

# ゲノム医療の現状と課題

東京医科歯科大学 名誉教授（生命医療情報学）  
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 特任教授  
機構長特別補佐

田中 博



# 本日の話題

- ゲノム医療の臨床実装の展開ー5年先を行く米国での経験に学ぶ
- ゲノム・オミックス医療の発展が拓く新たな医療のパラダイムとしての医療ビッグデータと学習
- 個別化医療 (Personalized Medicine)から精密医療 (Precision Medicine)へのパラダイムシフト
- RCTからReal World Dataへ、Learning Health Systemの概念、Biobankの我が国での価値

## ゲノム・オミックス医療の経緯を米国に学ぶ

米国は**2010年**からゲノム・オミックス医療の臨床実装(Clinical Implementation)を開始している。5年の米国での経験を把握することによって、我が国のゲノム・オミックス医療の展望・実現過程も短縮できよう。

まず概念の整理としてゲノム・オミックス医療の3世代論を復習する

# ゲノム・オミックス医療の基軸概念

## 3世代区分

### 第1 (生得的) ゲノム医療

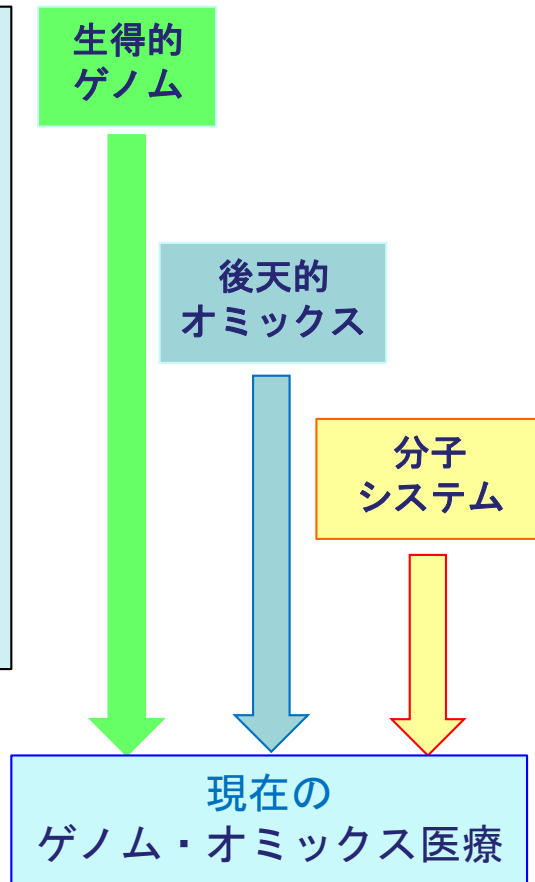
- 生得的ゲノム情報の変異・多型性

### 第2 (後天的) オミックス医療

- 後天的体細胞の網羅的分子プロファイル

### 第3 システム分子(分子システム)医学

- 細胞分子ネットワークの歪み/構造変化



H.Tanaka:

”Genome and Omics Medicine

—Principles, Clinical Implementation and BigData Approach—

Springer 2016

# 網羅的分子医学 第1パラダイム

## ゲノム医療 (1990~現在)

Manolio (2009)

- 「生得的な(germ-line)」ゲノム変異や多型性に基づいた個別化医療

### 生得的ゲノム

- 全細胞で生涯を通じて同一99.5%は共通

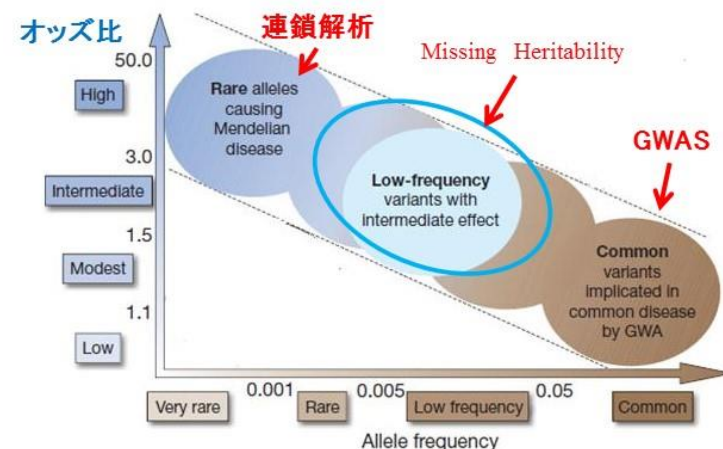
- 疾患原因遺伝子(Disease causative gene)

### 家系調査/Linkage解析

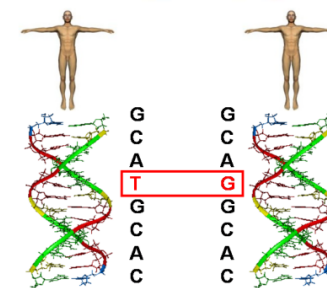
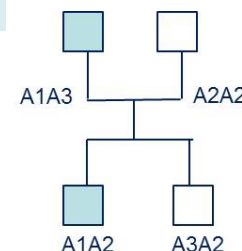
- 1980年代から: ハンチントン病
  - CAGリピート, HTT遺伝子, 99%浸透率
- その他にデシャンヌ型筋ジストロフィー, 嚢胞性線維症
- 当時400程度のDNAマーカ ヒトゲノム解読計画へ

- 疾患感受性遺伝子(Disease susceptibility gene)

- 多型性: 一塩基多型(SNP), 3000万位,
  - そのほかにマイクロサテライト、CNVなど
- 全ゲノム関連解析 (GWAS) 患者対照分析
- 薬剤代謝酵素の多型性 (PGx)



