

TALE の結合サイトにメチル化シトシンヒドロキシラーゼ (Tet1) を融合させ、特定のメチル化 (5mC) 領域をヒドロキシメチル化シトシン (5hmC) に変換し、つづいて TALE の結合サイトと融合した DNA グリコシラーゼ (TDG) により、塩基除去修復させることによって脱メチル化させる。

② ヒストンのアセチル化、脱アセチル化の編集 (Histone modification editing)

- i) ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (Histone acetyltransferases ; HAT) である cAMP 応答配列結合タンパク質 (cAMP response element binding protein ; CREBBP or CBP) と TALE の結合サイトの融合によって特定領域のヒストンをアセチル化修飾させる。
- ii) ヒストンデアセチラーゼ (Histone deacetylase 2 ; HDAC2) と TALE の結合サイトの融合によって特定領域のヒストンを脱アセチル化させる。

これらの DNA 配列をターゲットとするエピゲノム編集技術を、治療が必要な組織に限定して働かせるようにするため、TALE と『CRY2 と CIB1 の二量体化を青色光の照射依存的に引き起こす手法』を組み合わせ、LITE (light-inducible transcriptional effector) system が開発された。この技術では、エピゲノムを編集するための上記のエフェクターと TALE と CRY2 と CIB1 の融合蛋白を、青色光が照射された領域に限定して働かせることが示されている。

ゲノム編集の開発の歴史は浅いものの、最も注目されているゲノム関連技術であり、昨年のヒューマンサイエンス研究振興財団開発振興委員会創薬技術調査 WG でも報告してきた。このようなゲノム編集技術は、基礎研究だけでなく、再生医療への応用研究も始まっており、今回紹介した「エピゲノム編集」も今後期待される応用分野である。

### 3. 国際的な取組み

(1) 国際エピゲノムコンソーシアム IHEC

国際ヒトエピゲノムコンソーシアム The International Human Epigenome Consortium (IHEC) は、様々な病気や生命現象に関わる高精度のヒトエピゲノム地図をつくることを目的として、2010年に設立された国際的な研究組織である。2014年現在、米国、EU、イタリア、韓国、ドイツ、カナダ、日本が IHEC に正式参加している。

日本では、文部科学省の科学技術振興機構 (JST) がファンディングする研究プロジェクトである戦略的創造研究推進事業 (CREST) が IHEC を支援しており、IHEC 日本チーム (CREST/IHEC) は、CREST 「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域の研究プロジェクトとして 2011 年から参加している。現在、山本雅之氏 (東北大学大学院医学系研究科 医学部長) を研究総括者、牛島俊和氏 (国立がん研究センター研究所 上席副所長) を副研究総括者とし、3つの研究チームとデータベースを構築するチームで構成されており、国立がん研究センターを中心とした消化器 (胃、大腸、肝臓) 関連のエピゲノム研究チーム (代表、金井弥栄分野長)、東京大学エピゲノム疾患研究センターを中心とした体内各部位の血管内皮のエピゲノム研究チーム (代表、白髭克彦センター長)、九州大学エピゲノムネットワーク研究センターを中心とした胎盤及び子宮内

膜の細胞種毎のエピゲノム研究チーム（代表、佐々木裕之センター長）と産業技術総合研究所を中心としたデータベースを構築するチームが進められている。現在、CREST/IHEC Japan Epigenome Database を利用するための Web ブラウザを構築しており、データ公開版の Web ブラウザについては、2015 年 3 月にリリースを予定しているとのことである。

#### ①IHEC の目的

- ・ 今後 7～10 年の間に、疾患に関連するヒト細胞のエピゲノムのうち少なくとも 1,000 個の標準エピゲノムを解読する
- ・ 各国の研究者がデータを活用できるよう、データの解析方法、提供フォーマットを標準化・共通化する
- ・ 参加国のファンディングエージェンシーと研究者の取組みを支援する
- ・ IHEC が公開する標準エピゲノム地図は、がん、腎臓・代謝疾患、神経変性疾患、免疫・アレルギー疾患、幹細胞とその分化、細胞のリプログラミングなど、さまざまな疾患研究や生命科学研究の基盤となると期待されている。

#### ②IHEC のデータポータルサイト<sup>7)</sup>

IHEC は 2014 年 9 月 24 日にデータポータルサイトを開設し、解析結果を公開している。サイトには以下の 3 つのツールがあり、それぞれの方法でデータにアクセスできる

- ・ Data Grid ; 容易に利用できるデータを可視化し、動的に結果にアクセスできる。
- ・ Downloads ; 各研究グループや解析方法などセクション別に直接解析結果をダウンロードできる。
- ・ Genome Browser ; California 大学 Santa Cruz 校 (UCSC) のゲノムブラウザとともに IHEC の解析結果にアクセスできる。

#### (2) Roadmap Epigenomics Mapping Consortium<sup>8)</sup>

米国の NIH が進めている Roadmap Epigenomics Mapping Consortium では、疾患に関連するヒトのエピゲノムデータマップを作成することを目的としている。ENCODE 計画の成果を基盤として、ヒトの幹細胞、各組織、疾患及び健常組織から直接採取したゲノム上で機能している調節エレメントやゲノム配列解析、DNA メチル化、ヒストン修飾などのエピゲノムに関する包括的な参照データを統合していく。2015 年 2 月 18 日、Nature にて、本コンソーシアムの概要・成果における 8 報の新しい論文のレビューも News & Views Forum に掲載されている<sup>9) 10)</sup>。本報告書では、詳細は省略させて頂くので、詳しくは Nature の web サイト ([www.nature.com/epigenomeroadmap](http://www.nature.com/epigenomeroadmap)) を参照にして頂きたい。なお、本コンソーシアムでは、データの拡充も想定し、プロトコール、試薬、及び解析ツールの開発、標準化も進めるとしている。今後の、成果に期待したい。

## 4. エピゲノム診断と治療の進展

### (1) エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出

各組織の細胞のエピゲノムを、正常な組織細胞、病変またその過程の細胞について解析

し、表現される現象との関連性を解明することで、疾患の予防・診断・治療法、健康維持に資することができる。平成 23 年度から文部科学省の選定した戦略目標「疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の解明等の基盤技術の創出」のもとで進められ、一部は IHEC と連携している。

がんや、動脈硬化、糖尿病、神経疾患、自己免疫疾患などの慢性疾患において組織細胞のエピゲノム解析から、病因または病態進行の要因となるエピゲノム異常を見だし、画期的な予防・診断・治療法へとつながる基盤技術を目指している。

## (2) エピゲノムと発がんとの関連

エピゲノムの DNA 修飾であるシトシンの 5 位の炭素のメチル化修飾は転写の抑制に関与していることは知られていたが、それを脱メチル化する酵素（また過程）は長く不明のままであった。2009 年に TET1 及び TET2 により 5-メチルシトシンが酸化された 5-ヒドロキシメチルシトシンが発見され、さらに 5-ホルミルシトシン、5-カルボキシシトシンへと酸化されることで、この箇所で塩基除去修復が行われシトシンへと変換される過程が次々と明らかとなった<sup>11) ~14)</sup>。ほ乳類は TET ファミリーとして TET1、TET2、TET3 の 3 つをもち、これらのタンパクはいずれも C 末端側に、Fe<sup>2+</sup>及び  $\alpha$  ケトグルタル酸を補酵素とする酸化酵素に共通したドメインである DSBH ドメインを有している。TET が発見されてから 5 年近くが経過し、構造基盤が明らかとなった<sup>15)</sup>。

