多い。

そのような薬の使用に関する問題を遺伝情報などから解決する動きが、ファーマコゲノミクス(pharmacogenomics; PGx)という考えになった。この考え方自体は、60年ほど前から存在したと言われる¹⁾。

しかし、最近のゲノム解析技術の進歩が、白黒のはっきりしたゲノム情報の利用を可能とした。ここで“白黒のはっきりした遺伝情報”と言ったのは、核酸の配列情報を意識しての話である。ファーマコジェネティクス(pharmacogenetics; PGt)で利用される薬の代謝酵素の核酸の配列情報は、デジタル情報であり、明確な性質をもつが、個人における薬の作用にはほかの多くの要因が絡み、その塩基配列の最終的な意味は、それだけでは決まらない、ほかの多くの要因により影響を受けるPGxの世界の話である。

本稿においては、薬の研究がPGxからヒトの肉体全体の反応としての薬物動態学へ回帰しているようにみえること、また、サロゲートバイオ

1) 独立行政法人医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部部長/政策・倫理研究室リーダー

マーカーの再認識, また新しいバイオマーカーの検索の中で, 質の高い生物資源の収集が重要な意味をもつようになってきて, 米国, ヨーロッパがともに力を入れてきたことについて考察する。

● PGt と PGx

ここでまず, PGt と PGx の違いは何であるかについて述べておきたい。ここでは ICH の定義, CIOMS の定義を並べる。

1. ICHE15 2008

2.2 ゲノム薬理学と薬理遺伝学

2.2.1 定義

2.2.1.1 ゲノム薬理学

ゲノム薬理学(PGx)は次のように定義される: 薬物応答と関連する DNA および RNA の特性の変異に関する研究

2.2.1.2 薬理遺伝学

薬理遺伝学(PGt)はゲノム薬理学(PGx)の一部であり, 次のように定義される: 薬物応答と関連する DNA 配列の変異に関する研究²⁾

2. CIOM2005

「薬理遺伝学は、『薬物反応性に影響を与える薬の挙動(薬物動態: pharmacokinetics)や薬の作用(薬力学: pharmacodynamics)に關係する DNA 配列の個人間バラツキ(variation)の研究』と定義される。これに対して, ゲノム薬理学は, さらに幅広く, 易罹患性(disease susceptibility), 薬の発見, 薬理作用, 体内挙動, 薬物反応性を解明するためのゲノム技術の応用と定義される³⁾

日本の中の議論においても必ずしも一定の定義ではないように議論される場合がある。その状態は改善されているが, それと同時に, それらを使い分けることで, 必ずしも議論が正確になるわけでもないことを知っておくべきである。

後で詳しく紹介する米国がん研究所(National Cancer Institute; NCI)のヒト生物資源保管施設の実務要領は, 10 頁近い用語解説がついている。長い文書ではないのだが, その中で一回しか出てこない用語についても解説を加えている。これは, 今後の議論をこの用語集に基づいて行おうとするものである。ICHE15 もそのような動きの一

環であることを意識することが重要である。標準化は共通の言語によるコミュニケーションから始まることを銘記するべきである。

● PGx と国際化

このような動きの中で, 国際研究が重要である理由は, Genome Wide Association Study (GWAS)に始まるゲノム研究の発展を見れば明らかである。GWAS が始まった時期には, 日本人で見つかる易罹患性遺伝子と白人の間で見つかるものが異なることから, 人種により病気に關係する遺伝子は異なると考えられた。しかし, その後, 日本人と白人のアリル頻度の違いから, 統計学的解析で見えるものが違うということが明らかとなった。すなわち, 日本人で統計学的に有意に発見された遺伝因子は, 白人集団では統計学的には有意ではないが, 罹患への寄与において重要な位置を占めるということである。また, その逆も成り立つ。そして, それらの弱い力の掛け合わせが重要な情報を与えることを考えると, 国際的な研究を行うことが PGx においても不可欠なのである。いろいろな限界が言われており, エピゲノム研究や実験動物モデルの重要性など, 総合的な取り組みが必要である。

特に薬の副作用では, 頻度の低いしかし重篤で時には致命的な副作用を予想してその発生を防ぐことが重要であると言われている。国際的な共同研究の実施あるいは, それぞれの遺伝的背景を基に, 得られた結果を注意深く比較検討することが, どのような遺伝的背景の集団にとっても重要性をもつ。特徴のある副作用を示すヒト集団の副作用要因研究は, ほかの人間集団にとっても重要であると考えられるのだ。

