

(6) ゲノム医療実現に向けた新たな研究推進戦略

本年度、文部科学省が主導する「ゲノム医療実現に向けた新たな研究推進戦略」に沿って活動を拡大している。BBJ 内で 2015 年春にスタートする組織バンクは、日本病理学会と共同して組織試料の収集に関する品質管理手順の標準化を進めている。来年には組織取扱規定が制定され、研修会も開始される予定である。また、BBJ は NCBN、National Hospital Organization (NHO : 国立病院機構)、Japan Clinical Oncology Group (JCOG : 日本臨床腫瘍研究グループ)、及び Japan Children's Cancer Group (JCCG : 日本小児がん治療研究グループ)と連携し、それぞれの組織で実施される臨床研究のサンプルをバンキングするとともに、既存の臨床研究において各研究グループが保管している試料を用いたゲノム解析を実施し、臨床研究推進のための研究も進めている。

8. 遺伝(ゲノム)情報を用いた医療・予防の将来像

今後、疾患遺伝子だけでなく環境因子・臨床情報が蓄積され、最終的には遺伝情報から推定される疾患リスク・治療リスク及びその対処法がデータベース化される(図9)。このデータベースが国の共有財産として活用されれば、個人のゲノム情報・健康診断情報・臨床情報のインプットによる個別化医療・個別化予防が可能になる。

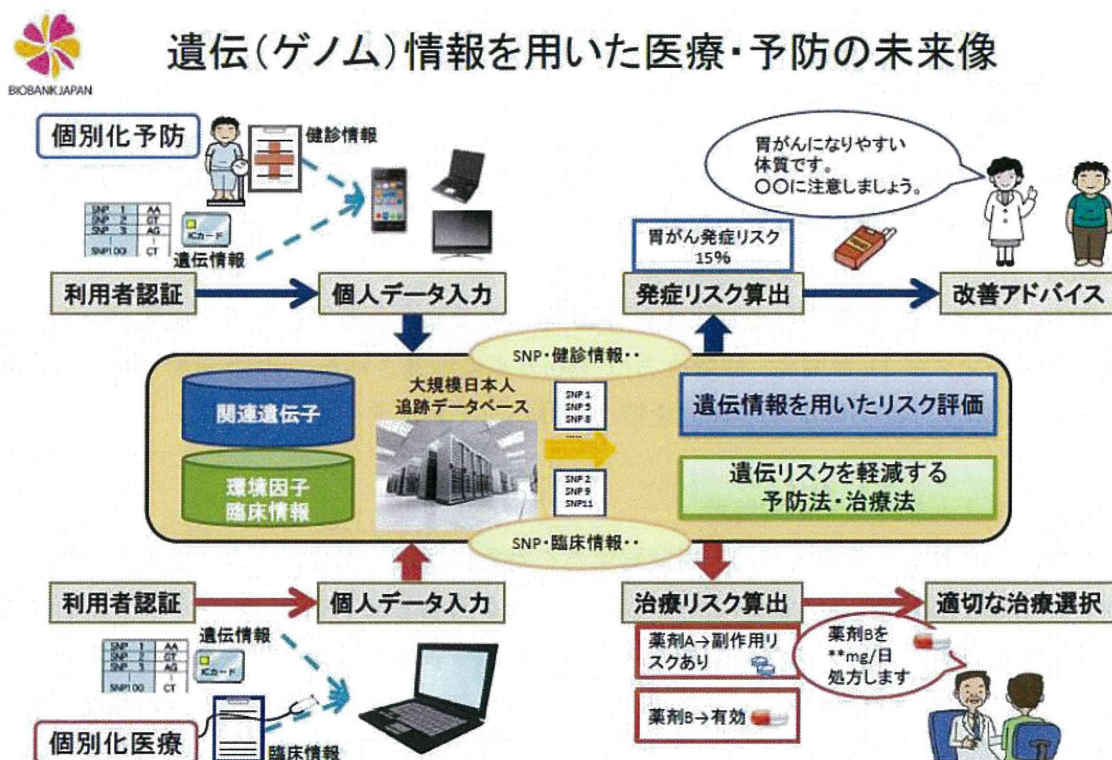


図9. 遺伝(ゲノム)情報を用いた医療・予防の将来像

(理研・久保充明氏提供資料)

9. 執筆担当者所感

300 近くの疾患及び薬剤関連遺伝子が同定され、患者の臨床情報も追跡・蓄積されている。更に、38 疾患 10 万人の患者のゲノム解析が進められている。このような状況から、本プログラムの目的である「医療現場で一人ひとりの体質に最適な医療を実現」が近い将

来のことと期待されたが、実際には遺伝性疾患以外の疾患は多因子疾患で遺伝要因と環境要因に拠っているため、一朝一夕には実現しない。今後これら要因の解析に時間がかかり、数十年単位の期間が必要であると思われる。また、欧米人、アジア人、日本人の間には人種間で遺伝的な隔りがあることもゲノム解析により判明しており、国レベルでのプロジェクト化の必要性を実感した。本プログラムで今後も多くの疾患・薬剤関連遺伝子が同定されると思われるが、患者の追跡調査、長期間の住民コホート研究による一般人の環境及び遺伝要因の解析結果も合わせて評価し、本プログラムが早期に実現することを期待する。

【参考文献】

- 1) <http://www.biobankjp.org/index.html>
- 2) <http://www.biobankjp.org/sample/01.html>
- 3) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Okada A et al. Nature 506(7488), 376-381 (2014)

第2節 コホート研究の実施・運営上の課題

(1)コホート研究における諸課題

ヒアリング先：北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野
玉腰 暁子 教授

要約

国内では以前より多くのコホート研究が実施されているが、近年では、10万人を越すような大型のコホート研究も国からの研究費の援助の下でいくつか進められ、多くはゲノム情報を取り扱うゲノムコホート研究となっている。コホート研究を成果に結び付けるにはそのデザインが重要で、特にベースラインで取っておくべき情報とアウトカムとして取得する情報、及びその組み合わせについて十分検討を重ねる必要がある。コホート研究で得られる生体試料と臨床情報は、将来の他のコホート研究や医学研究に重要なものになるので、広範な同意を取得するなど倫理面の対応を取り、個人情報を適切に管理することが必要となる。

1. はじめに

コホート研究は、調査対象となる集団から調査開始時点の生活習慣情報や検査値、生体試料を収集し、その後に発生する疾病や死亡等との関連を検討する研究である。さらに、ゲノムコホート研究は生活習慣情報に加えて体質情報としてゲノム情報も用いるものであり、健康障害への影響を生活習慣と体質を組み合わせで検討することが可能になる。そのため、疾病予防のための生活習慣等が個々人の体質（遺伝子）別に明らかになることが期待される。一方でゲノム情報は究極の個人情報と言われているのみならず、疾病の予測可能性があることから差別につながるなどの問題もあり、その取り扱いには十分な注意が求められ、現在、国内では「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」（「臨床研究に関する倫理指針」と併合の上、改訂された「人を対象とする医学系研究の倫理指針」として2015年4月より施行される予定）を遵守して研究が進められる。

コホート研究の実際の運営や実施する上での課題について、国内のコホート研究の網羅的な調査が行われたことがあり¹⁾、生命倫理的な対応面についても詳しい²⁾、北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野・玉腰暁子教授にお話を伺ったので報告する。