補酵素として働く  $\alpha$  ケトグルタル酸は、イソクエン酸から isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) と isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) によって産生される。一方、グリオーマでは、IDH1 と IDH2 遺伝子には高頻度の変異がみられることが知られている。グリオーマの IDH 変異は機能の消失ではなく、変異型酵素では  $\alpha$  ケトグルタル酸を 2-ヒドロキシグルタル酸に変換する新たな酵素特性が報告されている。この変異による 2-ヒドロキシグルタル酸が、グリオーマの発生に関与しているかは不明だったが、H3K9 脱メチル化酵素 KDM4C の活性を阻害することで特定のヒストンのメチル化が増加し、それによって遺伝子発現プロファイルの再編成が起こっていることが示された<sup>16) 17)</sup>。

## 5. プラチナゲノム<sup>18)</sup>

対立遺伝子の優劣性の複雑さは古くから知られており、エピゲノムが関与しているとも言われている。一方、対立遺伝子の優劣性の複雑さが生み出す興味深いものとして、ゲノム上の未解読領域の存在が報告されている。エピゲノム研究を進める上で、未解読部分のない真のゲノム配列の公開は極めて重要なことである。ここでは、ゲノム研究のトピックとして、未解読領域のない真の全長ゲノムである“プラチナゲノム”について紹介する。既に、2000 年に全ゲノム解読は終了したと思われているが、実際には 99%以上の完成と宣言されている。その後も、改定が繰り返されているが、ゲノム領域にはギャップと呼ばれている未解読領域が存在していることが明らかとなっている。この未解読部分の無い、真の全ゲノム配列が“プラチナゲノム”である。通常、我々生物には両親から受け継いだ 2 組の染色体が存在する。一方、一般的なシーケンシング手法は、染色体レベルで解析するのではなく、大量の DNA をコピーした後、DNA を断片化して解読し、解析プログラムによりつなぎ合わせて配列化していく。このつなぎ合わせの過程で、連続した反復配列

及び複雑な対立遺伝子の多様性により、アッセムブリエラーが起こり、ギャップ部分が生じる可能性がある。そのため、できる限り読み取り断片長が長いシーケンサーによる解読が必要とされ、従来のシーケンサーによる配列解析だけでなく、読み取り断片が 500～10,000 塩基以上とされる Pacific Biosciences が開発した SMRT 法による一分子シーケンサーを用いた配列解析が進められていた。2014 年 11 月、2015 年 1 月に、それぞれ二つのグループから、ヒトの染色体 1 組しか有さない細胞を用いて実施されたギャップ部分を含むゲノム配列解析の研究結果が報告された<sup>19) 20)</sup>。その中で、炎症性腸疾患と関連する遺伝子のゲノム領域に新たにリピート配列が認められ、さらに、筋萎縮性側索硬化症、脆弱 X 症候群と関連するゲノム領域の中にギャップ部分が認められたと報告されている。これら以外に約 100 万箇所のギャップ部分が解読できたとされた。これらは、対立遺伝子の優劣性の複雑さから生じたものと考えられ、今後エピジェネティックなアプローチからも研究が進められることを期待したい。ゲノム配列研究の究極のゴールは、ギャップ領域のないゲノム配列、プラチナゲノムの公開である。このようにギャップ部分が明らかにされることで、疾患原因遺伝子や疾患関連遺伝子、即ち、より正確な診断マーカーの発見につながる可能性を秘めている。

## 6. 課題

エピゲノムに関する基礎研究については、盛んに行われており、今後多くの成果が出てくるであろう。しかしながら、エピジェノミックな変化を診断やコホート研究に活かすためには、多くの課題があると思われる。一つは、多くの変化が体細胞性の変化のため、単純に血液検体のみで評価できず、血液系の疾患を除き、組織の採取などが必要となる。患者であれば可能であろうが、健常者では実施は難しい。また、検出においても、検体の調製、細胞分離など手間がかかり、コストもかかる。岩手医大を中心としたコホート研究においても、エピゲノムを取り入れているが、必ずしも検体数が十分とは言えない。今後、大規模な試験に取り入れるためには、コストダウンもさることながら、解析手法や検出系の開発が必要であろう。

### 【参考文献】

- 1) Koyanagi-Aoi, M., Takahashi, J. et al., “Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells.”PNAS 110, 20569-20574 (2013)  
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/ktakahashi/?p=1439>
- 2) Ohnuki, M., Yamanaka, S., Takahashi, K. et al. “Dynamic Regulation of Human Endogenous Retroviruses Mediates Factor-induced Reprogramming and Differentiation Potential.”PNAS Online publication 5 (2014)
- 3) Alexandre Fort, Piero Carninci et al., “Deep transcriptome profiling of mammalian stem cells supports a regulatory role for retrotransposons in pluripotency maintenance.” Nature Genetics, 2014, doi:10.1038/ng.2965  
[http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140429\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140429_1/)
- 4) Sekita, Y., Ishino, F. et al. “Role of retrotransposon-derived imprinted gene, Rtl1,

- in the feto-maternal interface of mouse placenta.” *Nat. Genet.* Jan 6 online (2008)
- 5) [http://www.keio.ac.jp/ja/press\\_release/2013/kr7a430000d4fil-att/140303\\_1.pdf](http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2013/kr7a430000d4fil-att/140303_1.pdf)  
(2014)
  - 6) Jeremy J. Day “New approaches to manipulating the epigenome.” *Dialogues Clin Neurosci.* 16 (3) :345-357. (2014)
  - 7) <http://epigenomesportal.ca/ihec/> (2014)
  - 8) NIH Roadmap Epigenomics Project ホームページ  
<http://www.roadmapepigenomics.org/news/item/100-tissue-cell-types-map>
  - 9) *Nature* (2015年2月19日、特集号ウェブサイト)  
<http://www.nature.com/collections/vbqgtr>
  - 10) *Nature* 518 : 314-316. (2015)
  - 11) Tahiliani, M., Kian, P. -K., Yinghua, S. et al.: “onversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1”. *Science*, 324, 930-935. (2009)
  - 12) Ito, S., D’Alessio, A. C., Taranova, O. V. et al.”Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification”. *Nature*, 466, 1129-1133. (2010)
  - 13) Aik, W., McDonough, M. A., Thalhammer, A. et al.“Role of the jelly-roll fold in substrate binding by 2-oxoglutarate oxygenases.” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 22, 691-700. (2012)
  - 14) Ito, S., Li, S., Qing D. et al.“Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. “*Science*, 333, 1300-1303. (2011)
  - 15) Hideharu Hashimoto, June E. Pais, Xing Zhang, Lana Saleh, Zheng-Qing Fu, Nan Dai, Ivan R. Corrêa, Yu Zheng, Xiaodong Cheng “Structure of a Naegleria Tet-like dioxygenase in complex with 5-methylcytosine DNA.” *Nature*, 506, 391-395. (2014)
  - 16) Chao Lu, Craig B. Thompson et al.“IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation” *Nature* 483,474–478. (2012)  
<http://www.nature.com/nature/journal/v483/n7390/full/nature10860.html>
  - 17) Sevin Turcan, Timothy A. Chan et al.“IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype” *Nature* 483,479–483. (22 March 2012)  
<http://www.nature.com/nature/journal/v483/n7390/full/nature10866.html>
  - 18) Ewen Callaway *Nature* 515 (2015) 323
  - 19) Chaisson MJP et al *Nature* 517 (2015) 608-611
  - 20) Steinberg KM et al *Genome Research* 24 (2014) 2066–2076