このように, ゲノム情報の利用は, 遺伝子発現を含む, 非ゲノムバイオマーカーの時代であっても重要な意味をもつ基礎情報である。そして PGx はこのような研究の総体を表す言葉である。薬が効くときの生体の状態は, 刻一刻と変化する表現型の世界だからである。

また, 集団としての「人種」を比較することはできるのだが, 個人を捕まえて, 人種を語ることは困難である。集団で得られた研究成果を, 一人

の人間に適応することは、かなり難しい側面をもつ。ゲノム研究が集団を統計学的に研究する手法を主な解析手段として使っている点には注意する必要がある³⁾。また、薬と副作用の関係でも、それぞれのカテゴリにおいて、偽陽性と偽陰性が見られる点などを、一般の患者と医師がよりよく理解する必要がある。

これらの理解のうえに PGx を、そして PGx 検査を活用する基礎ができるのである。

● 試行錯誤からゲノム情報の ● 利用へ、そして非ゲノム情報 ● バイオマーカーへ

2007年頃の論文を見ると、PGx、特にPGtを導入することで、先に述べた試行錯誤をやめて、“黙って座ればぴたっとわかる”というような薬の種類を、用量を、そして投薬時期を決めることができるような論調がみられる。しかし、その後の動きを見ると、ことはそれほど単純ではない。最終的な結論を言うと、この何年間かの経験の中から、代謝酵素のゲノム情報から遺伝子発現情報の重要性へ、そしてゲノムマーカーから非ゲノムマーカーへ、そしてバイオマーカーを採取しやすい遠隔の組織(例えば血液)から得る、サロゲートバイオマーカーへと動きをシフトしたことが伺える。

ゲノム情報はPGtを支えるのだが、先に述べたように代謝酵素の研究と異なり、ADME(薬の吸収、運搬、代謝、排泄)のほかの役者(例えばトランスポーター)の研究が進まない現状もあり、また、病気の状態が反映された人体において、ゲノム情報だけを論じてみてもかなり怪しいこと、ゲノム解析技術の進歩から、すべての情報がわかった状態でも、シミュレーションは難しいことを踏まえての方向性の変化であろう。

ゲノム情報に依存するPGtが日本で重視される理由は、実際に薬のADMEに関係する組織から生検でサンプルを採取し、ADMEへの影響を測定する枠組みが整備されていないからと考えられる。また、ゲノム情報がわかって、発現、翻訳、修飾などのいくつもの段階があつて初めて薬のADMEの全体像を知ることができる。PGx

はより広い範囲でのバイオマーカー研究を支えるものである。

● ヒト組織の収集と ● サロゲートバイオマーカー

使いやすいバイオマーカーの要素とは⁴⁾、①体の抹消の組織あるいは体液など(血液、呼気、唾液、尿、髄液)に存在すること、②手軽に、安価に検出、定量的に測定できること、③注目する組織の様子を、できれば定量的に示すこと、である。

このような性質があれば、ターゲットとなる組織の病変の様子をうまくいけば定量的に測定することができる。古典的な例はCRP(C-reactive protein)である。炎症が起きると組織から、肺炎球菌のC多糖体と結合する蛋白質が血中に放出される。通常CRPの量はごく少ないので、炎症の指標として使われる。定量性は必ずしも高くはないといわれるが重要なマーカーである。

今注目を受けているのは、メカニズムの面で直接的に関係があるかよりも、先に挙げた3の項目を良く満たすサロゲートバイオマーカーである。

● 米国 Food and Drug ● Administration の動き

技術的に簡単になったゲノム情報を揃えるのは当たり前ようになってきた。それと同時に、研究者や特に規制当局は、それらのデータの臨床における有用性を強く求めるようになり、PGxの重要性が認識された。

2003年の11月に案文を公表し、2005年5月に最終版となった「企業に対するガイダンス：PGxデータの提出について」(Guidance to Industry: Pharmacogenomic Data Submission)は、FDAの方針として、規制に利用しないことを条件として、PGxのデータの提出を奨励したものである。多くの折衝の中から製薬企業からの信用を取り付けた、セーフハーバー(safe harbour)方式と呼ばれるものである。この動きは最終的に、とEMAが参加する形で、かつゲノムデータだけに限らないという活動(Voluntary

Exploratory Data Submission ; VXDS)へと発展した。この成果は Perspectives として、Nature Reviews に発表された⁹⁾。詳しい内容については報告を参照していただくとして、本稿に關係する部分について簡単に紹介する。

筆者は FDA の關係者が 8 名、企業關係者 17 名、EMA 1 名、大学關係者 2 名、NITR (National Institute of Toxicological Research) 3 名からなる。