2. コホート研究の概要

コホート研究の特徴は、開始時点で先にいろいろな情報（要素）を取っておけば、後でどのようなエンドポイントを拾うのかでいろいろな組み合わせができることにあり、最初に情報を取らなかった場合は価値が大きく低下する。最近では、調査票情報だけでなく、生体試料を取って測定をする、あるいは、試料を取っておいて時間が経ってからアウトカムで出てきたケースとコントロールに対して振り返って Nested Case Control study

(NCCS)を実施するという形の研究も出ている。この時、ゲノム情報を使えばゲノムコホート研究となる。ゲノム情報だけでアウトカムを見るのであれば横断研究で実施可能である。一方、コホートで実施する場合には生活習慣の情報（例えば喫煙、飲酒など）と遺伝子情報とを組み合わせることに意味が出てくるが、そのためには、かなりの人数で実施しないと差を検出することは難しい。

3. コホート研究の実施状況

我が国では、これまで多くのコホート研究が実施されている。久山町研究は元来、循環器系の研究であるが、規模はそれほど大きくなく、今でも約 7,000～8,000 人が対象である。早くから開始された他のコホート研究では、あまりコホートということ意識せず自治体と協力して情報を集めているうちに、コホートに発展したというケースも多い。これまで実施された国内コホート研究の大部分は、脳卒中など発症頻度の高い疾患を対象とするコホート研究が多く、それほど規模も大きくないため、研究費の面でも実施しやすかったと考えられる。また、コホート研究を行う中で、減塩指導や健康指導を実施することにより、発症や死亡が減ってきたという成果が出ているケースもある。介入の側面が生じるとは言え、このようにコホート研究活動が地域住民の疾病の予防に結び付けられると良いが、近年、コホート研究が大型化するにしたがって、成果の地域住民への還元に手が届かなくなってきた。

かつてのコホート研究は疾病予防などで成果を挙げてはいたものの、地域との協力関係の中で住民のためという意識が強かった上、倫理に対する指針も無かったこともあり、対象者のデータを使っているという意識は希薄で、インフォームド・コンセント（IC）について配慮が必要だと感じている研究者も少なかったなど、現在から振り返ってみれば、種々の問題があった。

JACC Study (The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) は文科省の補助金で運営されてきた 10 万人規模のコホート研究であり、がんや生活習慣が研究対象であった。この研究は、名古屋大学の青木國雄教授（当時）が始め、その後 3 代目を玉腰氏が引き継いでいる。開始当時（1980 年代）としては画期的に、共通の IC 取得を原則としたものの、実際の対応は施設の判断に委ねられた。24 施設、45 地区、約 10 万人が対象で、それぞれの地域との関係で実施していた研究をベースにしてデータが集められた。多目的コホート研究、JPHC (Japan Public Health Center-based Prospective Study) は JACC の少し後の 1990 年から始まっている。JPHC ではデータ収集が保健所ベースとなっており、統一的な情報収集方法が採用された。

JPHC の後、2005 年にスタートした日本多施設共同コホート研究、J-MICC (Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study) は、生活習慣と遺伝体質の関係を調査するコホート研究となっている。10 万人を目標に始め、既に登録数は目標を達成した。この時代になると個人情報保護法が発効し、指針も作成されるようになり、IC には各施設がかなりの人力を割いている。J-MICC も 11～12 か所が協同して実施している研究で、それぞれの施設で、そのための人を雇用してマニュアル通りのプロセスを経て、進められている。JACC Study と同様、補助金で運営されているが、補助金自体が 5 年サイクルで見直されることから、その都度、評価を受けている。

最近では、次世代多目的コホート研究、JPHC-NEXT が 2012 年に始まっている。JPHC の第 1 期、第 2 期の後、少し間が空いて JPHC-NEXT がスタートした。この研究のための予算は事業費として下りてきている。ここでも生活習慣と遺伝の関係を見ており、J-MICC と近い状況となっている。このようにコホート研究といっても開始時期や目的によって規模も違い、研究費の性格も異なる。さらに、社会の意識や実際に従うべき指針も違っている。

4. 適切なアウトカムの収集に向けて

コホート研究とは正確にベースライン情報を集めて時間をかけてアウトカムを取っていく研究であり、アウトカムを追えないものは脱落となり、この割合が高いと結果に偏りが生じる恐れがある。アウトカムの項目や追跡方法によっては、脱落無しということもありうる。例えば生死だけをアウトカムにするのであれば、戸籍を使って追いかけていけば、基本的には限りなく脱落をゼロにできる。通常は戸籍そのものではなく、死亡小票で死因まで調べることになるが、それを請求する範囲に対象者が居ないと追うことができず、多くのコホート研究では、市町村から転出した場合は脱落扱いとしている。今後は、がん登録について全国で同じ登録方法が広がる。都道府県を越えて、いかにうまくデータを集められるようにするかなどが課題とされている。コホート研究を実施している研究者にとって、脱落をなるべく小さくしたいと思うのは共通で、研究のデザインについては十分な工夫が必要となる。

5. ベースライン情報

ベースライン情報は、研究者の関心により選択される。ここで何を取るかということもそのコホート研究の特徴となる。例えば、エコチル調査（子どもの健康と環境に関する全国調査）は、赤ちゃんがお母さんのお腹の中にいる時から 13 歳になるまで健康状態を定期的に調べる出生調査である。その目的は、子どもの成長や健康に影響をあたえる「環境要因」を探し、解明していくことにある。

J-MICC や JPHC-NEXT のように、遺伝子多型と生活習慣を調べるものもある。最近では、ソーシャルキャピタルと言われているものと健康との関係を見るための情報を収集している研究もある。ベースラインとアウトカムの組み合わせによっていろいろなテーマを検討できる。しかし、時間がかかるので、うまい仕掛けにしておかないと後から取得した情報では結論を出すのに不足するということが起きる。

6. コホート研究の別の役割、重要であると考えられている事柄

原発事故のあった地域や化学物質の汚染地域で、汚染発生前に戻って試料を調べ、その後と比較することは通常できない。しかし、コホート研究では、開始時に一定のポピュレーションをベースに生体試料を集めていることが強みになる。もともとのコホート研究の目的とは別に、何かあった時に基本データが提供でき、ベースラインとして比較できるデータを持っていれば、その数が多いのか少ないのかという議論ができる。

アウトカムの情報は正確に取る必要があり、例えば、レセプト情報を本当にうまく使えるかというのは、これからの課題である。レセプト情報はその本来の目的から、必ずしも

質が一定ではなく、使えるようになっても本当にアウトカムとして、疾病発症としてとらえてよいのかという疑問がある。一方で、それらを使えなければ、罹患の情報を研究者が集めることは困難である。病院に出向いて情報を収集するとしても、1か所の病院にだけ対象者がかかるわけではない。容易に使えるデータセットがあるということは、追跡を行うに当たって重要な点である。死亡小票も完全に正確な訳ではない。例えば、女性で前立腺がんによる死亡が出てきたり、子宮がんと記載のため、残念ながら子宮頸がんなのか、子宮体がんなのかの区別がつかないという場合もある。いかに正確に使えるデータがあり、それぞれが容易に結合できて、しかも、個人情報として適切な管理ができていているということが、コホート研究を推進するために非常に重要な条件となる。