## (5)国内外における遺伝子検査ビジネスの現状と将来

ヒアリング先：京都大学医学研究科社会健康医学系専攻健康管理学講座

小杉 眞司 教授

### 要約

現在の遺伝子検査ビジネスは、コモンディジェズ・コモンバリエント仮説を元に、疾患の罹患リスクにかかわる遺伝子を調べ、易罹患性や体質を判定・評価するのが主たるものである。この遺伝子検査の評価要因には、臨床的妥当性、分析的妥当性、臨床的有用性、社会的有用性の4つが挙げられており、その中でも臨床的妥当性がクリアされるためには、感度、特異度、陽性的中率などのデータが一般集団を代表するものとして揃っていて、専門家が見て評価できる情報が提供されることが必要とされる。遺伝子検査ビジネスの先駆者である23andMeは比較的質の高い対象遺伝子の選択基準を持っていたが、それでもプロフェッショナルなアカデミアが納得できる水準には達していなかった。今後の遺伝子検査は全ゲノムシーケンシングに変わっていくと考えられ、個人のシーケンス情報に新しい知見を加えて解釈していくという時代になっていく。そうした流れの中で、健常者に対して陽性と判定されても予防法・治療法の無い疾患についての検査の臨床的な有用性は、今後の検討課題である。

### 1. はじめに

製薬業界においては従来から、ファーマコジェノミクス (Pharmacogenomics) やコンパニオン診断薬等の遺伝子検査に対する関心が持たれていたが、さらに近年、Direct To Consumer (DTC) の遺伝子検査ビジネスが盛り上がりを見せる中で、これらが医療とどのように関連するのかに興味が集まっている。

遺伝子検査ビジネスが今後、医療関連産業の中でどう位置づけられていくのか、その状況把握のために、経産省の「遺伝子検査ビジネスに関する研究会」の座長でもある小杉教授に、遺伝子検査ビジネスの業界の現状及び将来動向、規制的側面及び科学的側面における課題、などについて伺った。

### 2. コモンディジェズ・コモンバリエント仮説と遺伝子検査

コモンディジェズ・コモンバリエント仮説とは、標準配列と異なっている頻度が高い多型 (コモンバリエント) によって、頻度の高い疾患 (コモンディジェズ) が起こっているという仮説であり、遺伝子検査はこの仮説を元に実施されている。遺伝子検査ビジネスは健常人を含むより広い顧客を対象とするため、このコモンバリエントを調べるものが大半であり、レアバリエントを対象とした検査は対象としにくい。一般的にアレル頻度が1から5%以上のSNPがコモンバリエントと定義される。

2003年にヒトゲノム計画 (ヒト一人分のシーケンス) が完了し、その後、多型 (バリエント) を見つける作業が行われてきた。そこで目的とされたのが1%以上の頻度の多型を見つけて、疾患グループと疾患でないグループを比較する、いわゆるケースコントロールスタディが行われてきた。それをゲノムワイドの数十万とか100万単位之多

型に対して調べるのが Genome Wide Association Study (GWAS) である。GWAS で疾患の罹患リスクに明らかな有意差が認められた SNP について、逆にこの SNP を検査し、そのバリエーションを持っている人はある疾患になりやすいという判定を行うのが基本的な遺伝子検査ビジネスである。

### 3. 遺伝子検査に関するガイドライン

2003 年に遺伝医学関連 10 学会から「遺伝学的検査に関するガイドライン」が出され、この基本的な考え方は、2011 年に日本医学会へ引き継がれている。この中で遺伝学的検査は「検査が持つ分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性が十分なレベルにあることが確認されていなければならない」とされている。この考え方は、アメリカの CDC (Centers for Disease Control and Prevention、米国疾病予防管理センター) が提唱する ACCE モデル (ACCE は分析的妥当性 (Analytic validity)、臨床的妥当性 (Clinical validity)、臨床的有用性 (Clinical utility)、倫理的法的問題 (Ethical, social and legal issues) の頭文字) で考え出されてきた。ここでいう分析的妥当性というのは精度管理がきちんとしていて再現性が高いということ、臨床的妥当性というのは検査結果の意味づけが十分にされている、すなわち感度、特異度、陽性的中率などのデータがそろっていること、臨床的有用性というのは、上記に加えて診断がつけられることによって役に立つ、例えば疾患の見通しについての情報が得られることや、治療法、予防法に結びつくような臨床上のメリットがあること、と定義されている。

### 4. 遺伝子検査の臨床的妥当性

図 1 に示したそれぞれの枠の頻度、a、b、c、d を元に、臨床的妥当性に相当する、感度、特異度、陽性的中率などのデータが計算できる。疾患に罹患する人のうち検査が陽性である人の割合 ( $a/(a+c)$ ) を感度、疾患に罹患しない人のうち陰性であった人の割合 ( $d/(b+d)$ ) を特異性、検査で陽性だった人が本当に疾患に罹患する割合 ( $a/(a+b)$ )、つまり陽性結果の正診率を陽性的中率 (Positive Predictive Value) という。臨床的妥当性があるためには、これらのデータが一般集団を代表するものとしてきちんと揃っているということが必要であり、コホート研究などの疫学はそのために重要である。相対リスク (R: Relative Risk、検査の陽性者のリスクと陰性者のリスクの違い)、疾患の一生涯での発症頻度 (D: Life Time Risk)、一般集団での SNP 保有率 (G: Allele Frequency) により、臨床的妥当性 (感度、特異度、陽性的中率等) の数値を計算することができる (図 1)。

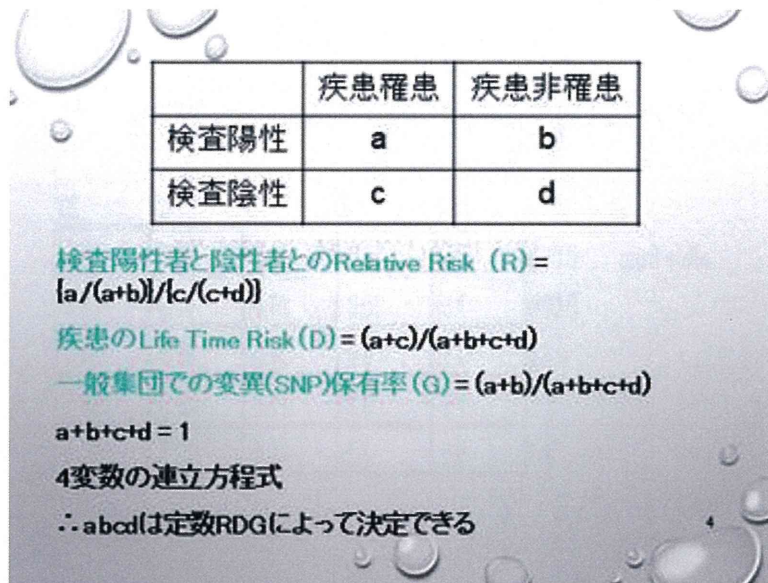


図 1. 臨床妥当性に関するデータと計算式

(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

## 5. GWAS を元にした遺伝子検査の陽性的中率

遺伝子検査ビジネスがビジネスである以上、Allele Frequency がある程度以上の遺伝子を対象とし、疾患も極度にレアなものを対象とするのではなく、コモンディーズを対象とする必要がある。この時、例えば一生涯にある疾患に罹患するリスク（ライフタイムリスク）が5%の疾患について、実際の陽性的中率がどのぐらいになるかを Relative Risk (RR) と Allele Frequency で計算してみた結果が図 2 である。例えば、糖尿病や高血圧などのコモンディーズに対して GWAS など候補遺伝子の探索が行われる場合、多くの研究において、有意差があり RR が 1.5 の遺伝子が見つかることでさえ稀で、2 以上の遺伝子はほとんど見つかっていない。そのため、図 2 において、RR が 1.5、Allele Frequency が 0.01 から 0.1（1-10%の SNP:コモンバリエーション）に注目すると、陽性的中率は 7.5%にすぎないということがわかる（図 2）。これは、もともとライフタイムリスクが 5%の疾患について、ある遺伝子多型を持つことで Relative Risk が 1.5 倍となり、陽性的中率が 7.5%になることを示し、要するに 92.5%の人は検査が陽性でも疾患にならないということを意味している。