この総説の著者の数を見ても、圧倒的に FDA と企業が主導権を握っていることが理解される。

VXDS においては、FDA は企業においてバイオマーカーがいかんにして生み出され、解析されるかを知ることができる。また、FDA と企業が直接議論する VXDS 会議では、データの科学的、臨臨床的、統計学的、技術的側面が議論される。2009 年までに 40 の提供を受け、この報告書はその議論が基になっている。この会議の数で面白いのは、2004~2008 年に掛けて、FDA が 35 回、そのうち、多いのは代謝と内分泌(6 回)、腫瘍学(6 回)となっている。そのほかは、リウマチ学(4 回)、毒性学と薬理学(3 回)、精神医学(3 回)、肺疾患学とアレルギー(3 回)、心臓病学(2 回)などである。EMA は同じく 35 回であるが、心臓病学(7 回)、腫瘍学(6 回)、免疫学(5 回)、代謝と内分泌学(5 回)、免疫学(5 回)、抗感染症学(5 回)などとなっている。

報告セクションは以下のタイトルをもつ。

- Wyeth の腎細胞癌バイオマーカー
- Roche の 5-FU の毒性マーカー
- Lilly の Prasugrel のバイオマーカー
- AstraZeneca の Ximelagatran のバイオマーカー
- Novartis の腎臓同種移植のバイオマーカー
- Pfizer のゲノム毒性学マーカー

遺伝子の変化がなくても、多くの病気は起きる。癌のような特別な病気において、遺伝子変異が重要であり、病気の分類に利用できる指標として活躍している。しかし、実際には多くの病気は、ゲノムの変化なしに発症する。もちろん、病気の分類に、ゲノム情報が使える可能性が高く、そのために候補遺伝子の情報が VXDS の中で多くを占める。

という 35 の取り扱いの部分で、12 が候補遺伝子、14 がマイクロアレーによる遺伝子発現研究についてのデータであった。興味深いのは、2004~2006 年、2006~2008 年を区切ってみると、前半では候補遺伝子の情報は 1、マイクロアレーによる遺伝子の発現研究の情報が 11、提供されている。HapMap プロジェクトが終わり、主要な SNP 情報の整理が行われ、GWAS が定着している中で、候補遺伝子を見つけ、それを利用できる環境が整ったことが理解される。

面白かったのは、Wyeth の進行した腎細胞癌に対して、小分子の mTOR キナーゼの阻害剤である Temsirolimus (Torisel) についての話である。この薬は 2007 年に Phase III で示された寿命延長により、米国とヨーロッパで承認された。

この Phase II の研究の中で、投薬前と後において、末梢血単核球におけるマイクロアレーによる遺伝子発現によるサロゲートマーカーの検索が行われた。健康人ボランティアと腎細胞癌をもつ患者を比べると、末梢血単核球の遺伝子発現のパターンが区別できることが示された。これは重要なサロゲートバイオマーカーとして今後の治療研究でのモニタリングのツールになることが期待される。

● NCI のバイオバンク構想

NCI は 2002 年から準備を始め、実態調査、利害關係者の公開での議論などを経て、2006 年に案文を公開し、2007 年に「米国国立がん研究所ヒト生物資源保管施設のための実務要領，“NCI Best Practices for Biospecimen Resources”¹⁰⁾を公表した。この文書は、NCI が研究費を助成する研究計画で収集されたヒト生物資源をネットワーク化して、その利用を促進し、癌研究の一層の促進をはかるというものである。この文書を筆者らは翻訳し、ネット上で公表している (<http://mbrdb.nibio.go.jp/>)。

1986 年ダルベッコが提唱した「ヒトゲノムの塩基配列を決定することで、癌という遺伝子の変異により引き起こされる病気が解明されるであろう」というヒトゲノム計画は、2003 年にその終結を迎えた。それを生かすために、自分たちの



図 世界の考え方を変えた 10 のアイデア

TIME 2009 年 3 月 18 日号より

もつ生物資源の利用について戦略を立て始めたことが想像される。

この報告書は、科学的と倫理・法的側面を丁寧に検討している。しかし、それと同時に、戦略として caBIGTM (cancer Biomedical Informatics Grid) というデータベースを作成して、それにそれぞれの研究施設がそのもつ生物資源のデータを登録することを第一歩としている。

2010 年の 1 月に NCI の担当部署である Office of Biorepositories and Biospecimen Research (生物試料レポジトリおよび生物試料を用いた研究事務局: OBBR) を訪問した際に、面白い話を聞いた。