単一分子へ起因する方法の限界



1塩基の変異が疾患や薬剤への応答性に関与する場合がある

# 網羅的分子医学 第2パラダイム オミックス医療 (2000~)

- 「後天的・疾病依存的に変化する網羅的分子病態像」

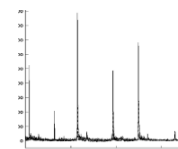
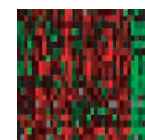
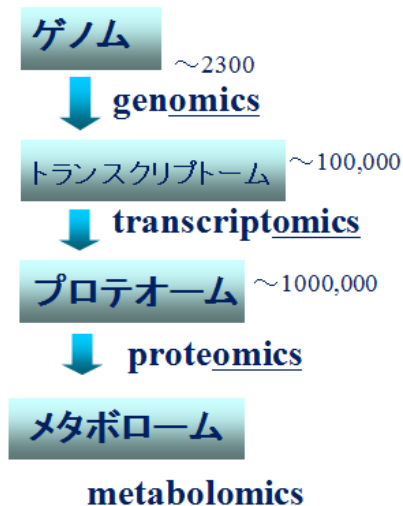
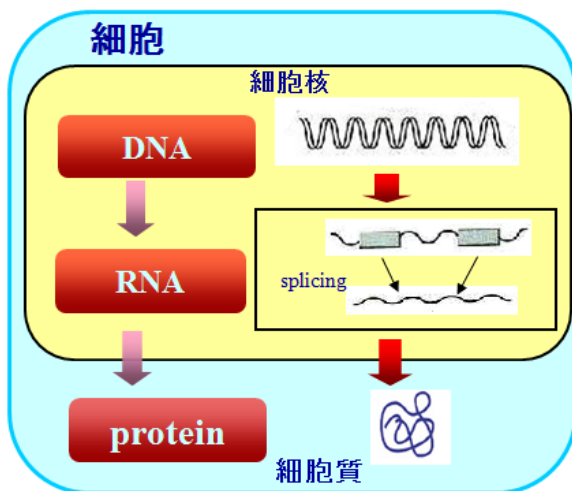
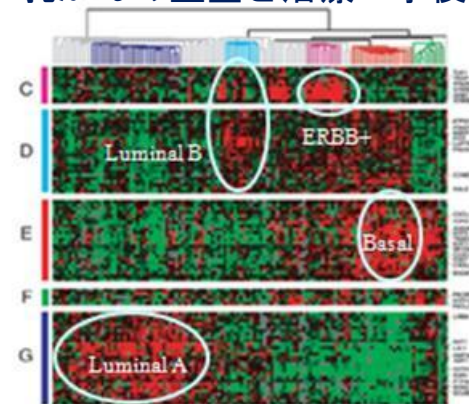
後天的体細胞ゲノム変化+ゲノム以外の疾患オミックスに基づく医療

- 疾患 オミックスプロファイルによる分子的病態像
  - 後天的ゲノム変異・遺伝子発現プロファイル・プロテオームなど、病態進行の段階に依存

- 疾患の進行度の評価 → 予測医療・先制医療

- Ongoing state of disease progressionを表現
- 臨床症状や病理変化より早く変化 Predictive Omics

乳がんの亜型と治療・予後



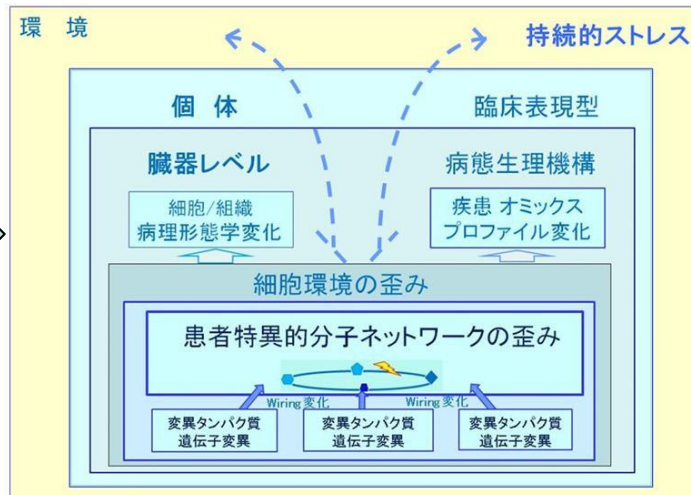
# 網羅的分子医学 第3パラダイム システム分子（分子システム）医学（2010～）

システム生物学の疾患への応用  
「疾患をシステムとして理解する」

単因子性の疾患を除いて、大半の疾患は1個や2個の遺伝子の変異ではなく多数の遺伝子の変異やタンパク質の機能異常による分子パスウェイ/ネットワークの調節機能不全や歪み  
**distortion (dysregulation) of molecular network**

個別化医療・予測医療・先制医療・創薬のための疾患のシステムの理解に基づく医療

**疾患オミックス**  
(網羅的分子表現型  
molecular phenome)  
成り立たせる基底としての  
「**細胞分子ネットワークの**  
(分子システム) **構造変化**」  
疾病の理解における  
第3のパラダイム



# 米国におけるゲノム医療 臨床実装の経緯



# 米国におけるゲノム医療の開始

第1世代の（生得的）ゲノム医療が中心  
次の2つの潮流が同時に2010年に開始

(1) 原因不明先天的疾患(undiagnosed disease)の原因遺伝子の**臨床の現場で**(POC: point of care) の診断  
次世代シーケンサの爆発的發展を受けて

Wisconsin 医科大学での**全エキソーム解析**

(2) 薬剤の代謝酵素の多型性の検査

臨床の現場で電子カルテでの警告(診療支援)

Vanderbilt大学病院の**先制診断**

注：単一の遺伝子の変異を調べる医療は「遺伝子医学」でゲノム医療には含めない

# 第1の流れ

## 次世代シーケンサのインパクト

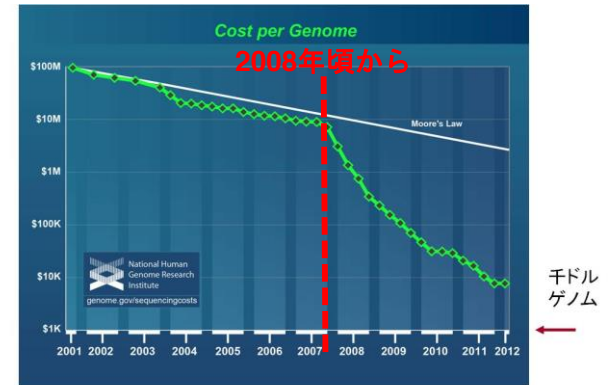
次世代シーケンサを始めとするhigh-throughput分子情報収集の急激な発展

急速な高速化と廉価化 ヒトゲノム解読計画13年,3500億円⇒1日,10万円



	HiSeq2500	Ion Proton
本体価格	約1億円	約3500万円
モード / チップ	ハイアウトプット    ラピッドラン	Ion Proton I
解析時間	11日	27時間    2時間
リード長 (bp)	2 x 100	2 x 150    200
データ産出量 (Gb)	約600	約120
試験コスト (ヒト1人全ゲノム)	数十万円	不可 エクソームのみ