7. 倫理的配慮

現在では、コホート研究を立ち上げる場合、将来の研究も見据えた広範な同意の取得を含めて研究計画を立案することが重要である。新しい解析方法が出てくれば情報が増えるし、また、他の研究機関と共同研究を実施するなど対象者数を増やすこともあり、せっかく集めた情報や試料を無駄にしないようにすることが大事である。そのためには、それに則して社会的な配慮ができるかどうかということが大きな課題であるとともに。別の所で得られた情報や試料をうまく利用できるような仕組みが必要である。成果を如何に社会に還元していけるかということは重要な課題である。多くのコホート研究の成果は、これまで、「何らかの生活習慣と病気との関係が判明した」、「リスクがどの程度上昇した」等の結果であり、学術誌に発表される場合が多かったが、最近はもう少し一般の方にも内容や成果が分かるような形で報告しようという流れになってきている。最初に紹介したように、昔から実施されている研究では地域と密着していることによってうまく運営されると共に、成果も直に還元されていたと感じている研究者も多く、今後の課題である。

8. 執筆担当者所感

コホート研究により減塩指導など、国民の健康・長寿に貢献する研究成果が得られてきている。治療に重点を置いた医療行政は、高齢化社会の進展で限界が近づいており、ゲノムコホート研究により予防につながる知見が蓄積されることが必要と思われる。

コホート研究の成功には、計画の緻密さとともに、参加率の高さと罹患情報の正確な把握が求められ、最終的な成果が出る基盤が整うまでに相当の年数がかかる。今後、高齢化社会の進展により、地域によっては、調査年齢の偏りが生じ、ゲノムコホート研究の実施が困難になることも考えられる。地方でのゲノムコホート研究を活性化させるためには、現在政府が進めている地域活性化政策により若年者が地方に移住し、出生率が上昇することが必要となる。ゲノムコホート研究の成果を基にした健康地域実現の取組みが活性化し、それが全国に拡大していくことで、国民の健康と長寿に結びつくことを切に願う。

【参考文献】

- 1) 玉腰暁子、佐藤恵子、松井憲志、増井徹、丸山英二 日本における地域住民対象中高年齢者コホート研究の現状とゲノム時代の新たなコホート研究構築に向けての提言 保健医療科学 2012、61: 155-165
- 2) 玉腰暁子：ゲノムコホート研究とバイオバンクにおける倫理的配慮とは
2014年3月28日開催、オーダーメイド医療の実現プログラム・シンポジウム「日本のゲノムコホート研究、バイオバンクの倫理的課題—信頼と責任を考える」
記録集 P3~P8

(2)ゲノムコホート研究の技術的側面

ヒアリング先：東京医科歯科大学大学院 環境社会医歯学 難治疾患研究所
ゲノム応用医学部門 分子疫学 村松 正明 教授

要約

ヒトゲノムプロジェクトが 2003 年に終了し、予想外に遺伝子数が少ないことが明らかとなった。その後の数年間でマイクロアレイ等の技術により、数百万の遺伝子多型 (SNPs) のデータが蓄積されてきた。さらに、2007 年疾患の表現型情報と SNPs 変異の膨大なデータを統計的に解析する GWAS がスタートした。この方法により多くのありふれた疾患では、疾患原因遺伝子の変異に基づく従来の「1 遺伝子=1 疾患」という概念ではほとんど説明ができず、疾患感受性遺伝子上の SNPs の変異が関係することが明らかになった。また、一つの疾患の成り易さにおいても疾患同士、遺伝子同士等の関連も解析され、人種を超えて原因となる共通の遺伝子変異が同定された。しかしながら、世界レベルでの解析が進んだ結果、同時に人種差による疾患と遺伝子の関係が異なることも明らかにされた。こうした背景から日本における医療及び創薬開発には環境因子も含めた日本独自の多因子解析によるデータの蓄積が必要になり、現在のバイオバンクと連動するゲノムコホート研究の流れにつながっている。この種の研究で共通して言えることは、ベースライン調査、追跡調査を含め、医療に役に立つ成果が出るまでに数十年はかかる訳であるが、その間、参加者に如何にしてそれを還元するかという点が課題となっている。また、個人が疾患の成り易さを把握し、発症前に如何に回避できるかという観点から先制医療或いは 4P 医療というコンセプトが出てきている。しかし、将来的な医療の発展からみると医療とヘルスケアの境界が判り難くなってくる可能性も出てくる。この点を踏まえて今後のゲノム創薬・診断薬の将来像の方向性を検討していくべきである

1. はじめに

現在、主に日常的疾患 (Common Disease) にフォーカスしたゲノムコホート研究が、乱立状態にある。地域住民参加型のものであれば、100 万人規模で行おうとしているものもあり、その形態は多様である。この背景には、ヒト全ゲノムの解読が終了してからすでに 11 年が経過し、現在まで、遺伝子数が 25,000~30,000 個、翻訳される遺伝子部分はわずか 2~3% で大部分は意義不明の部分であるということが明らかになったことがある。さらに、マイクロアレイ技術等の確立により、ゲノムワイドな解析が可能になり、疾患と遺伝子の関係が一对一の対応では捉えられないことが次第に明らかになってきた。

その技術面及び解析面でのブレイクスルーによって、現在の、あるいは将来のゲノムコホート研究はあるべき方向に推進されていくと推定される。また、この技術的側面から今後どのような問題が浮かび上がってくるかということも推測することも重要である。その辺りの突破口となるような技術的なコンセプトについて、東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学研究室・村松正明教授にご意見を伺った。

2. GWAS の貢献

(1) GWAS のスタート

ヒトゲノム解読後、2007 年にゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study ; GWAS) が始まったことは大きな展開点であった。GWAS の概念は Science 誌における breakthrough of the year 2007 に選出された。

2003 年にヒトゲノムの解読が完了し、それから 3 年ほどかけて様々な SNP (Single Nucleotide Polymorphism) や SNV (Single Nucleotide Variant) 等のバリエーションに関する情報が蓄積された。それが DNA チップ技術と一緒に初めて強力なツールになったのが 2007 年であり、Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC) より Nature 誌に GWAS の最初の画期的な論文¹⁾ が発表された。

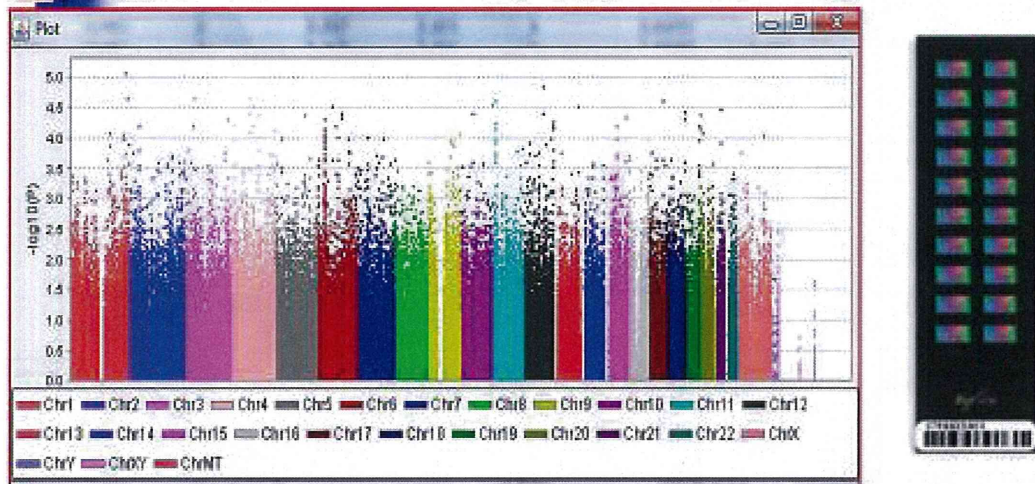
(2) 多因子疾患のゲノムワイド関連解析 (GWAS)