ライフタイムリスク5%の疾患のPositive Predictive Value (PPV) %

		Relative Risk (RR)				
		1.5	2	5	10	20
allele freq	0.00	7.5	10.0	24.9	49.6	98.1
	0.005	7.5	10.0	24.5	47.8	91.3
	0.01	7.5	9.9	24.0	45.9	84.0
	0.1	7.1	9.1	17.9	26.3	34.5
	0.3	6.5	7.7	11.4	13.5	14.9

PPV = (RR \* Life time risk \* 100) / {(allele freq) \* (RR-1)+1}

図2. ライフタイムリスク 5%の疾患の陽性的中率 (Positive Predictive Value)  
(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

## 6. コモンバリエントと疾患の関連、淘汰

元来、GWAS は、個人の罹患リスク診断をするというのが目的ではなく、疾患の成り立ちに関係してくる遺伝子を確実に見つけて、疾患のメカニズムを解明し、さらには治療、創薬のためのターゲット分子を見つけることを目的としている。Relative Risk が高く有名なものの一つとして昔から知られているのはアルツハイマー病の ApoE で、RR が 5.5 であるが、GWAS で見つけられた遺伝子の大半のものは RR が 1.1 から 1.4 程度である。一般的に、コモンバリエントは RR が低いところ (1.1~1.5 くらい) にあって、罹患リスクへの影響は低い。逆に、いわゆるメンデル型の単一遺伝性疾患のように非常に頻度が低いもの (レアバリエント) については、それを持っていると RR がほとんど 100% に近くなる。これは疾患になりやすい体質というのは集団の中では失われていく = 淘汰という点である意味では当然のことである。疾患そのものではなく、いわゆる Pharmacogenetics、薬剤の代謝とか感受性に関係するような遺伝子は、近年、薬を使うことにより副作用が起りやすい体質かどうかがわかり始めてきたため、集団の中での淘汰が進んでおらず、実際、非常に既往率の高いものが幾つか見つかってきている。ApoE についてコモンバリエントが存在していることも、アルツハイマー病が高齢者に多く発症するものであり、そうした点で淘汰の圧力がかかりにくかったことが予想される。ただし、ApoE の検査については、臨床的妥当性が比較的高い (検査陽性の発症率が 11%) 一方で、陽性と診断されても予防方法がないため、ApoE 検査によるアルツハイマー病リスク診断をする真の意義があるのか、今後も議論の余地がある。

## 7. 米国における遺伝子検査ビジネスの展開と日本進出

遺伝子検査ビジネスに関連して、現在 NIH の所長であり、以前はヒトゲノムプロジェクトの責任者であったフランシス・コリンズが 2010 年に「ザ・ランゲージ・オブ・ライフ」(日本語版: NHK出版) という本を書いている。その当時、Navigenix、deCODEme、23andMe がアメリカを中心に遺伝子検査ビジネスを展開していた。日本進出については、

Navigenix は 2011 年頃から Direct to consumer (DTC) ではなく医療機関を介して検査する事業として、東京にあるクリニックと提携し事業展開しようとしたが始まってすぐに中止された。中止された背景として、Navigenix が Life technologies に買収され、それがさらに Thermo Fisher Scientific に買収されたというビジネス上の理由も考えられたが、買収後、暫くしても遺伝子検査ビジネスが復活することは無く、アメリカでも Navigenix のビジネスは終わっている。deCODEme も同じく日本進出していた時期があったが、最終的に同社も買収され、ビジネスはその後展開されることなく終了した。23andMe については、2012 年 12 月に検査料金を 99 ドルにディスカウントをし、18 万人の顧客を 100 万人まで広げる構想をもって事業展開していたが、2013 年の 11 月に Food and Drug Administration (FDA) が 23andMe に対して販売中止を求めた。FDA によると「同商品は疾患、診断、予防を目的としていて法律で規定される機器に相当するものであるため、必要な市販承認を受けていないというのが販売停止の理由である」とのことであった。23andMe の遺伝子検査対象遺伝子の基準に、対象とする人種に関しては 1 つ以上の研究で確認されていること、という条件があり日本人を対象とした研究が少ないために、同社は日本で事業展開していない。

### 8. 遺伝子検査ビジネスで対象とされる遺伝子の基準

遺伝子検査として、対象とする遺伝子の取り扱い基準としては、上記の人種に関する基準の他に、23andMe においては、サンプルサイズが 750 人以上で、p 値が 0.01 未満、インパクトファクターの高い有名なジャーナルに載ったものを対象に、さらに独立した研究で、有意差の再現性があるものを取り扱う遺伝子検査の対象遺伝子とするという基準があった（ただし、希少疾患などの場合に関しては単独研究でも認めているものがあった）。一方で、GWAS の研究などにおいて、Nature Genetics 誌等が採用するデータというのは有意水準が 10 のマイナス 7 乗から 8 乗であり、標準のサンプル数としても 8,000 人から 2 万人ぐらいとされている。23andMe は比較的質の高い対象遺伝子の選択基準を持っていたが、検査ビジネスとして SNP による疾患リスクを評価する場合、それでもアカデミアが納得できる科学的水準には達していないと考えられている。

### 9. 遺伝子検査ビジネスの課題

現在、遺伝子検査ビジネスとして行われているものの中には、調べる遺伝子や調べる部位を明らかにしていないものもあり、途中過程がブラックボックスで、結果の数字のみが出てくるといったものも多い。その数字が出てくるプロセスを明らかにし、少なくとも専門家が見て、きちんと検査の臨床的妥当性を評価できることが必要である。そのために、解析している遺伝子及び多型部位の他に、独立した研究の根拠となる論文及び日本人のデータについても情報提供されるべきである。相対リスクの信頼区間、サンプル数や p 値、一般集団での SNP の頻度とそのサンプル数、というような基本的な情報が必要であり、有病率の情報、さらには再現性を評価したような論文も情報提供されないといけない。日本でビジネス展開する場合は、上記について日本人のデータや情報が必須である。しかし現状では情報公開が不足していることが課題である（図 3、図 4）。