HiSeq X システム 10台構成 (経費1/5)



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute  
シーケンス革命

ゲノム(配列決定)機器の進歩は、計算機のムーアの法則を越えている！

# ゲノム医療の最初の臨床実装 Clinical Sequencing

Nic Volker



- Wisconsin 小児病院（全米4位）2009年、3才の男子。
- 2歳から原因不明の腸疾患で、腸のいたるところに潰瘍が発生。
- クローン病かと疑うが、クローン病の既報の遺伝子変異なし
- 2年間で130回の外科的切除手術を行うが再発を繰り返す。これ以上行う治療がなくなった(A. Mayer)
- Nicの全エキソンの配列を次世代シーケンサ決定
- MCWで見出された16000個のDNA配列異常を慎重に分析



XIAP (X連鎖アポトーシス阻害タンパク質遺伝変異 TGT(cysteine)→TAT(tyrosine) (203番目)  
アポトーシスの阻害因子 免疫系が腸を攻撃する自己免疫を阻害 これまでのヒトゲノム配列で見出されていない ショウジョウバエからチンパンジー見いだせず

臍帯血による骨髄移植を実施（2010年6月）  
2010年7月半ばには、食事が取れるまでに回復した。  
現在は、普通の男子と変わらぬ健康な生活を送っている。



Medical College of Wisconsin, Human & Molecular Genetics Center  
Howard Jacob  
(a major mover of the whole field, Topol)

# Wisconsin医科大学小児病院および Froedtert 病院のゲノム医療

- Wisconsin医科大学 Genome sequencing program
  - Nic君に続いて（翌年3月まで6例）
  - 候補選択（nomination）
    - 従来の検査・診察で診断困難な症例
  - Multidisciplinary 患者選択委員会でレビュー
  - 6-8時間のアセスメントとカウンセリング
  - 32 全ゲノム, 550 全エキソーム（2015年4月まで）
  - アメリカ病理学会（CAP）およびClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 基準：最初は外注
  - データ解析：in-houseのBio-informaticianで
- Baylor医科大学病院 2番手
  - Wisconsinに続いて臨床ゲノム配列解析
  - 病院内にWhole genome laboratory 設立（2011.Oct）
  - In-houseでシーケンシング/変異分析
  - CAP/CLIA認証の検査室を病院内に立ち上げる。
  - 臨床分子遺伝学者によって解析・結果報告
- そのほかにWashington大学、Partnerなど多数つづく



Wisconsin  
小児病院

Wisconsin 医科大学（MCW）



Froedtert 病院

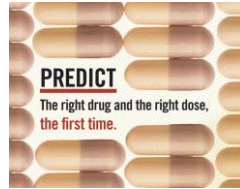


Baylor医科大学



## 第2の流れ

# 薬剤代謝酵素多型性のゲノム医療 バンダービルト大学病院



## ■ PREDICTプロジェクト

Pharmacogenomic **R**esource for  
**E**nhanced  
**D**ecisions **i**n **C**are and **T**reatment

34項目の薬剤代謝酵素CYP多型性判定Chip  
医師の処方オーダー時に警告提示（2010から）



**Clopidogrel Poor Metabolizer Rules**

**Genetic testing has been performed and indicates this patient may be at risk for inadequate anti-platelet response to clopidogrel (Plavix) therapy**

This patient has been tested for CYP2C19 variants, and the presence of the \*2/\*2 genotype has identified this patient as a **poor metabolizer** of clopidogrel. Poor metabolizers treated with clopidogrel at normal doses exhibit higher rates of stent thrombosis/other cardiovascular events.

**Treatment modification is recommended if not contraindicated:**

- Prescribe prasugrel (EFFIENT) 10mg daily and stop clopidogrel (PLAVIX) startdate, 10 AM

**Due to increased risk of bleeding compared to clopidogrel, prasugrel should not be given to patients:**

- that have a history of stroke or transient ischemic attack \*\*\* Not known; please check StarPanel
- that are greater than 75 years of age
- whose body weight is less than 60 kg

Click here for [more information](#)

**If prasugrel (EFFIENT) not selected, please choose desired action:**

- Increase maintenance dose of clopidogrel (PLAVIX) 150 mg daily, startdate, 10AM
- Maintain requested daily dose of clopidogrel (PLAVIX) 75 mg daily, startdate, 10AM

**If not using prasugrel, please select a reason:**

- Contraindicated for prasugrel
- Potential side effects
- Patient opts for clopidogrel
- Other (Specify)

Click here for [more information](#)

Cancel Order

**NOTE:** The Vanderbilt P&T Committee has recommended that prasugrel (if not contraindicated) should replace clopidogrel for poor metabolizers; if this is not possible consider doubling the standard dose of clopidogrel (or, use standard dose clopidogrel). However, there is not a national consensus on drug/dose guidance in this population.

Back Home Close

クロピドグレル処方  
電子カルテの警告画面  
商品名プラビックス：抗血栓剤  
ステント留置手術の後に処方

CYP2C19の多型性で\*2/\*2の場合は  
代謝機能が低いので(poor metabolizer)  
血栓が凝固する  
薬剤投与の応答は不十分である

この患者の場合(\*2/\*2)プラスゲレル  
(商品名エフィエント)に替えるか

分量を2倍にしると警告している

# メイヨクリニック

## 個別化医療 (Individualized Medicine)

- 全患者に全ゲノム配列解析あるいはエキソーム配列解析(WES)
- 10万人患者 (診療圏) の全ゲノム・データベース構築
- eMERGE コンソーシアムの初期からのメンバー
  - phase I (2007-11)から参加、phase II (2011-15)では臨床現場におけるゲノム医療の実現
  - 先制的ゲノム薬理学 (PGx) 検査 (Weinshilboum) とゲノム医療臨床支援 (CDS) が電子カルテEMRに装備
  - RIGHT protocol: Right Drug, Right Dose, Right Timed Using
  - 他に早期のPGxの臨床応用にOhio大学



- 病院内部門 “Center for Individualized Medicine” で

特別に診断する“診断オデッセイ”