GWAS は DNA チップ上で多くの遺伝子多型に関する症例対照研究を一度に行うものである。それまでは TaqMan、Invader 等の方法でひとつひとつ遺伝子多型を解析していたが一挙にスループットが上がった。GWAS は当初、数万 SNP 程度のレベルで行っていたが、現在では 100 万レベルの SNP を同時に解析することができる。

SNP では Polymorphism の定義上アレル頻度は 1%以上の頻度のものを対象として扱うが、最近のチップはより頻度の低いバリエーションを乗せることができるようになった。それが SNV (Single Nucleotide Variation) である。さらに SNV をコモンバリエーションとレアバリエーションに分けることができる。

図 1 は横軸には 1 番染色体から 22 番染色体、X 染色体、Y 染色体と並べ、縦軸にはそれぞれの点 (SNP) が疾患と関連する有意水準 P 値の $-\log$ で示しており、上に行けば行くほどケースとコントロールとの遺伝子型頻度の差が大きいこと、即ち疾患との関連する確率が高いことを示している。この図はマンハッタンプロットと呼ばれ (マンハッタンの高層ビル群に似ていることから由来している)、染色体の何処に疾患と関連する SNP があるかわかるようになっており、ありとあらゆる多因子疾患で解析が行われている²⁾。

多因子疾患のゲノムワイド関連解析 (GWAS)



DNA チップを用いて一度に~百万のSNVの症例対照研究 →マンハッタンプロット

図 1. ゲノムワイド関連解析 (GWAS) とマンハッタンプロット

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

(3) 単因子疾患から多因子疾患へ

単因子疾患は希少な遺伝子疾患であり、家系解析から責任遺伝子の発見に連鎖解析が有効であったが、一方、多因子疾患では連鎖解析はあまり有効ではなく、関連解析が行われていた。ここに GWAS 手法が確立されて、一般ポピュレーションの中での解析ができるため圧倒的な速さで普及することができた。

その結果、 $p < 5 \times 10^{-8}$ を有意水準とする 17 の表現型 (心筋梗塞・糖尿病・リウマチ等) に対するローカス (座位) が発見され、多数の多因子疾患関連の SNV が同定された (図 2)。しかし、このような解析では数千人レベルのサンプルが必要であり、単一ラボレベルでの解析は困難である。また、これまでそのほとんどが欧米の報告であったので、日本人のポピュレーションでも今後、SNV の同定が必要になってくる。

それまでは候補遺伝子検索法として、例えば糖尿病であればインスリン感受性等に関連することが判明している遺伝子の多型を解析する方法で行っていた。しかしこの方法は再現性に問題が多く、欧米のデータを日本で再現することが出来ないものも多いことを経験する。ところが欧米で GWAS が報告されてきたものを日本人のコホートに当て嵌めると、遙かによく再現できることが明らかとなった。これが技術的側面としての GWAS の威力であり、2007 年以降のゲノムと多因子疾患との関連性の見方を根本的に変えさせたことは非常に大きな出来事であった。



図2. 17の表現型に対する関連SNVの同定

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

(4) GWASの成果の応用の可能性

GWASの成果により候補遺伝子・候補SNPが多く分かってきており、ゲノム創薬への応用が考えられるようになってきた。GWASが始まった2007年から既に7年が経過しており、創薬ターゲットは明らかになりつつあるが、未だ創薬に至っていないのが現状である。

その理由の一つとして、従来から単一の遺伝子を創薬の標的としてスクリーニングを実施してきたが、GWASの疾患解析データにより、その遺伝子を含むPathwayの重要性が明らかになってきたことが挙げられる。

例えば、糖尿病に関してはGWASにより80程度のリスク感受性遺伝子が見つかったが、何故その遺伝子が糖尿病に関連しているのかが不明なケースがよくある。インスリンや関連酵素のPathwayに全く関連がない遺伝子が見つかり、それらがインスリン分泌不全などの表現型に連動していることが明らかとなってきた。それを解明するためには、従来の創薬の基本的な考えから脱却した、新たなコンセプトによる創薬手法が必要になってくる。

一方、遺伝子検査的な観点に立つと、GWASによって疾患リスク算出ができるようになり、Direct To Consumer (DTC) タイプの検査のビジネス化が可能になってきたことが挙げられる。実際、アイスランド deCODEme、米国 Navigenics、米国 23andme 等が2007年前後からDTC型遺伝子検査ビジネスを開始した。ところが、deCODEme、Navigenics

は5年程度で事業を閉鎖し、23andme は昨年、FDA から業務停止勧告を受けている。

日本では DeNA、ヤフー等により遺伝子検査がようやくこの1年くらい活発になってきた。日本のゲノム産業活性化のためにも、正しく実施されてビジネスチャンスをつかむことが期待される。

3. ゲノム情報からの疾患発症リスクの予測

(1) 日本人における2型糖尿病のリスク計算と評価

当研究室の佐藤憲子准教授が2014年に *Endocrine Journal* に投稿した論文³⁾ では、日本人における2型糖尿病のリスク計算を行っている。2型糖尿病全体では約3,000論文・129 SNPs が報告されているが、日本人を対象とした研究として286論文・69 SNPs まで絞り込むことができた。そこで、解析結果のP値の分布、サンプルサイズ、何回独立した研究室で再現されているか等で信頼度順に SNP を並び替え、それぞれの論文報告をもとに尤度比 (Likelihood Ratio ; LR) を計算した結果を図3に示す。