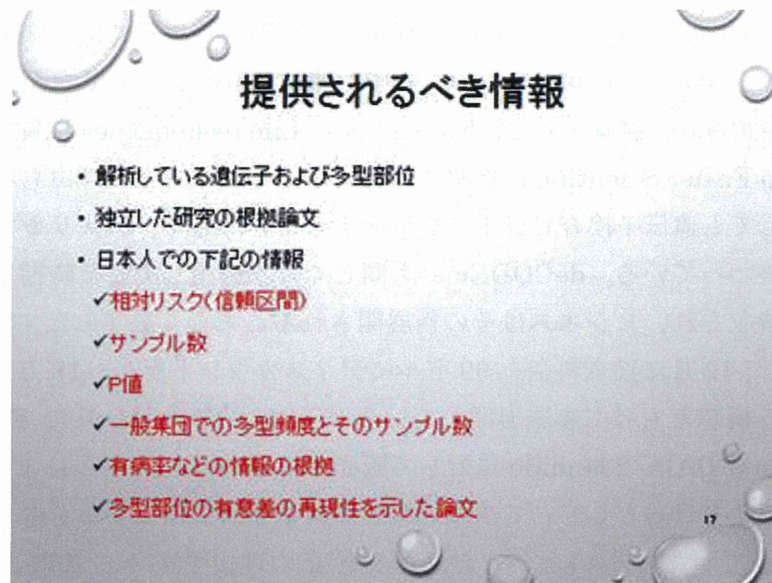


図3. 遺伝子検査実施の際に提供されるべき情報

(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

また、遺伝子検査の基本的な根拠情報は、論文化されたデータを基にしたメタアナリシスであるが、ある結果が再現されなかったデータは公になりにくい、パブリケーションバイアスという課題も根本にある。元となるデータは疫学研究であるので、一般集団を代表しているかどうかというのが一番重要なことであるが、一般集団をどのように代表させるかというのも難しい。さらに、多数の SNP Risk の独立性も重要な課題で、多因子性疾患と呼ばれる複数の SNP が疾患の成り立ちに関係していると思われる疾患については、各 SNP のリスクを掛け合わせてリスクを評価しているものが多い。しかし、その SNP の全部を持っている人を調べて、リスクを評価しているのではないため、病態のメカニズム、それに対する生体防御、代謝等の代償機構を考慮した場合に、一つ一つのリスクを独立して掛け算してリスクを計算できるという科学的根拠は無い(図4)。遺伝子検査に使われているデータは、基本的にケースコントロールスタディの成績から演繹されているものであるが、その場合、選択バイアスが出てしまうことも課題であり、疾患と診断する基準についても専門家による評価が重要になってくる。ケースコントロールスタディでは、今、疾患に罹患している人はわかるが、その人が今後発症するかはわからず、コホート研究が重要となってくる。コホート研究は、まだ健康な状態の時点から追跡していくので、そこには選択バイアスが存在しない。DTC の遺伝子検査ビジネスの検体やそこで収集される情報を解析することにより、疾患発症に関する新たな知見を得る試みも行われているが、遺伝子検査を受ける際に自己申告される情報の信頼性は極めて低く、そうした点でも臨床データを集めるためのコホート研究は優れている。

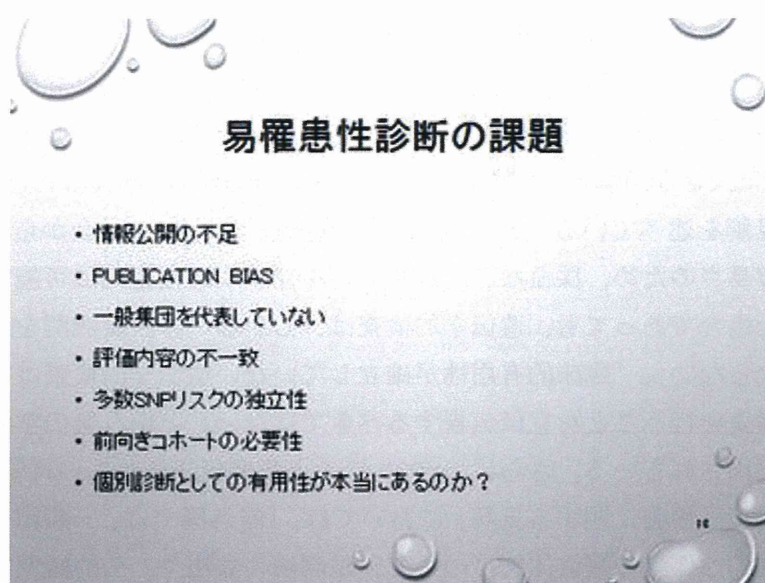


図4. 遺伝子検査における疾患リスク診断の課題

(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

## 10. 欧米での遺伝子検査に対する規制

アメリカにおける遺伝子検査としては、Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA 認証) された会社や施設で行われている検査があり、それとは別にFDAが診断用試薬(キット)として承認したものが用いられている。CLIA 認証外で行われる検査は非常に数が少なく、多くの遺伝子検査はCLIA 認証ラボで行われている。DTCについては、広告に嘘やミスリーディングがないかということだけを規制しており、価格的な妥当性については規制、検証されていない。現在、州によって規制の状況は違うが、23andMeの事例などから、FDAが医療の範囲内であると考え始めており、ヨーロッパも同様に医療として規制していこうという動きがある。ヨーロッパではそもそもDTC遺伝子検査が禁止されている国が多い。今年のEURO GEN TEST(遺伝子検査の学会)において、キットとして承認されるもの以外は認証された施設で行うアメリカ式をヨーロッパでも取り入れ、法案が提出されるという話があった。

アメリカは医療機関でCLIA 認証の臨床ラボで検査をするか、DTC遺伝子検査として解析会社に行く流れだったが、23andMeの事例を踏まえて今後は、CLIA 認証ないしは承認されたIVD(in vitro diagnostics)を用いたものしか認めないという、遺伝子検査全体を医療の枠組みとしてとらえる方向に進んでいる。LDTs(laboratory developed tests:ラボ開発専有テスト)にまでFDAが規制をかける動きとして、今年の9月にドラフトガイドガイダンスが出され、これが今後正式なものになってくるのではないかとされている。一連の動きは、新薬の臨床試験におけるICH-GCPのようなグローバルスタンダードを遺伝子検査に関しても作ろうというもので、恐らく、ヨーロッパや中国がその動きに追随していると思われる。

CLIA 認証: アメリカの臨床検査の法律で、臨床検査室の質を保証するもの。基本的に、検査結果を被験者に返す行為はCLIA 認証機関で取得されたデータでないと禁止されている。

## 11. 日本での遺伝子検査に対する規制策定に関する動向

日本では、2000年に、DTC 遺伝子検査ビジネスの会社に対して、「評価がまだ定まっていない生活習慣病などに関する発症リスクの推定を適切な遺伝カウンセリングもなく行うことは、被験者に大きな誤解と不安だけを与える恐れがあり、許されることではない」と、関連6学会が見解を述べている。2003年には、遺伝医学関連10学会から「遺伝学的検査は試料採取の容易さのため、採血などの医療行為を伴わずに技術的に可能である場合がある。このような場合であっても、遺伝学的検査は、しかるべき医療機関を通さずに行うことがあってはならない」、「臨床的有用性が確立していない遺伝学的検査は行うべきではない。遺伝学的検査を行うことを宣伝広告するべきではない」という遺伝学的検査に関するガイドラインが出されている。さらに、2010年の人類遺伝学会からの再警告、「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」においては、「諸外国では、一般市民に提供される遺伝子検査の質的な保証や提供体制について、規制法の立法や、公的機関による継続的な監督、専門家を中心とした第三者検証組織の設立、一般市民を巻き込んだ議論の場を設ける等の取組みがなされているが、我が国ではほとんどこれらの取組みは行われていない。我が国においても、遺伝子検査を監視、監督する体制の確立を早急に検討すべき」と述べている。2012年には日本医学会から、「諸外国で行われている規制法の制定や公的機関による継続的な監視システム、専門家を中心とした第三者認証機関の設立、市民を巻き込んだ議論の場、そういうものが必要である」という提言が出されている（図5）。