Clinical Sequencing 原因不明遺伝病

第3の要素が加わる

難治性がんのドライバー変異の同定する

組織限局的な後天的変異へのNGS解析

ICGC 2008年から開始。成果発表とともに始まる



eMERGE計画  
参加施設



# ゲノム・オミックス医療の臨床実装の現状

## 実施されているゲノム・オミックス医療

1. 病因未知の遺伝疾患のWGS/WESによる原因遺伝子変異の同定(undiagnosed disease)  
Wisconsin大学病院、Baylor大学病院
2. 薬剤代謝酵素の多型性診断と電子カルテへの実装 (DNAアレイ)  
Vanderbilt大学病院・Mayo Clinic
3. 難治性のがんのWGS/WESによるDriver 遺伝子変異の同定  
Mayo Clinic, MD Anderson

---

## 遺伝子医学

遺伝性がんの単一の生得的な原因遺伝子  
BRCA1/2などの診断

# ゲノム/オミックス医療－米国の状況

現 状 米国ではすでに**数十の医療施設**で  
ゲノム/オミックス医療が病院の日常臨床実践

## NHGRI Working Groupのリスト (ACGMより)

- Wisconsin大学病院
  - 原因不明の遺伝疾患の診断
- Vanderbilt大学病院PREDICT計画
  - 薬剤代謝酵素の多型性
- Mayo Clinicの臨床ゲノムシーケンス
  - がんおよび非常に稀な遺伝病原因探索
  - 10万人ゲノムDB
- その他、右表にあるように多数の病院
- 分子情報と臨床情報の融合を目的として統合データベース
  - Mofit Cancer Center (Oracle HRI)
  - 製薬会社と病院の契約
- 有名大学病院の場合  
民間医療保険がカバー (MCWの場合)  
反対にそれが普及の限界になる。

Institution	Major Projects
MC Wisconsin	Using whole genome sequencing to establish diagnosis in patients with currently undiagnosed genetic disorders
Mount Sinai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYP2C19 testing for antiplatelet <i>rx</i> post percutaneous coronary intervention</li> <li>• Personalized decision support for CVD risk management incorporating genetic risk info</li> </ul>
Northwestern	Using pharmacogenomics evidence (from GWA genotyping) to guide prescriptions in primary care and assess risk for other conditions such as HFE/hemochromatosis
Cleveland Clinic	Tumor-based screening for Lynch syndrome, endometrial cancer
UCSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening for actionable mutations in malignant <i>gliomas</i> and <i>glioblastomas</i> for biomarker based RCTs</li> <li>• Targeted <i>rx</i> (such as RET inhibitor) of metastatic solid tumors based on tumor mutation status</li> </ul>
Morehouse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Exome</i> sequencing of 1200 early onset severe African American hypertension cases and 1200 controls</li> </ul>
Duke	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Computer-based family <i>hx</i> collection and CDS tool with 1-yr follow-up for perceptions, attitudes, behaviors related to thrombosis and breast, ovarian, and colon cancer</li> <li>• SLC01B1*5 genotyping and statin adherence</li> <li>• Effect of genetic risk info on anxiety and adherence in T2DM</li> </ul>

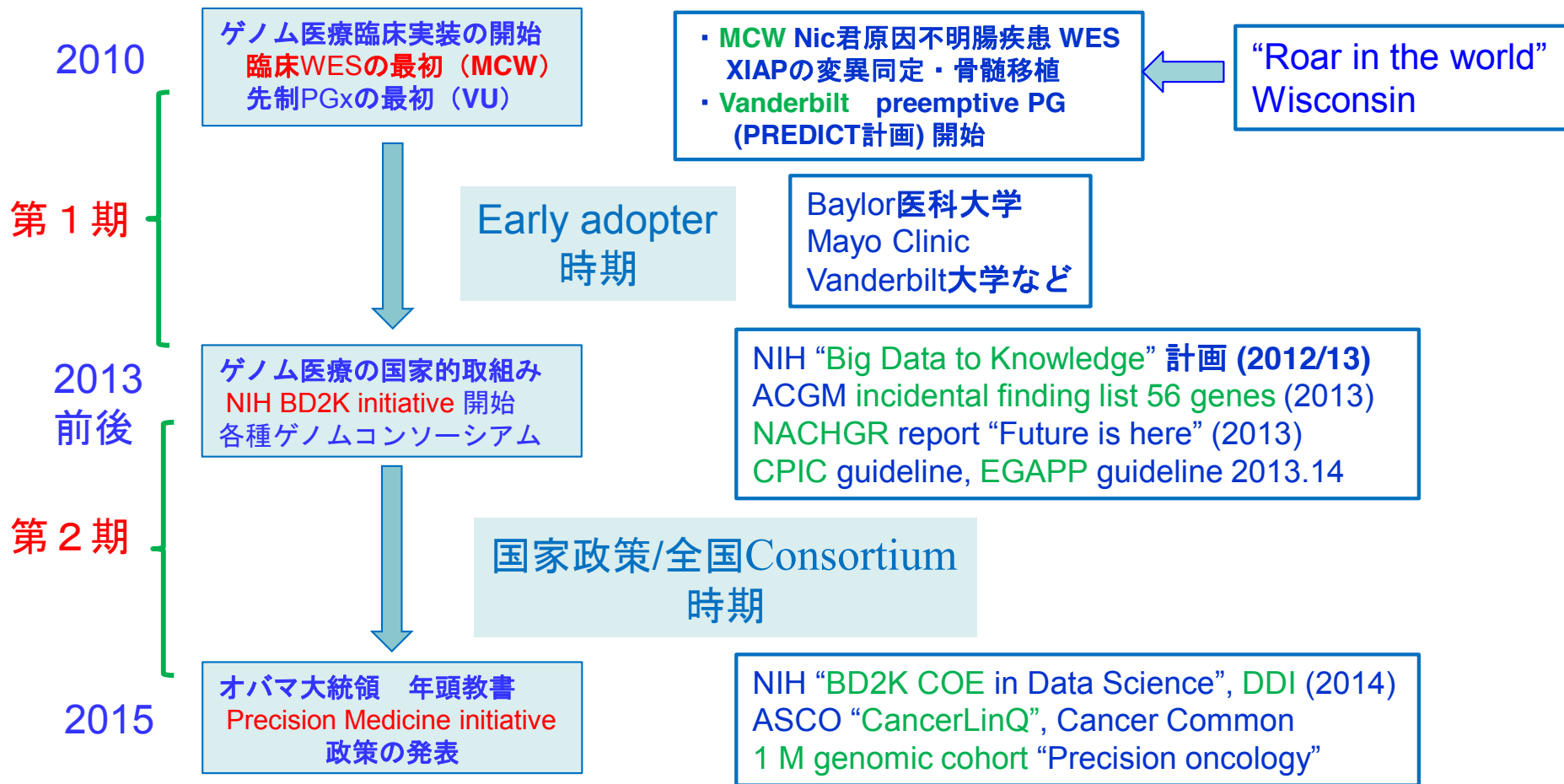
Institution	Major Projects
Alabama	Planning stages for projects in risk assessment, <i>pharmacogenetic</i> analysis, identification of families for further research
Baylor	Whole <i>exome</i> and whole genome sequencing in <i>Mendelian</i> disorders to improve <i>diagnosis</i> .
Geisinger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection for gastric bypass surgery vs other <i>wt</i> loss means based on genetic variants predictive of long-term benefit from surgery</li> <li>• IL28B variants and response to hepatitis C treatment</li> <li>• KRAS and BRAF mutational analysis in thyroid cancer patients</li> </ul>
Ohio State	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personalized genomic med study of CHF and HTN <i>pts</i> randomized to genetic counseling vs usual care</li> <li>• CYP2C19 testing in interventional cardiovascular procedures for <i>clopidogrel</i>.</li> </ul>
Harvard	Whole genome sequencing with integration in EMR and CDS; pilot of 3 patients to start
U Penn	Genotyping for assessment of MI risk in Preventive Cardiology program
St. Jude's	Pre-emptive <i>PGx</i> genotyping in children
Vanderbilt	Pre-emptive <i>PGx</i> genotyping for <i>clopidogrel</i> , warfarin, or high-dose simvastatin
U Maryland	Develop and apply evidence-based <i>gene/drug</i> guidelines that allow clinicians to translate genetic test results into actionable medication prescribing decisions
Mayo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGx</i> driven selection/dosing of antidepressants</li> <li>• CYP2C19 genotyping for antiplatelet <i>rx</i> post PCI</li> </ul>
Inter-Mountain	Tumor-based screening for Lynch syndrome