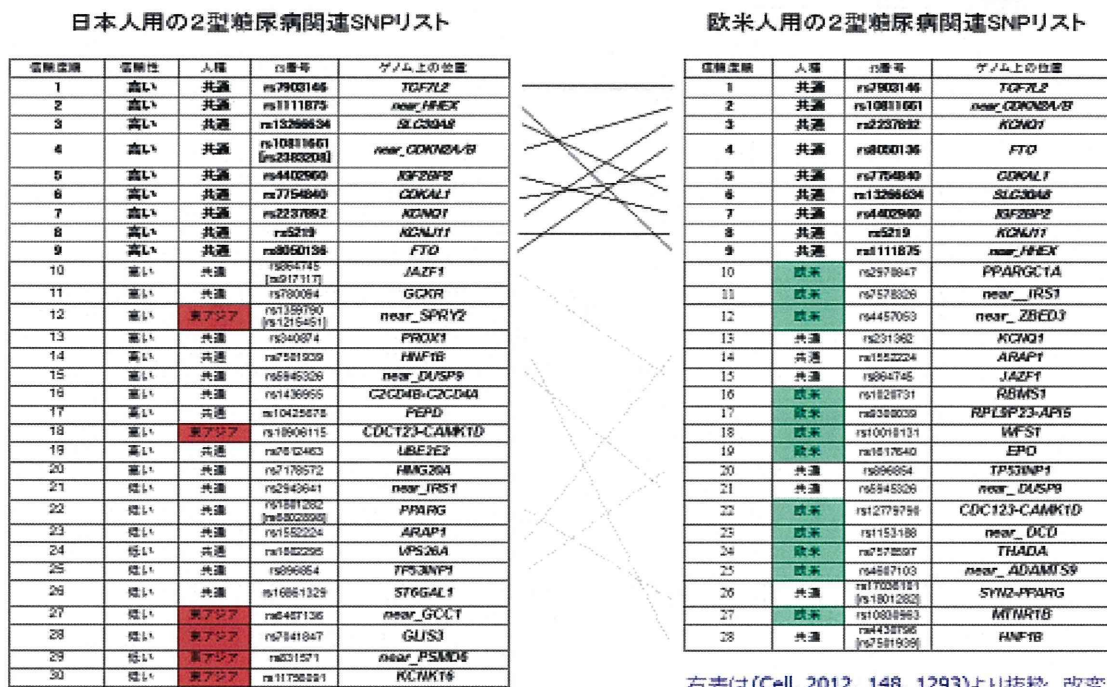


図3. 2型糖尿病関連 SNP の日本人と欧米人の比較

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

左側の表は日本人用の2型糖尿病関連 SNP リストで、右側の表は欧米人用として報告されているものである。最も信頼度が高いものは日本人・欧米人共に、最初に GWAS で発見された Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) 遺伝子である。また、Top10 を見ると、順位の違いはあるが頻出する SNP は同じである。一方、10位以降30位までを見ると、欧米特異的・アジア特異的な SNP が共通の SNP の中に含まれてきて人種差が歴然としてくる。以上の点を踏まえて、Top10 のみで計算するのであれば欧米人用を適用しても良いが、欧米人用ではオッズ比等の考え方が異なることもあり、なるべく日本人用を使用した方が良いことがわかる。

(2) 高畠コホート研究のデータを用いた検証

上述の日本人用 SNP リストを作った上で、論文から取ってきた数値から算定式を作り、高畠コホート研究のデータを用いて検証した。高畠コホートとは文部科学省「21 世紀 COE プログラム」の一環として平成 16 年度より山形大学医学部が山形県高畠町と共同で実施したゲノムコホート研究である。

使用したのは高畠コホートの 1,615 人（男性 724 人、女性 891 人）のデータである。年齢は 61.3 ± 10.2 、BMI は 23.4 ± 3.1 、高血圧（Hyper Tension ; HT）は 52.3% で、2 型糖尿病の罹患率は 9.5% であった。その中で、SNP データ・BMI・HT のフェノタイプデータの欠損値のないデータセットを使用し、事後確率値がどのくらい正確に 2 型糖尿病を判別できるのか Receiver Operating Characteristic (ROC) 分析により検証を行った（図 4）。

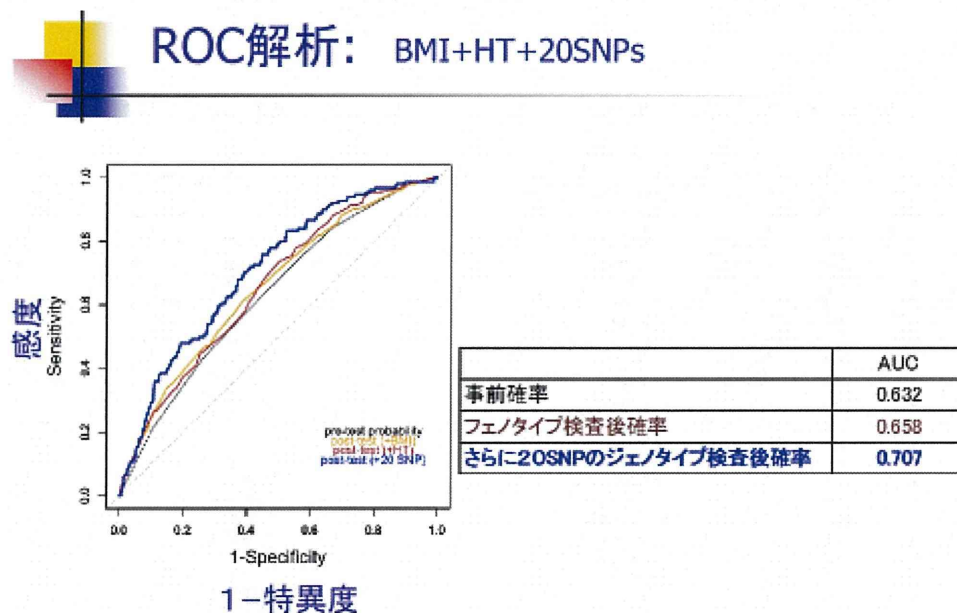


図 4. 高畠コホート研究のデータセットを用いた ROC 分析

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

BMI あるいは HT のみでは pre-test probability と比較してほぼ変わらない。これに 20SNPs を入れると多少上がり、ROC 曲線の下面積 (area under the curve ; AUC) は 0.707 となる。このように SNP データを入れると、事後確率値が上昇することが分かる。

抽出した中で 61 歳男性の例では、BMI で見ると痩せており、HT も無く糖尿病リスクは減るが、SNP の Genotype ではリスクのある方のジェノタイプがホモとなっている。1 つ 1 つの事前確率・事後確率を見るとリスクが積み上がっており、検査前確率 (pre-test probability) では 19% であるが、事後テスト確率 (post-test probability of risk) は 32% と、約 1.5 倍 risk が上昇している（図 5）。そして実際に、この人は痩せていて血圧が低いにもかかわらず糖尿病であった。このように遺伝子検査は使い方一つで有効に個人のリスクを判定することも可能である。

2型糖尿病リスク評価(ノモグラム)の例

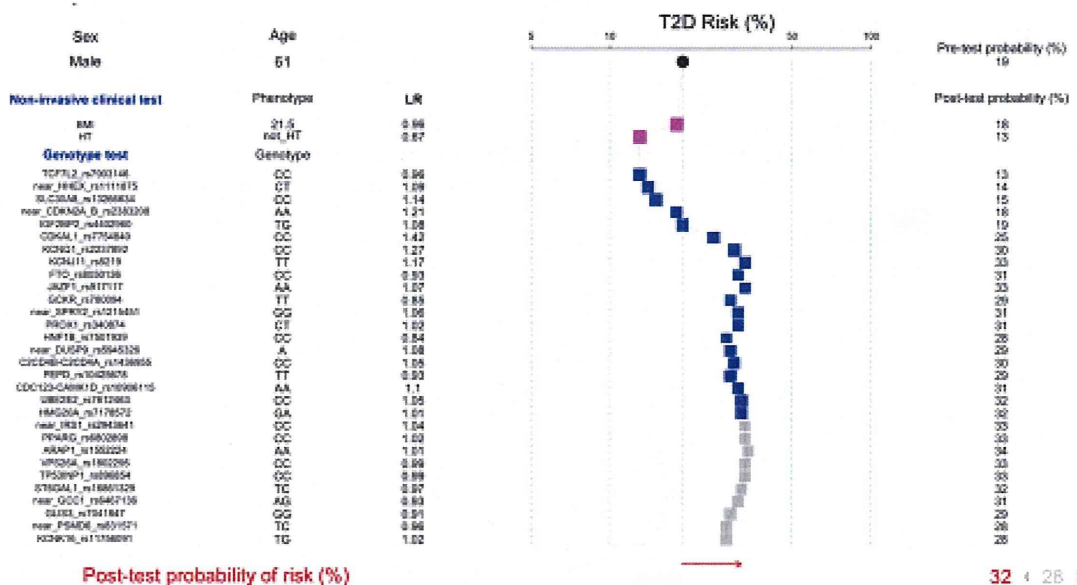


図5. 高島コホート研究のデータセットを用いた2型糖尿病のリスク評価の一例

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

(3) 日常的疾患に対する遺伝子検査

Common Diseaseの予測的遺伝子診断(Predictive Genetic Test; PGT)はGWAS等の疾患関連SNP同定の成果を事業化したものである。大抵の疾患ではそれぞれ20~60個のSNPsが報告されており、その中でも特にオッズ比の高い10~15個を使って解析をしている。