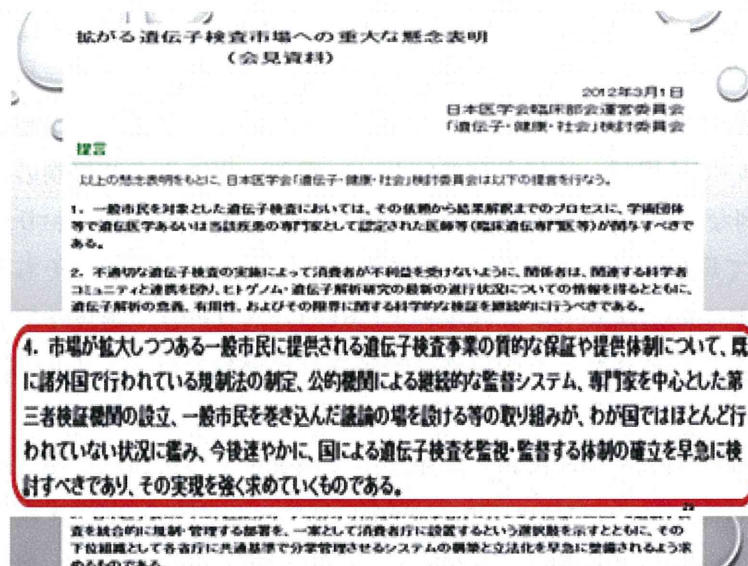


図5. 日本医学会からの提言「広がる遺伝子検査市場への重大な懸念表明」

(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

遺伝子検査に関連する規制としては、個人情報保護法が制定された際に経産省から出された「個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」が唯一存在する。個人情報保護法の6条、8条では、医療や介護の分野に関する詳細はガイドラインで定めるとされており、ガイドラインのうち、医療・介護事業者における個人情報の適切な取り扱いを定めた部分については法的な義務も含まれているが、個人遺伝情報を用いた事業という、極めて特殊な事業分野については努力義務があるだけで、法的な規制はないというのが現状である（図6）。

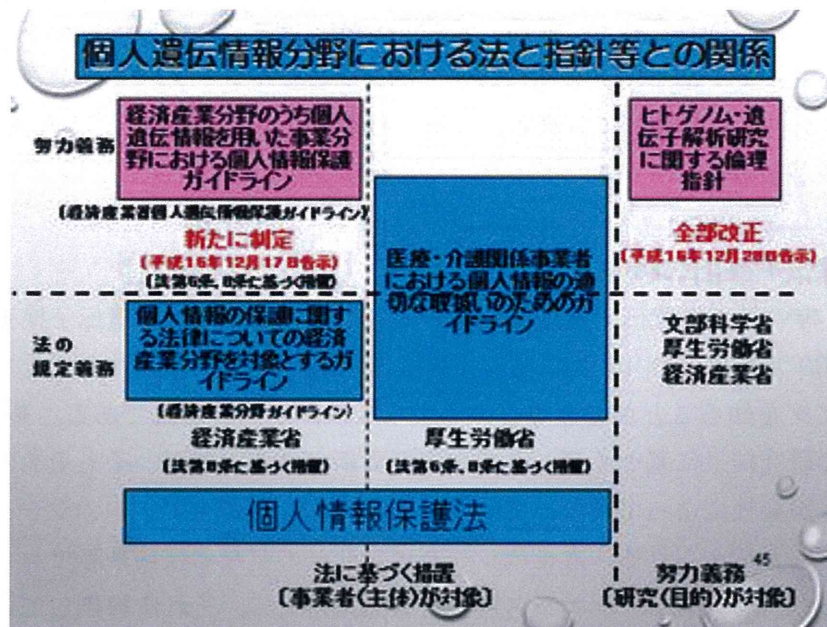


図 6. 個人遺伝情報分野における法と指針等との関係

(京都大学・小杉眞司氏提供資料)

アメリカに CLIA 認証がある一方で、日本の遺伝子検査については、日本衛生検査所協会が遺伝学的検査受託に関する指針を出している。この中では、遺伝学的検査の一時委託先は医療機関に限定する、一般市民への直接の宣伝広告を禁止する、などが定められている。ただし、日本衛生検査所協会というのは任意団体であり、衛生検査所協会に入っていない衛生検査所には適応されず、所属していない衛生検査所に対しては、指針を遵守するようという要望が記載されている程度である。

アメリカでは、検査室の認証 (CLIA 認証) と IVD (in vitro diagnostics) としての FDA の認証があるが、日本では IVD キットを独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、PMDA) が認証する以外の枠組みは無い。保険収載されている遺伝子検査に関しては、衛生検査所で行われないと保険償還されないが、保険収載されていない検査に対しては、コモンディジーズに限らず、いわゆる単一遺伝子疾患の検査に関しても日本では法的規制が無い。市民が病院に行って、保険収載の検査をする場合は、衛生検査所の検査を受けることになるが、DTC の検査や診断のための検査であっても保険収載されていない検査については、医療機関を通ったとしても保険を通らないため、医師の裁量権の範囲で衛生検査所を使うか解析会社を使うかが選択できてしまう。DTC ではないが、提携医療機関で受けられる、例えば遺伝性乳がん、卵巣がんの BRCA の検査なども DTC の概念に近い。

## 12. 遺伝子検査における偶発的所見

遺伝子検査における偶発的所見に関しては、アメリカの臨床遺伝学会 (American College of Medical Genetics : ACMG) が 2013 年の 3 月にその方針のガイドラインを出し、遺伝性腫瘍や循環器疾患など治療法・予防法がある 26 疾患/56 遺伝子については、偶然見つかった場合にも報告をするのが原則になっている。2013 年は本人の意向にかかわらずという内容であったが、2014 年に改定され、オプトアウト可 (希望しない人には返さ

なくていい) という内容となっている。この ACMG 考え方については基本的には診断に対するガイドラインであるが、日本においてはクリニカルシーケンシングが行われていないため、コホート研究などにも適応されると考えられる(日本のゲノム指針にも ACMG と同様の記載がある)。

### 13. 今後の遺伝子検査ビジネス

23andMe 等の従来の遺伝子検査ビジネスのスタイルとしては、遺伝子検査対象遺伝子を選択し、100 万ぐらいの(会社によって数は違うが) SNP を解析することで、顧客が疾患の罹患リスクを知ることができるというようなサービスが主流である。新しい GWAS の論文やその研究結果に基づくデータで内容が更新されていたが、そもそも対象とする遺伝子や SNP が会社によって異なっていた。今後は、これが全ゲノムのシーケンシングに変わっていくと考えられる。次世代シーケンサーの更なる技術革新でコストが安くなることによって、個人のシーケンス情報を全部獲得して、それを評価していくという時代になると考えられる。そこで評価されるものは、現在の遺伝子検査ビジネスで「医療ではない」とされるコモンバリエーションだけではなく、診断即ち医療に繋がるレアバリエーションの評価も入ってくる。既に illumina では、ハイスループット DNA シーケンス解析装置である MiSeqDx の体外診断用医療機器の認可について FDA 承認を取得し、CLIA 認証を受けることで、検査機器ではなくて診断用機器として MiSeqDx を使用できるようにしており、CLIA 認証及び College of American Pathologists (CAP) の認定を受けて遺伝子検査サービスを世界規模で提供している米国の Pathway Genomics 社では、MiSeqDx のサービスを開始している。