# Genome/Omics医療の米国での経緯

2005～ NGS (Life sci 454, Solexa, SOLID)

2007/8～シーケンス革命



# 米国のゲノムオミックス医療の 推進・評価組織

当初一番乗りを目指した病院別プロジェクト⇒  
共通の課題を解決する国家ProjectやConsortiumへ

- **NACHR** :
  - National Advisory Council on Human Genome Research : NHGRIが主導
  - **NACHR working group**
  - "early adopter"を集めて個々の経験を共有し、まとめてゲノム医療の課題を検討する
- **EGAPP** :
  - CDCP (Center for Disease Control and Prevention) が設立(2005)
  - Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention
  - 遺伝子診断法の評価、臨床応用の適切性判断
- **CPIC: 薬理ゲノム学臨床実装コンソーシアム**
  - **Clinical Pharmacogenomics implementation Consortium,**
  - 薬理ゲノム研究ネットワーク (PGRN) のメンバ, PharmGKBのスタッフで構成,
  - 薬理ゲノムガイダンス(CPIC guideline) を臨床家、臨床検査室に提示し、PGx試験が広く臨床で用いられることを目的
- **ACGM** (American College of Medical Genetics and Genomics)
  - Incidental findingの推奨リスト (56遺伝子)

# わが国での ゲノム・オミックス医療の臨床実装

- 研究費を用いた試行的ゲノム医療であるが、いくつかの医療施設でゲノム・オミックス医療が試行されている。
- **がんの網羅的分子診断と個別化治療**
  - **国立がん研究センター東病院**
    - 遺伝子検査よりドライバー遺伝子の診断
    - 分子標的薬の治験グループに割当て
  - **静岡県立がんセンター**
    - 上記と同様の内容のプロジェクト
  - 三井情報 京大と共同市場化「OncoPrime」  
がん遺伝子のシーケンシング
  - 薬剤代謝酵素多型性の電子カルテ導入計画中の病院あり
- **先天的神経筋疾患**
  - 東大病院ゲノム医学センター
  - 横断的研究機構として  
東京大学ゲノム医科学研究機構  
(8/19発足シンポ)

# ゲノム・オミックス医療の発展による 新しい状況の出現

## ゲノム/オミックス臨床情報の 医療ビッグデータ

# 医療ビッグデータ時代の到来（米国）

ゲノム医療の実践

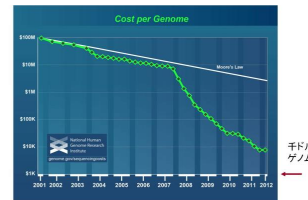
## 第1段階 ゲノム医療の発展

次世代シーケンシングの臨床普及(2010~)

全ゲノム (X30 : 100Gb)・エキソーム解析 (X100 : 6Gb)

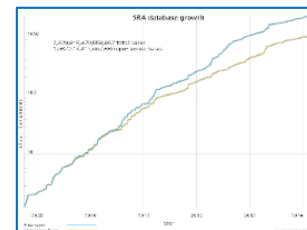
米国では数十の著名病院で実施

ゲノム・オミックス情報の蓄積



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

2000兆塩基 (2 Pb)  
が登録(NCBI:SRA)



医療ビッグデータ

## 第2段階 医療ビッグデータ時代

医療情報との統合

電子カルテからの  
臨床フェノタイプ

医療ビッグデータ

学習アルゴリズム

ゲノム医療知識

人工知能



MayoClinicでは  
10万人患者WGS

# 医療の「ビッグデータ革命」

## ～何が新しいのか～

### 1) 臨床診療情報

- 従来型の医療情報
  - 臨床検査、医用画像、処方、レセプトなど

### 2) 社会医学情報

- 従来型の社会医学情報
  - 疫学情報・集団単位での疾患罹患情報

### 3) 新しい種類の医療ビッグデータ

- 網羅的分子情報・個別化医療
  - ゲノム・オミックス医療
  - システム分子医学・Precision Medicine
- 生涯型モバイル健康管理 (mHealth)
  - ウェアラブル・生体センシング