1 つは、彼らが 1 検体約 2,000 ドルを掛けて収集した癌組織の半数が、蛋白質や遺伝子発現の解析に利用できる質を満たしていなかった。そこで、2010 年中を目処に癌組織採取に当たっての質についての実務要領を作成すると述べていたこと。

もう 1 つは、2009 年 3 月の TIME 誌の記事を紹介してくれた(図)。この記事は、NCI がバイオバンクを開始して、それが世界の考え方を変えた 10 のアイデアとして取り上げられていたことである。これらの動きは、先に紹介した FDA の VXDS の動きを意識しながら、NCI が立てた戦

略を明らかにするものである。バイオマーカーの探索の中で、最も得にくい癌組織を“80%生きた癌細胞を含む組織”として採取して保存することは、今後の癌バイオマーカーの研究にとって得がたいものとなる。

また、ヨーロッパも EU を基盤とする Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure (BBMRI)⁷⁾ を構想し、ヒト生物資源のネットワークによる収集と相互利用を企画している。

● ● ● EMA の文書に見る動き

EMA は 2005 年の FDA の VXDS 枠組みと連携を組んでいる。それと同時に、独自の動きもこの方面で見せている。2007 年 5 月に「ファーマコゲノミクスのサンプル、試験およびデータ処理に関する考察書 “Reflection Paper on PGx samples, testing and data handling”⁸⁾」を公表している。それが、この動きは先に述べた FDA の動きと連動する形で、生物資源、方法論からのアプローチを示しているようである。

この文書は、すでに採取され、固定された或いは保存された組織の RNA・DNA の抽出の時点から始まっている。しかし、NCI が 1 つに付き 2,000 ドルを掛けて収集した組織の半数が、蛋白

質および転写産物の研究において使い物にならないものであったことを述べている。

EMAは2010年には、「製薬製品の薬物動態の評価における薬理遺伝学的方法論の利用についてのガイドライン“Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal product”」の案文を公表しコメントを求めている。その中で、“PGx評価は危機管理および医薬品安全監視戦略で貴重なツールとなるかもしれない”という観測を述べている。

ゲノム解析技術の進歩は、多くの可能性を与えた、特にSNPs(single nucleotide polymorphisms)、CNV(copy number variations)などの多型の解析技術は、長足の進歩を遂げている。これらの方法を利用して、ゲノムDNAを調べることができ、DNAの化学物質としての安定性に助けられ、1つの測定における真の測定結果との適合の度合、同一試料の測定結果の一致の精密さ、あるいは反復可能性を高めている。ただ、この状況が、必ずしも人体の中での薬のADMEの全体像を与えないことは、2つの理由があるように思われる。

1つは、薬物代謝酵素に対する多型情報の集積とその生物学的、薬理学的な意味についての研究は進んだが、それはADMEの一部であり、トランスポーター遺伝子の多型研究とその生物学的・薬理学的な効果の研究が進んでいない。もう1つは、遺伝子の情報は体中で一定であるために、肝臓の代謝酵素の情報を血液から抽出されたDNAから推測することができるのだが、多型情報が最終的にどのように効果を示すかは、その周りの状況の変化に依存する。例えば、高代謝を示す遺伝子多型をもっているからといって、肝不全を起していれば、その高代謝性が発揮されるわけではないし、トランスポーターの能力が低ければ、代謝酵素の機能は発揮されない。

これらの問題は遺伝子情報をもつ生物学的な性質から生まれるものであり、遺伝子の発現研究がギガシークエンサーの導入などで、より比較しやすい環境が整ったとしても、解決される問題ではない。

● ● ● おわりに

「ファーマコゲノミクス検査を活用する創薬と国際化に向けて」という題名で書き始めてみて、あまりにも多くの動きがあることに戸惑った。しかし、それらの動きを眺めてみると、大きなうねりが見えてくるように思う。それは、PGxの利用、PGx検査の確立のための実証的研究に生物資源が必要であり、その整備が急速に進んでいることである。その動きは、DNAという化学的に安定な化学物質を利用して調べることができた情報の利用の限界を明確に示し、次の方向性が明らかにされてきたということだろう。

PGx検査が活用されて、本邦の創薬が国際化するためには、研究に段階から治験段階、そして市販後調査における検査の質を、そこで利用される生物資源の質の確保という形で国際化していく必要があると考えられる。

筆者らは、本年度から医薬基盤研究所、難病・疾患資源研究部に、政策・倫理研究室を立ち上げることができた。ここでは国内外のバイオバンクの動向調査、ヒト由来生物資源についての政策・倫理的な課題の研究を行っている。そのような活動の成果として、PGx検査を活用するために必要な施策として以下の点を提案したい。