既に欧米で始まっているシーケンスサービスについては UCLA (University of California, Los Angeles) や Baylor university、Emory University など、もともと検査を請け負っていたアカデミアのラボが会社を設立しており、専門家としてバックグラウンドがある集団が実施していることが特徴である。現在、標準的には Clinical exosome sequencing が行われている。従来の診断方法で複数の検査をしても診断がつかない患者に対しては Exosome sequencing する方が早く、コストも安く診断ができるため、アメリカでは Exosome sequencing が一部の保険会社で保険償還されるようになってきた。現状は、Exosome sequence が主流であるが、既に、アメリカの幾つかの小児病院では研究的に新生児の全ゲノムシーケンシングが始まっている。全ゲノムの配列がわかっても、疾患のことがすべてわかるわけではないが、技術の進歩によって全ゲノムシーケンシングが、さらに簡便かつ低コストになれば、まず全ゲノムシーケンシングでゲノム情報を取得し、その解釈に新しい知見を加えて解釈していく、という時代になっていくと考えられる。全ゲノムシーケンシング以外にも、限定的ではあるが、タンデムマスによる質量分析機で網羅的に低分子を見ることによる先天性代謝異常の診断などが行われている。その中には現在、新生児でマススクリーニングされているような基本的には早期発見・治療が可能な疾患と異なり、治療法や予防法がない疾患も含まれる。そのため、そのような疾患に対する検査、診断の必要性が議論となっており、今後、全ゲノムシーケンシングを実施していく流れの中でも、健常者に対して検査を行う意義についての議論は必要である。

#### 14. 執筆担当者所感

近年、日本で高まりを見せている DTC の遺伝子検査ビジネスであるが、その臨床的妥当性や臨床的有用性には限界があり、そのため欧米では既に衰退しており、日本は 5 年ほど遅れている状況であると実感できた。一方で、シーケンス技術の進歩により、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンスによる次世代の遺伝子検査ビジネスは、始まりつつあり、こうした中で日本においても、遺伝子検査に関する法整備を急ぎ、グローバルな議論への参加が求められる。今後も、コホート研究などで取得された情報を元に新たな知見が加わり、将来的には、遺伝子検査が予防、先制医療といった医療の現場でも活用されることが期待される。



## (6)先制医療を目指した医薬品開発

### 1. はじめに

1930年代以降、米国では心筋梗塞の患者が増加し、心臓疾患が死因のトップになったことを機に前向きのコホート研究、フラミンガム研究が開始された。ボストン郊外の小さな町であった Framingham の住民を対象に血液検査等が実施され、長期にわたる追跡調査が行われた。その結果、高コレステロール血症、高血圧、喫煙が冠動脈疾患の危険因子であることが明らかにされた。その後、世界各地で種々の慢性疾患を対象としたコホート研究が盛んに行われ、多くの危険因子が明らかにされてきた。わが国では現在も続いている久山町のコホート研究が有名である。当時、これらの研究成果を基にわが国では「成人病」という概念を導入し、慢性疾患の早期診断、早期治療の重要性を啓発した。これは早期に脂質異常症、高血圧、糖尿病等を診断し、医療介入することにより疾患の進行を防止し、最終的には心筋梗塞や脳梗塞等の重篤な合併症を予防しようとするものであった。1980年代以降になるとわが国では糖尿病等の「生活習慣病」の患者が増加し、その基盤となる肥満やメタボリックシンドロームが注目されるようになった。その結果、生活習慣の改善とともに、慢性疾患の早期発見や予防・治療の重要性が叫ばれるようになった。

一方、このような医療の進歩の過程で少子高齢化が進むわが国においては、医療費や介護費を含む社会保障制度の破綻が危惧されてきた。これらを回避し、健康長寿社会を実現するには、医療技術の進歩に伴う医療費の高騰をさらなる技術革新により低減化することが重要と考えられるが、最も大切なことは病気を未然に防ぎ、病気になる人を減らすことである。そのためには、疾患を発症する前、あるいは重篤化する前に早期発見及び治療を行う予防的な医療が必要と考えられる。井村ら<sup>1)</sup>はこれらの考えを基盤に、これまでの予防医療の考えとは一線を画する「先制医療」という概念を提唱してしている。また、欧米では Zerhouni<sup>2)</sup>による preemptive medicine や Hood<sup>3)</sup>によるシステムバイオロジーを基盤とした P4 medicine という概念が提唱されている。P4 とは predictive (予測的)、preventive (予防的)、personalized (個別化)、participatory (参加型)を意味する。いずれの場合も、個人の遺伝情報及びバイオマーカーを用いた精密な診断・予測により予防的な医療介入をしようとするものである。現在行われている発症後に診断・治療する「治療医学」や従来の疫学を基盤とする集団を対象とした「予防医学」とは異なり、「個の医学」に根ざした「予防医学」であることが最大の特徴である<sup>1) 4)</sup>。

本稿では、将来の医療を担うと考えられる先制医療の実現に向け、これからの医薬品開発が取り組むべき課題及び開発の可能性についてアルツハイマー病及び生活習慣病を例に概説する。

### 2. 先制医療における医薬品開発の課題

医薬品開発のプロセスは、低分子化合物医薬とバイオ医薬（抗体医薬、核酸医薬等）では若干違いはあるものの、一般的に疾患原因の発見から標的分子の探索・同定、標的分子のターゲットバリデーション、候補物質の探索・同定・最適化、非臨床試験（有効性及び安全性試験）、臨床試験（フェーズⅠ、Ⅱ、Ⅲ）、製造・販売承認、というプロセスを経る。先制医療における医薬品開発も現在のプロセスと大きく変わるところはないと考えられる

が、ここには先制医療の実現に向けた多くの課題が残されている。

第1は、疾患の原因及び発症メカニズムの解明である。発症前に治療介入するには、遺伝素因や環境因子がどのようなメカニズムで疾患の発症に影響を及ぼしているかを解明し、医薬品の標的となりうる分子の探索・同定につなげる必要がある。近年、オミックス研究（ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム等）やそれらを用いた分子パスウェイ及びネットワーク解析、PET等の分子イメージング技術等の進歩に加えて、全ゲノム関連解析（GWAS）やゲノムコホート研究等が取り入れられたことで、疾患の分子論的な理解が進み、先制医療の実現が可能となりつつある。

第2は、ターゲットバリデーションや候補物質のスクリーニングをするためのアッセイ系の構築である。ヒトの疾患発症過程を再現できるような動物モデルが構築されている必要がある。最近のゲノム編集技術（TALEN や CRISPR/Cas9 等）や発生工学の革新的な進歩はこれを可能にしつつある。

第3は、発症前に精密な診断、予測をして将来発症する可能性のあるハイリスク群の抽出を可能とし、また薬剤による治療効果の評価ができるバイオマーカーの開発である。これにはオミックス研究やシステムバイオロジーを基盤とした生化学的なバイオマーカーやMRI や PET 等の分子イメージングを用いたイメージングバイオマーカー等が含まれ、発症前後の各ステージに対応した精密医療（precision medicine）を行う上で極めて重要である。

第4は、医薬品の安全性である。先制医療ではハイリスク群の健常者に対して長期にわたって投与することから、安全性の極めて高い医薬品の開発が必須である。

第5は、「個の医学」に根ざした「予防医学」を特徴とする先制医療が、広く社会の理解を得ることである。その結果、これまでほとんど承認されなかったことのない予防を目的とした医薬品の開発が可能となることが期待される。さらに、既知の標的分子が予防医薬の標的分子となる可能性があり、他の疾患を適応症として承認された医薬品や開発化合物などの再利用、すなわち最近注目されているドラッグリポジショニングにつながるかもしれない。市販の医薬品が使用可能になれば、安全性試験などが軽減されて開発コストの低減につながり、先制医療の目的達成に貢献すると考えられる。

これらの課題解決は発症する前の治療標的分子に対する医薬品開発を可能とし、先制医療における医薬品による予防的介入を実現するものと考えられる。

### 3. 先制医療実現に向けた医薬品開発の現状

一般的に慢性疾患は、遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する。このことから、多くの場合、発症前の臨床症状が見られない時期が長く、その間に発症につながる何らかの異常が生じていると考えられる。この異常を早期に分子レベルで診断でき、なおかつ、特定の分子あるいは分子ネットワークが発症に必須のものであるならば、医薬品による疾患発症への介入が有効となる可能性が生じる。これらの考えから、先制医療の対象となる疾患は慢性疾患全般ということになるが、これらの中で医薬品開発の対象となる疾患は、アルツハイマー病、2型糖尿病を含む生活習慣病、骨粗鬆症、がん等である<sup>4) 5)</sup>。ここでは、前述の課題を念頭に、例としてアルツハイマー病と生活習慣病を対象とした医薬品開発の可能性について述べる。