旧来のタイプの  
医療データの  
大容量化

新しいタイプの  
医療ビッグデータ

# 医療の「ビッグデータ革命」

～何が新しいのか～

<目的もデータ特性も従来型と違う>

従来の医療情報の「ビッグデータ」

**Big “Small Data”**

医療情報・疫学調査 属性数：10項目程度

– 目的：Population MedicineのBig Data

⇒個別を集めて「集合的法則」を見る

ゲノム・オミックス医療, mHealth の  
ビッグデータ

**Small “Big Data”**

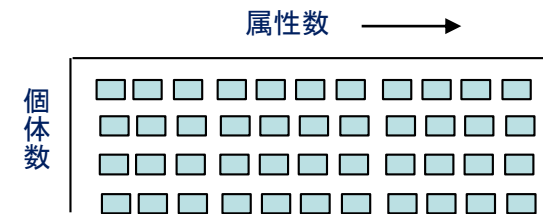
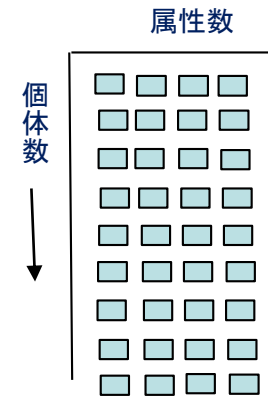
1 個体に関するデータ属性数が膨大

– 属性に比べて個体数が少数

従来の統計学が無効  $p \gg n$

– 目的：Personalized Medicine のため

⇒大量データを集めて「個別化パターン」の多様性を抽出する



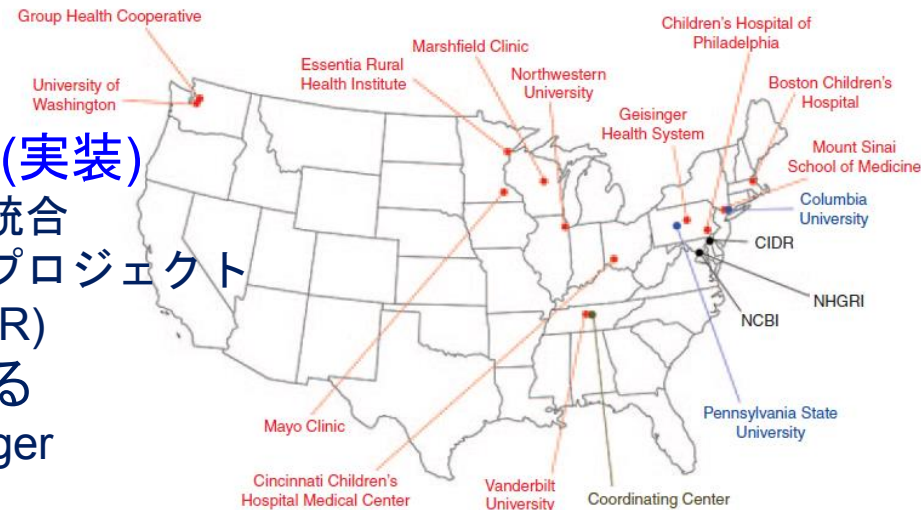
新しいデータ科学の必要性

# 臨床表現型との融合－eMERGE 計画

- 前史 : Nat. Center for Biomedical Computing : i2b2 形式の医療データ
- Phase I (2007-2011)
  - － 電子カルテから臨床phenotypingを行う
  - － EMR : 臨床phenotypingとBiorepositoryに基づくGWASが可能か (EMR-based GWAS) 利用に関するELSI側面も検討
  - － eMERGE-I: Mayo Clinic, Vanderbilt大学, Northwestern大学など5施設

- Phase II (2011-2015)

- － 電子カルテと遺伝情報の統合(実装)
  - 電子カルテへのゲノム情報の統合
  - PGxの臨床応用に関する試行プロジェクト
  - 結果回付 Return of Result (RoR)
- － 4施設がeMERGE-IIより加わる
  - 小児病院とMount Sinai/Gesinger



- CSER consortiumとliason

- － “Clinical Sequencing Exploratory Research” コンソーシアム NHGRIにより予算化
- － 臨床的転帰を改善するための全ゲノム/エキソーム解析



# バイオ・医療におけるBig Data

## 3つの構成要素

- 網羅的分子情報 (Genome/Omics)
  - ゲノム・オミックス情報、multi-omics
- 臨床環境表現型 (Phenotyping)
  - eMERGE-I, PheKB, EWAS
- 知識発見システム (Data Science)
  - Data-mining, Knowledge Discovery, 人工知能

医療におけるビックデータ

ゲノム情報 + 臨床・環境情報(EMR等)

知識発見(learning) システム

# NIH「ビッグデータから知識へ」計画

## “Big Data to Knowledge” (BD2K) initiative

- **BD2K: “Big Data to Knowledge” Initiative 開始**
  - 「データ・情報学に関するNIH長官諮問委員会」WG
  - 次世代シーケンサによるゲノム・オミックス医療の普及により、臨床シーケンス情報蓄積の大量化に対応して始まる
  - 研究費の配分 2013年に開始。計画実施予算は2014年から
  - **データ科学のための副長官** (Associate Director of Data Sciences) を任命 **Bourne, PhD.**
- **Francis Collins長官談「NIH全規模での優先計画」**
  - 生命医療研究に喫緊の重要性を持つ、指数的に増大する生命医療データを活用する
  - 「ビッグデータの時代は到来した」 (Collins)
  - NIHがこの革命を作り上げる。**様々な異なったデータ種類に対するアクセスの統合・分析**に主導的な役割を果たす。
- <http://bd2k.nih.gov>

# NIH BD2K計画の実施

- 医療におけるデータ科学の全米COE創設
  - Center of Excellence in Data Science
    - Univ. Pitts: Center for causal modeling and discovery of biomedical knowledge from big data
    - UCSC: Center for big data in translational genomics
    - Harvard: Patient-centered information commons
    - その他、コロンビア大学、イリノイ大学など11施設 32M\$
- Data Scientist 人材養成への予算措置
- データ発見索引 DDI (Data Discovery Index) Consortium
  - Data discovery index coordination consortium (DDICC)
  - データベースカタログの発展・Pub MEDのDB版
  - UCSD: BioCADDIEを中心にDDI開発の準備を担当
    - BioCADDIE : Biomedical and healthCAre Data Discovery and Indexing Ecosystem

# 米国のBD2Kの幾つかの動き

- ASCO(米国臨床癌学会) **CancerLinQ initiative**
  - “Learning Health System”あるいは”**Rapid Learning**”の概念をがん治療において実現する。
  - 診療の現場(EHR)から大量の診療データを集め分析する
  - 新しい臨床治験へのガイドライン検討
  - 2013年に、CancerLinQのプロトタイプを完成、10万人以上の乳がんを蓄積、完全規模へ継続構築中
- 学習システムを構築し、仮説を生成する治療知識を供給する。統計学習、ニューロネットを駆使して学習。**BigDataにおける Learning systemの不可欠性**
- IBM Watson
  - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)
    - The Oncology Expert Adviser software (OEA)
  - New York Genome Center
    - 対象として脳腫瘍のglioblastoma
  - その他、Cleveland ClinicやMD Anderson