日常疾患のPGTは医療と言うより占いに近いと言う議論がある。今後、ゲノム研究の目標のひとつは「占いとは呼ばせない」レベルの遺伝子検査を可能にすることであろう。今まで見ているのはDNAチップ上の100万のSNPsであるが、それらはCommonなSNPが多い。一方、次世代シーケンサーで読み、その人しか保持していないようなゲノムの変異により、ある疾患に罹患しやすいという予測ができれば、予測精度は高くなる。そのためには、レアバリエント、エピゲノム、あるいは遺伝因子・遺伝因子相互作用(Gene-by-Gene; GxG)、遺伝因子・環境因子相互作用(Gene-by-Environment; GxE)等の要因を検査に組み込んでいく必要がある。

しかし、本当にそこまでの予測精度の向上が可能なのかという点については、今まで真剣に議論されていない。

(4) 遺伝子因子と環境因子

図6に示すように、多因子疾患の場合、患疾の原因を環境因子と遺伝因子に分けることができる。遺伝因子についてはGWASの結果、明らかに幾つかの遺伝子が分かってきて

いるが（カラーリングされている部分）、おそらく遺伝因子、Common SNP の中にもまだ説明できていないものがある。それは 1%以下のレアバリエントかエピゲノムか、あるいはそれ以外かもしれない。仮に、遺伝因子を全て理解できたとしても、一方で環境因子の影響は非常に強いため、どの程度の予測が可能なのか分からない。

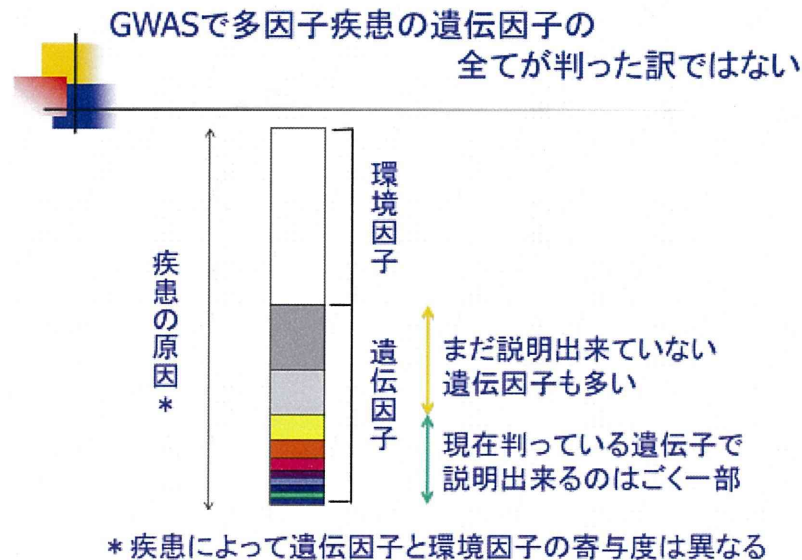


図6. 遺伝因子と環境因子の疾患発症への寄与度

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

4. 大規模ゲノムコホート研究の現状と課題

(1) 今、何故ゲノムコホートなのか

発見されるべき疾患関連コモンバリエントは既に発見し尽くされていると言われている。我々は高島コホート等で日本人での再現を取っているが、GWASで期待したよりもコモンバリエントの総和の効果が小さかった。次のステップとして、レアバリエント、或いはエピゲノムを標的にして、例えば、レアバリエントを解析するためにはDNAチップではなくホールゲノムシーケンスによって解析する必要があるであろう。GxG、若しくはGxEとして、あるSNP相互作用の研究をするには、かなりのサンプルサイズが必要になる。さらに、今後の課題として、研究参加者には遺伝子解析結果を返し、個別化予防医療の実現を最終目標としなければならない。積極的に研究参加者には結果を返す前提がないと、今後どれほど疾患を予測する精度が上がっても、個人の利益に結びつかず、医療・ヘルスケアの進展にはつながらない。参加者に返してはじめて、ゲノムコホートを基盤とした医療・ヘルスケアが実現される。

(2) 100万人ゲノムコホート研究：日本学術会議提言

2013年7月に日本学術会議よりゲノムコホート研究に関する提言が出された。この提言、「100万人ゲノムコホートの実施に向けて」は、100万人の規模で精度の高いレアバリエントの解析をすることで1ランク高い精度の予測を目指すというものである(図7)。英国では既に50万人規模のバンクを持っている。本提言では、さらに大規模な日本独自の

コホートを目指すとしている。

従来の疫学研究・ゲノム疫学研究では 10 万人規模のコホートは現存するが、小規模コホートを集めたものが多く、情報の質の差や階層化によるバイアスが問題である一方、新規バイオマーカーを含めた豊富な臨床データを得る等が特徴とされている。また、従来の研究では達成できないライフイノベーションを目指し、日本独自のエビデンスが得られるというメリットもある。