(1) 従来の「治療医学」におけるアルツハイマー病の医薬品開発

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) は、高齢者の認知症の中で最も頻度が高い神経変性疾患であるが、その原因はいまだに明確ではない。コリン作動性神経系の機能低下に伴うアセチルコリンの減少が原因とする「アセチルコリン仮説」に基づき、これまでにアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (塩酸ドネペジル、臭化水素酸ガラントミン、酒石酸リバスチグミン) が治療薬として承認されている。また、興奮性神経伝達を調節するグルタミン酸作動性神経系の NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体アンタゴニスト (塩酸メマンチン) が承認されているが、いずれの場合も症状改善薬であり、根治は期待できないため先制医療には利用できない。

一方、近年の分子病理学の研究から、認知症の症状が出る以前から大脳皮質に老人斑として見られるアミロイドβタンパク質 (Aβ) の蓄積が原因とする「アミロイド仮説」、過剰にリン酸化されたタウタンパク質の蓄積による神経細胞死が原因とする「タウ仮説」が提出され、これらに基づいて医薬品開発が行われた (表1)。

アミロイド仮説に基づく治療薬としては、Aβ凝集体を除去するワクチン、抗Aβ抗体によるAβモノマーの重合を阻害する凝集阻害薬、Aβの前駆タンパク質 (APP) を切断してAβを産生するプロテアーゼであるβ及びγセクレターゼの阻害薬が開発されてきた。Aβペプチドを接種するAβワクチンは、先行していたPerrigoのAN1792が急性髄膜脳炎の副作用のため2002年に欧米で開発中止されたが、その後も数社によって継続されており、現在の最高開発ステージはフェーズIIである。

抗Aβ抗体を用いた治療薬開発では、Perrigoのbapineuzumab<sup>8)</sup>とEli Lillyのsolanezumab<sup>9)</sup>の臨床試験フェーズIIIが実施されたが、ともにプラセボに比較して認知機能改善効果が認められなかった。これらの結果は、AD発症後の抗アミロイド療法には限界があることを示唆した。すなわち、現在行われている発症診断に基づいた治療ではすでに手遅れであり、効果的な治療を行うには病的には陽性であるが認知障害がみられない早期に治療介入することの必要性が示された。このことはADの先制医療を検討するきっかけとなった<sup>10) 11)</sup>。Eli Lillyは詳細解析した結果、軽度の認知障害に対して効果が見られたことから、後述するようにsolanezumabを用いた開発を継続している。

一方、セクレターゼ阻害薬の開発はγセクレターゼ阻害薬が先行したが、Eli LillyのsemagacestatはフェーズIIIで認知機能改善効果が認められなかったうえ、細胞分化に重要なNotchタンパク質の活性化阻害に伴う副作用が認められたため、2010年に開発が中止された<sup>12)</sup>。この結果から、Notchタンパク質の活性化を阻害しないγセクレターゼ阻害薬の開発が求められていたが、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) がNotchタンパク質の切断阻害活性を示さず、γセクレターゼ阻害活性を有することが見出された<sup>13)</sup>。

Chiesi FarmaceuticiのCHF-5074はNSAIDであるflurbiprofenのアナログで、Notchタンパク質の切断阻害活性を有しないβセクレターゼ阻害薬として現在欧米でフェーズII試験を実施中である。βセクレターゼ (BACE1) 阻害薬はγセクレターゼ阻害薬のような副作用がみられないことから、Aβ産生を阻害する薬物として期待されている。現在MerckのMK-8931とAstraZeneca/Eli LillyのAZD3293がフェーズIIIを実施中である。一方で、Eli LillyのLY2886721は、作用機序に由来しない肝毒性のためフェーズIIで開発を中止した。

表 1. 日米欧におけるアルツハイマー病治療薬の開発状況 (参考文献<sup>6) 7)</sup> をもとに作成)

分類	標的分子 作用機序	開発名	一般名	種類	起源企業	開発企業	開発ステージ*		
							日本	米国	欧州
Aβ 関連	Aβ 阻害	—	vanutide cridificar	ワクチン	Perrigo, Wyeth	Pfizer	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)
		AN-1792	—		Perrigo, Wyeth	Perrigo, Wyeth	—	PⅠ (中止)	PⅡ (中止)
		CAD-106	amilomotide		Cytos Biotechnology	Novartis	—	PⅡ	PⅡ
		ACI-24	—		AC Immune	AC Immune	—	—	PⅡ
		AD-02	—		AFFiRiS	GlaxoSmithKline	—	—	PⅡ
		UB-311	—		United Biomedical	United Biomedical	—	—	PⅡ
		LY-2062430	solanezumab	抗Aβ抗体	Eli Lilly	Eli Lilly	PⅢ	PⅢ	PⅢ
		AAB-001	bapineuzumab		Perrigo, Wyeth	Pfizer, Johnson & Johnson	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)
		RG-1450	gantenerumab		Roche, MorphoSys	Roche, MorphoSys, 中外	PⅢ	PⅢ	PⅢ
		RG-7412	crenezumab		AC Immune	Genentech	—	PⅡ	PⅡ
		BAN-2401	—		BioArctic Neuroscience	エーザイ, Biogen Idec	PⅠ	PⅡ	PⅡ
		RN-1219	ponezumab		Rinat Neuroscience	Pfizer	PⅠ (中止)	PⅡ (中止)	—
	ELND-005	—	低分子	Transition Therapeutics	Transition Therapeutics	—	PⅡ	PⅡ	
	PBT2	—		Prana Biotechnology	Prana Biotechnology	—	—	PⅡ	
	γセクレターゼ 阻害	LY450139	semagacestat	低分子	Eli Lilly	Eli Lilly	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)	PⅢ (中止)
		BMS-708163	avagacestat		Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb	PⅡ (中止)	PⅡ (中止)	PⅡ (中止)
		CHF-5074	—		Chiesi Farmaceutici	Chiesi Farmaceutici	—	PⅡ	PⅡ
		EVP-0962	—		EnVivo	FORUM	—	PⅡ	—
βセクレターゼ 阻害	MK-8931	—	低分子	Merck	Merck	PⅢ	PⅢ	PⅢ	
	AZD-3293	—		Astex Pharmaceuticals	AstraZeneca, Eli Lilly	PⅠ	PⅢ	PⅢ	
	LY-2886721	—		Eli Lilly	Eli Lilly	PⅡ (中止)	PⅡ (中止)	—	
APP 産生阻害	Posiphen	—	低分子	Raptor	QR Pharma	—	PⅡ	—	
タウ 関連	タウ 凝集抑制	LMTX	—	低分子	TrauRx Therapeutics	TrauRx Therapeutics	—	PⅢ	PⅢ
他	RAGE 拮抗	TTP-488	—	低分子	TransTech Pharma	TransTech Pharma	—	PⅡ	—
	神経保護	T-817MA	—	低分子	富山化学	富山化学	PⅡ	PⅡ	—
	PPARγ 作動	AD4833	pioglitazone	低分子	武田薬品	武田薬品	—	PⅢ	PⅢ

\* 2015/2/10 現在。 最高ステージがフェーズⅡ以上掲載。