# Precision Medicine

## 「高精度医療」

# Obama大統領と Precision Medicine Initiative

- 2015年, 一般年頭教書で発表
- 個別化医療、精密医療 (precision medicine) の推進
- 100万人のコホート研究 GxE発症相互作用
- 250億円 (215M\$) の予算
  - 130M\$ : NIH, 100万人コホートの組織化
  - 70M\$ : NCI, がんのドライバー変異
  - 10M\$ : FDA, データベース開発
  - 5 M\$: ONC標準規格, 情報 privacy, security

# Precision MedicineとPersonalized Medicineはどう違うか

経緯：すでにPrecision medicine は2010年前後から使われていた  
“Towards Precision Medicine” (US Nat. Research Council,2011)  
表現型から疾患体系からゲノム・オミックス機序からの分類への変革

趣旨：基本は、Personalized Medicine の概念と変わらないが、  
目指していたのは診断/治療の個人化ではなく層別化であることを明確化

概念の拡張：Personalized Medicineが標榜された時から10数年経っている

## 医療ビッグデータ時代の到来による拡張点

### (1) 遺伝素因 X 環境(生活習慣)要因のスキーマ重視

SNPや変異だけでなく環境・生活習慣要因(exposome)の重視、疾患発症は2つの要因の相互作用を明快に強調。電子カルテの臨床表現型 (Clinical Phenome)も

### (2) 日常生理モニタリング情報の包摂

モバイルヘルス(mHealth)・wearable sensorによる大量継続情報収集の重視

### (3) ゲノムコホート・Biobankの重視

Precision Medicineを実現する基礎として、ゲノムコホート/Biobankが必要であることを認識。Real world dataの重視

# 生涯的Perspectiveへの 健康・疾病概念のパラダイム転換

- <若い人中心－急性期疾患中心>の疾病概念から
- 慢性期疾患中心－「生涯にわたる」健康疾病概念へ  
Life-long (course) healthcareの概念
- 医療施設中心（施設医療）→  
患者中心・日常生活圏・患者参加型（participatory medicine）

Reactive (対応的)で  
Occasional (機会的)な  
医療・ケア



Proactive (予見的)で  
Life-long (生涯的)な  
医療・ケア

生涯型医療・先制医療への転換



# 生体生理量センサリング

- Quantified Self

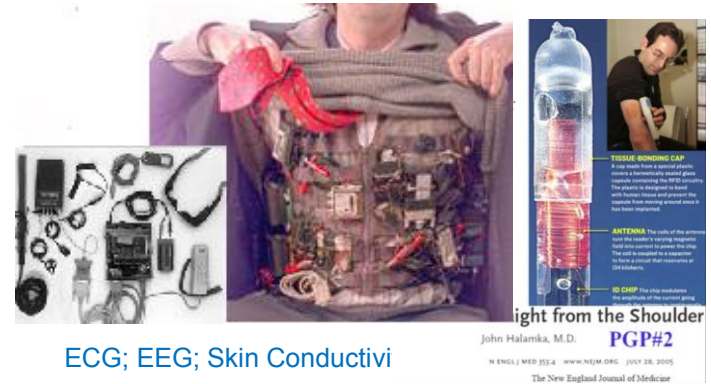
- 米国での運動、Wearable Computerと生体センシングを結合して自己の健康・行動をモニターする。世界に広がる

- 東北大学 - 東芝COI

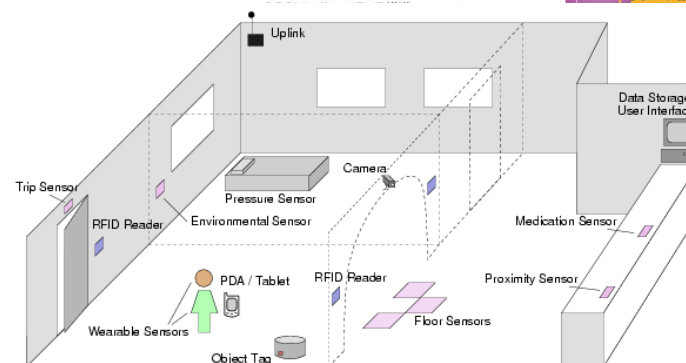
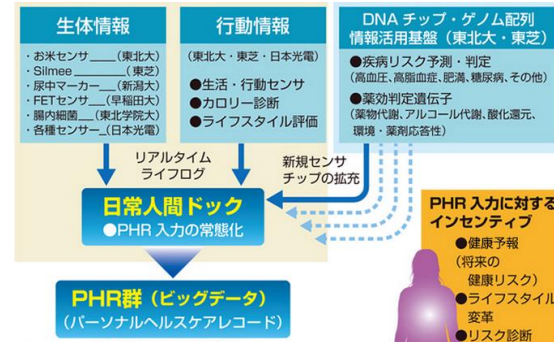
- 「さりげないセンシングと日常人間ドックで実現する理想自己」
  - そのほか Wearable sensor
    - コンティニューアなど幾つかの日常モニタリング, など各種のmHealthのプロジェクト

- 生涯型電子カルテ (EHR/PHR)

- アレルギーなどのリスク情報を追加
  - データ信託銀行と産業界の利用



## 東北大学COI 「さりげないセンシング」



# 生理センシング+オミックス・バイオマーカ

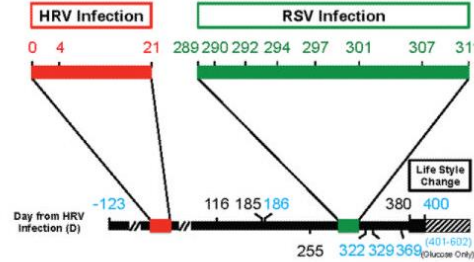
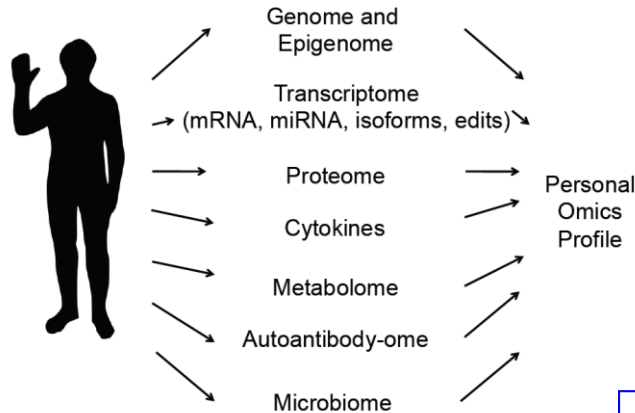
## Predictive Omics Biomarker