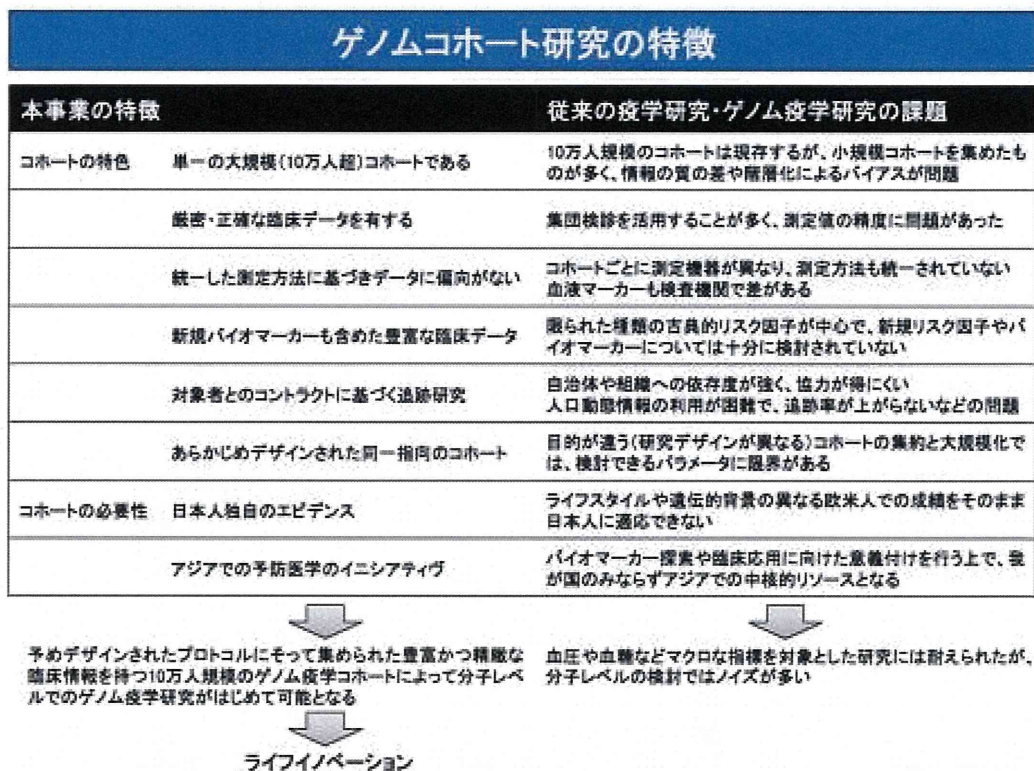


図 7. 100 万人ゲノムコホート研究の特徴

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

(3) 100 万人ゲノムコホート研究の実施項目について

100 万人ゲノムコホート研究で実施される項目として、①実施基盤整備、②対象者の登録と調査、③IT ネットワーク整備、④ゲノム疫学研究、⑤解析技術開発、⑥人材育成、⑦国際連携、⑧社会との連携がある。ゲノムコホート研究の技術的側面から見て、実施しなければいけない項目も多くある。バイオバンクとは連動せずに動いているものの、個人情報保護のためのデータベース・解析プログラム・アジアコンソーシアムの構築等、共通の項目が挙げられている。また、5年毎の繰り返し追跡調査は未だ難しく、そのための IT のネットワーク整備を行う必要がある。今後、ゲノムコホート研究体制はゲノム疫学研究として、医療やヘルスケアにおける IT のイノベーションと合体して進められていくものと思われる。さらに、ホールゲノムシーケンシング、エピジェネティック解析、発現解析及びゲノムだけではなくオミックス解析も行う等としている。また、解析技術の開発や人材育成等も含まれており、最も重要な点として、得られた情報を参加した人（個人の健康情報を供与した人）にどのようにフィードバックするかという点も解決する必要がある。ゲノ

ム創薬は非常に意味があるが、レアバリエントから見つかる創薬シーズはそれほど多くはなく、むしろ P4 医療（後述）への視点と展望が必要となろう。

(4) 100 万人ゲノムコホート研究のロードマップ

ロードマップでは 2014 年時点で中核拠点を確立し、10 万人の登録を行うことになっている（図 8）。また、ゲノム・オミックスのデータ収集・分析の第一期が始まり、2020 年に向けてベースライン調査を行う予定である。解析技術の開発はゲノムコホート研究とは全く別次元の分野のものであり、人材育成についても同様である。制度・システム改革や国際連携については具体性に欠ける面があり、今後の進捗に期待したい。

ゲノムコホートでは少なくとも 10 年程度、できれば 20 年程追いかければ実質的に得られるものはない。

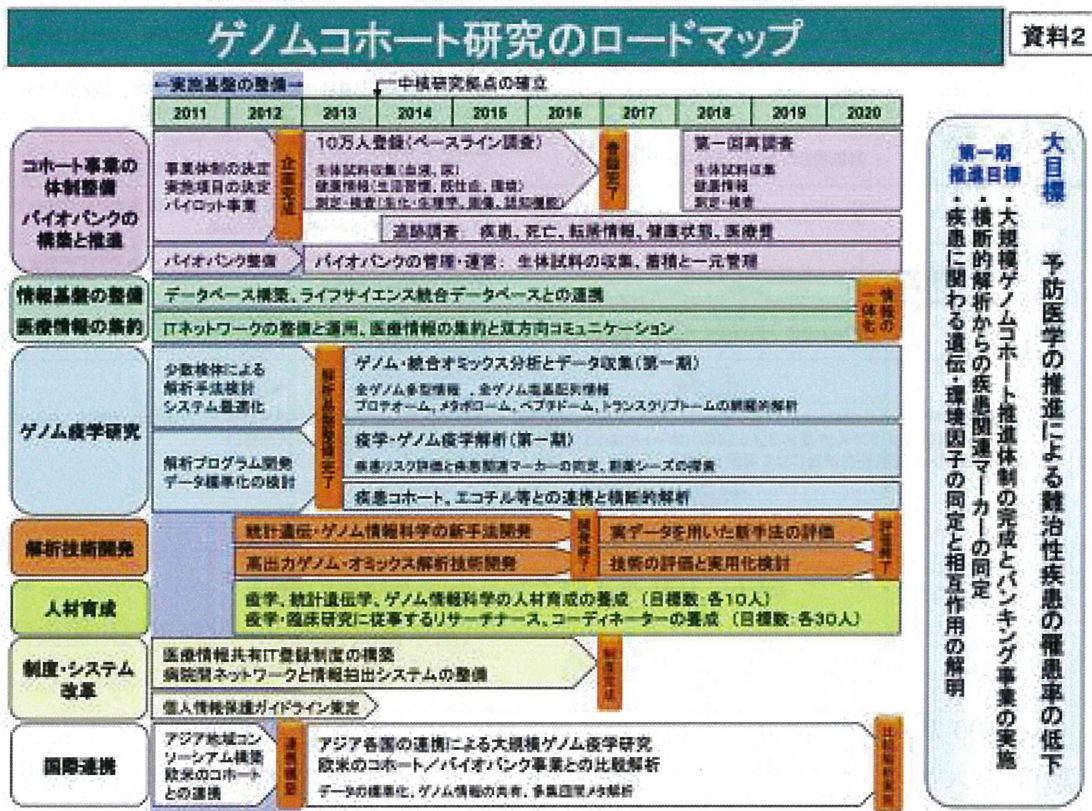


図 8. 100 万人ゲノムコホート研究のロードマップ

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

5. ゲノムコホート研究の倫理面の課題

(1) 日本のゲノムコホート研究とバイオバンクの倫理的課題

現在のゲノムコホート研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁴⁾及び「疫学研究に関する倫理指針」⁵⁾、2015 年 4 月以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に改訂予定)によって規制されている。試料・情報のさらなる利活用にむけたインフォームド・コンセントや倫理審査に関する課題が挙げられており、さらに、コホ

ート研究のために試料・情報を提供した個人への十分な配慮、結果の情報公開による不利益にならない配慮など、今後益々重要な課題も想定される。コホート研究の目的は、成果を地域住民、或いは国民への医療や予防に還元することにある。したがって、「あなたの世代には役に立たないが、次の世代には役に立つかもしれないのでデータを下さい」と同意を得たとしても、提供者に対して可能な限り何らかの形でフィードバックをする努力をすべきである。特にリスク算出の結果を返すことは必要である。「知らない権利」は教えないことで済むが、「知る権利」を行使したい人には開示することを原則と考えるべきであろう。その際のインフォームド・コンセントのあり方は非常に重要である。

(2) 偶発的所見 (Incidental findings) の問題点

ホールゲノムシーケンス (Whole Genome Sequencing ; WGS) を行うと、必然的に個人に属する変異が多く見つかる。例えば、ある医療検査目的で WGS を行った場合に BRAC1 の変異が偶然見つかった場合はどうするかという問題がすでに欧米では大きく議論されている。健康に重大な影響を及ぼす変異が偶然発見されることもあり、特に医学的に予防可能なものに関しては積極的に本人に開示すべきとの見解が米国臨床遺伝学会 (American College of Medical Genetics and Genomics ; ACMG) から公表されている⁶⁾。ACMG は「その場合、本人の再同意を取らずに告知すべき」としている。例えば心肥大で胸部の写真を撮った時に、がんがあることが分かたら医師は必ず患者に告知するだろうし、言わないことは非倫理的である。一方、それに対抗して異なる意見もある。例えば脳のイメージングを行い未破裂の脳動静脈奇形が見つかった場合に、本人が元気でありインフォームド・コンセントにも触れられていなければ、本人に告知しない等のケースはかなりの頻度で出てくるだろう。