- (1) ヒト由来の生物資源(組織などのモノと医療情報)の質の確保と量的な充実(生物資源基盤の充実、小規模なものネットワーク化など)。
- (2) そのための標準化されたあるいは比較可能な資源収集の推進(例えば、この研究にはこの採取、抽出、保存法という具合に)。
- (3) FDAのVXDSに示されたような、規制者と企業との実質的な、科学的根拠に基づく対話の促進(科学的な説明責任を果たすための基盤づくり)。

現在各企業はその治験の段階におけるDNAなどの試料の保存を始めているという。特に国際企業はその収集試料などを海外のセンター(バイオバンク)に集め、当該薬品、疾患以外の研究に用いる体勢を整えつつある。

今後は、治験における集積だけでなく、広く臨

床の場での蓄積を可能にする仕組みが重要となる。また、DNAだけでなく、組織資源の充実が求められる。例えば、NCIは温阻血時間1時間以内に組織試料の採取を考えている。そして、それは日本ではいくつかのハードルがある。例えば、外科医が説明責任のために摘出した組織を患者家族に見せている。しかし、温阻血時間1時間以内を満たすためには、それをしないという選択を行い、摘出後すぐに病理医の協力の許に研究用の組織を保存する必要がある。

すなわち、質の高い生物資源を確保して、次の研究や、さらに次世代の医療へとつないでいくためには、医療と研究が直結する形で動く必要がある。それは、専門家の覚悟、そして規制がサポートすることが必須となる。これらの要素がなければPGx検査を活用するための基盤ができない。

多くのデータが、日本だけではなく、世界的に意味のあるものであることは、これまでの研究から専門家は知っている。しかし、日本政府は戦略的、政策的な意志と実質を示す必要がある。まずは、今手元にある生物資源の実態を理解する必要があるのではないだろうか。それが、PGx検査の活用を目指し、国際的に通用する研究・開発、それを支える規制枠組みの創出の早道のように思われる。

謝辞 本稿を書くにあたり、提正好氏と玉起美恵子氏に多くの教授を受けた。ここに感謝の意を表す。

文 献

- 1) 津谷喜一郎(監訳):ファーマコジェネティクス CIOMS 2005, テクノミクス社, 2005年
- 2) ゲノム薬理学における用語集 ICH E15 ガイドライン(2008) http://www.pmda.go.jp/ich/e/e15_08_01_09.pdf(2010年8月3日現在)
- 3) Personalized medicine: who is an Asian? NEJM

369:1170-1171, 2007

- 4) Editorial: Biomarkers on a roll. Nature Biotechnol 28:431, 2010
- 5) Goodsaid FM, Amur S, Aubrecht J, et al: Voluntary exploratory data submissions to the US FDA and the EMA: experience and impact. Nature Reviews 9:435-445, 2010
- 6) NCI Best Practices for Biospecimen Resources: http://biospecimens.cancer.gov/global/pdfs/NCI_Best_Practices_060507.pdf(2010年8月3日現在)
- 7) Biobanking and Biomolecular Research Infrastructure: <http://www.bbMRI.eu/index.php/home>(2010年8月3日現在)
- 8) Reflection Paper on PGx samples, testing and data handling: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003864.pdf(2010年8月3日現在)

Summary

Internationalization of pharmacogenomics tests and drug development

Tohru Masui¹⁾

FDA announced its policy on voluntary submission of biomarker data on 2005. This resulted in pursuing effective biomarkers of patients and researchers are interested in more refractory surrogate biomarkers. This also means that uprising enthusiasm on biobanking in the international arena. Foreign pharmaceutical companies are collecting samples and information in Japan at the clinical drug tests and consolidate them in international analysis centers to use them in the future unknown medical research.

[Rinsho Kensa 54:1131-1137, 2010]

- 1) National Institute of Biomedical Innovation, Department of Diseases Bioresources Research/Office of Policy and Ethics Research, 7-6-8, Saito-Asagi Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

婦人科病理診断トレーニング

What is your diagnosis?

編集 清水道生

●B5 頁364 2010年
定価12,600円(本体12,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00734-4]

外科病理(診断病理:surgical pathology)という学問が日本でも見直され、その重要性が再認識されつつある。臨床においては、病理診断は最終診断であり、それに携わる者には広範な知識と判断力が要求される。近年、婦人科領域の病理においては新しい概念が次々と提唱されている。本書では、婦人科臨床においてよく遭遇する疾患を中心に、その病理所見をわかりやすく解説する。