(3) ACMG-56

ACMG では、56 遺伝子の変異を開示するように求め、更に踏み込んだ見解、「ACMG56」を公表している⁶⁾。56 遺伝子としては遺伝性乳癌・卵巣癌として BRCA1・BRCA2、家族性癌として P53・PTEN、心疾患 (突然死関連) として FBN・MYBC3 が挙げられている。しかしながら、米国でも強い反論が出されており、議論は紛糾し継続中となっている⁷⁾⁸⁾。日本においては、2013 年改正「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が出され⁷⁾、研究責任者は、incidental findings の開示に関し、インフォームド・コンセント承諾の際には、その方針を説明し、理解を得るよう努めることとしている。また、Q&A の項では、「遺伝子情報の開示を希望していない場合であっても、遺伝情報が提供者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、有効な対処方法がある時は、研究機関の長に報告し、開示の可否、内容、方法について倫理委員会の意見を求め、十分な説明を行った上で、提供者の意向を確認し、提供者が開示を希望する場合は開示する必要がある」としている⁹⁾。

(4) 知るべきか、知らざるべきか、それが問題だ

上記以外でも不都合な真実が出てくる可能性がある。個人のエクソーム解析結果で、23,000 遺伝子×2 ペアのうち、366 か所、0.8%がフレームシフトで壊れている場合、劣性遺伝子病の変異であれば、2 か所が揃えば発症する。近年では BabySeq として Harvard

大学でも出生児検査に全ゲノム解析を取り入れることの有効性の是非を検討する研究プロジェクトが開始されているが、個人の遺伝子異常が明らかにされることの社会的、医療的な側面への影響を、この分野に携わる人は真剣に考えるべきである。ゲノムコホート研究をすることは、その問題と真正面から取り組むべきということを肝に銘ずべきである。

6. 先制医療をはじめとする医療・ヘルスケアの将来像

(1) 先制医療について

井村 裕夫 京都大学名誉教授・元総長は先制医療について、「臨床症状が出る前に診断して、介入することが必要となってきた。当初は未病の医療を考えたが漢方用語がいまいちな概念なので、米国で使われている Preemptive medicine (先制医療) を使うことにした。そして先制医療は従来の予防医療と違って Personalized Medicine (個別化医療) であり、発症前治療と定義する」と提唱している¹⁰⁾。この背景には、少子高齢化が年々加速されている日本の将来において医療経済とその制度の破綻が危惧されており、これを回避し、安定した健康な長寿社会を築くためには、第一に病気を未然に防ぎ病気になる人の数を減らすべきである、というコンセプトがある。図9に示すように、疾患は遺伝子素因及び環境因子があり、発症前期の状態を経て発症する。先制医療は限りなくヘルスケアに近く、医療とヘルスケアのボーダーが曖昧になってきていると言える。

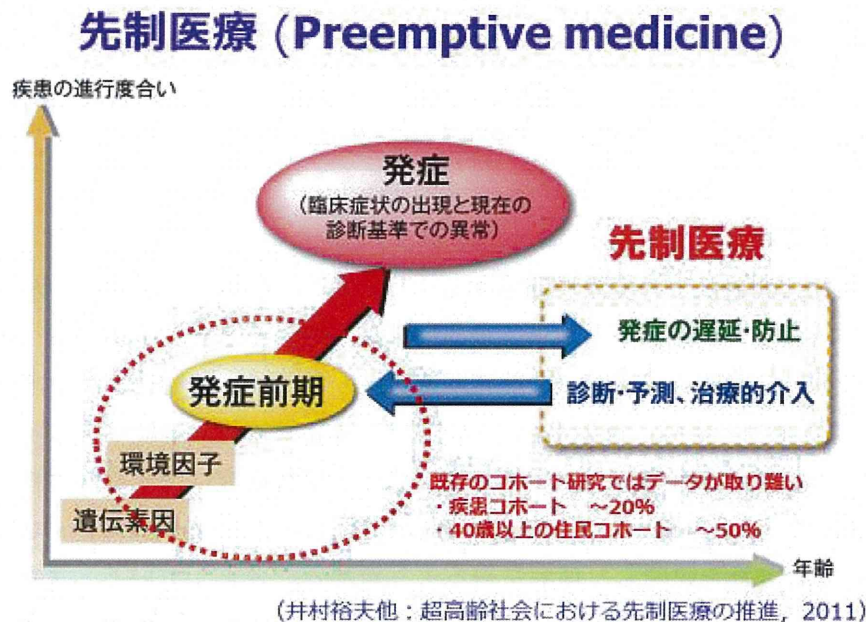


図9. 先制医療の概念

(東京医科歯科大・村松正明氏提供資料)

医療は厚生労働省の範疇であるため、基本的にはヘルスケアの分野で「発症の遅延・防止」や「診断・予測、治療的介入」を行う、ということである。医療と考えるか、ヘルスケアと考えるかで、予測的遺伝子診断 (predictive gene testing) の捉え方が大きく変わってくる可能性がある。

(2) P4 医療

P4 : personalized (個別化)・predictive (予測)・preventive (予防)・participatory (参加型) 医療という概念が、世界的に広く普及している。これも上述の Preemptive medicine (先制医療)と同様に、個人の遺伝情報等のバイオマーカーを利用して診断・予測を行い、予防的な医療介入をしようとするものである。この 4P 医療を推進する原動力の一つが personal genome であり、それをどのように個の予防医療として役立てるかということになる。

(3) The Angelina Effect は P4 医療の先駆けか？

2013 年、女優の Angelina Jolie は、乳癌の家族歴等の personal な状況から、遺伝子検査を実施し乳癌発症率が 87% (この場合は BRCA1) と predict された。そこで、preventive な処置として両側乳腺切除を行い、術後発症確率を 5% に低下させた。Angelina は女優としての知名度を利用して「私の経験から女性たちが何かを得てほしい」と告白することで participatory とした¹¹⁾。

このようなケースが増加してくると医療の見方や、患者の役割がかなり変化してくるものと思われる。

(4) ゲノムからオミックスへ : iPOP(integrated personal omics profiling)

Stanford 大学の Michael Snyder 教授はゲノムだけではなく、オミックス情報も重要であると考え、integrated personal omics profiling (iPOP) を推進している。昨年、開催された Omix 医療研究会で同教授は、糖尿病のリスクが一般の米国人の遺伝子型では 26% であったが、本人が 46% であり、実際に風邪を契機で糖尿病を発症したが、この情報を知っていたため早期に食事療法・運動療法を行い、回復したとの個人的経験を発表した。

(5) 医療・ヘルスケアの IT 化 : スマホパーソナルゲノムアプリ

医療・ヘルスケアにおいて、IT 化が 1 つのキーワードとなっている。最近ではスマートフォンでパーソナルゲノムアプリが出てきており、こうなると医療ではなくヘルスケアになる。自分のゲノム情報をヘルスケアで扱うことは大丈夫なのか、これらの境界線はどこにあるかということを考えていかなければいけない。

7. 執筆担当者所感

村松教授の「ゲノムコホート研究の技術的側面」に関するヒアリングから、我々は今後どのような課題に取り組まなければならないか理解できた。特に、これからの創薬を目指した先進医療的な展開の中で、ゲノム情報を基盤とした個別医療のための制度的なシステム作りが避けられない状況にあることを認識させられた。これを各要素別に分解してみると、一つはゲノム解析技術の加速化による次世代シーケンサー等の医療機器の導入的な取組みとそれを稼働するための検査施設の整備、2 つ目は既にスタートしているバイオバンクやゲノムコホート研究の再点検と最終成果を如何にして国民へ還元するかの問題、3 つ目は今後先制医療または 4P 医療の展開によっては、医療とヘルスケアの境界がなくなっていくと予測される中、これからの医療を如何に「国民の健康維持という目標」に具体