### 液体細胞診 (Liquid Biopsy)

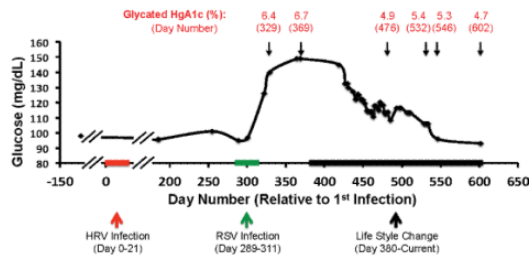
- microRNA, エキソソーム研究
  - 細胞外RNA (exRNA: extracellular RNA)
  - 唾液検査：慶応先端生命研 東京医大と膵臓がん検出84%
  - 国立がん研究センター：NEDO 5年プロジェクト (79億円)
    - 血中miRNA網羅解析、miRNAチップ、Biobankを利用して臨床関連性を抽出
- 液体細胞診 Liquid Biopsy
  - 循環腫瘍細胞 (CTC)
  - 循環miRNA
  - 循環DNA (無細胞)：ctDNA (circulating DNA), cfDNA (cell free DNA)
  - 循環細胞外小胞 (Exosome)
  - がんメタボローム
- がんのEarly Detection Research Network (EDRN)
  - NIH, exRNAの研究に予算
  - NCIが主導、がんの早期発見、stage I バイオマーカ

# iPOP (integrated Personal Omics Profiling)

## Personal "Omics" Profiling (POP)



統合個別化オミックス  
プロファイルの時系列  
分析 (Fourier分析) に  
より統合オミックスの  
乱れを検知

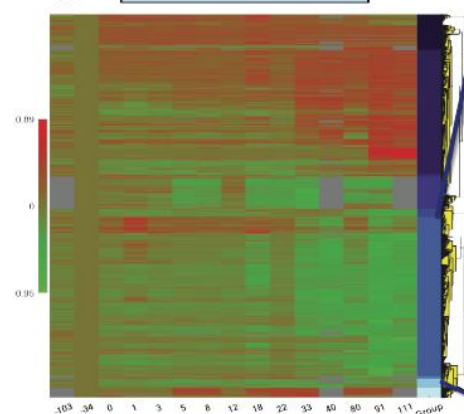


## Integrated Omics clustering

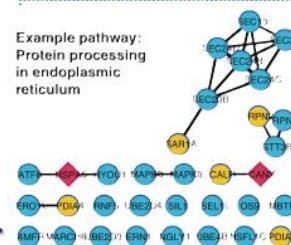


Full Reactome (FI) known pathway map for cluster:

### (I) Autocorrelated data clusters



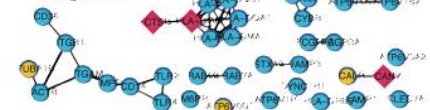
Example pathway: Protein processing in endoplasmic reticulum



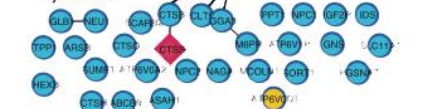
Dynamic expression pattern observed in:



Example pathway: Phagosome



Example pathway: Lysosome



Example pathway: Insulin



RSV

# Biobankの目的

## 組合せ特異的遺伝子・環境(exposome)相互作用

Idiosyncratic Effect of Combination of GxE factors

- 遺伝的素因と環境・生活習慣の相互作用
- 相互作用の特異的組合せ効果
  - ハワイの白人、日系人と結腸がん発生
  - **相対リスクの乗算ではない**。Idiosyncratic Effect

		CYP1A2 Phenotype ≤ Median		CYP1A2 Phenotype > Median	
		Likes rare/medium meat	Likes well-done meat	Likes rare/medium meat	Likes well done meat
Non-Smoker	NAT2 Slow	1	1.9	0.9	1.2
	NAT2 Rapid	0.9	0.8	0.8	1.3
Ever-Smoker	NAT2 Slow	1	0.9	1.3	0.6
	NAT2 Rapid	1.2	1.3	0.9	<b>8.8</b>

個別化予防

HCA(ヘテロサイクリックアミン, 肉を高温で焼いた時に生成される発癌物質)

L. Le Marchand, JH. Hankin, LR. Wilkens, et al Combined Effects of Well-done Red Meat, Smoking, and Rapid N-Acetyltransferase 2 and CYP1A2 Phenotypes in Increasing Colorectal Cancer Risk, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2001;10:1259-1266

# Biobankとゲノムコホート

## • バイオバンクの目的・機能の変化

- 従来は再生医療のための生体標本や臨床研究の資料保存、近年はゲノム情報の収集が加わる
- **ゲノム/オミックス個別化医療、創薬の情報基盤**
  - **疾患型BioBank**：全国的・全世界規模で疾患罹患患者の網羅的分子情報（ゲノムなど）とそれに対応できる臨床表現型（臨床検査、医用画像、処方歴、手術歴、病態経過、転帰など）の収集。疾患ゲノムコホート
- **個別化予防の情報基盤**
  - **Population型BioBank**：健常者前向きコホート。調査開始時の網羅的分子情報（ゲノム）と臨床環境情報（exposome）を集めて、生涯を追跡するゲノム・コホート

## • 欧米のBiobank

- **英国 UK biobank**
  - 50万人の健常者。40～69歳（2006-2010, 62M£), 2011-16, 25M£
  - 健診データ（血液・尿・唾液サンプル、生活情報）を集め、健康医療状況を追跡する。
- **英国 Genomics England,**
  - 2013開始、2017年までに10万人のゲノム配列収集。
  - 最初の対象は稀少疾患（患者・家族）、がん患者、最初はEnglandのみ
- **欧州 BBMRI (Biobank/Biomole. Res. Infra.)**
  - 250以上の欧州各国のBioBankを統合
- **オランダ Lifeline**
  - 165000人北部オランダ 2006年開始 30年間の追跡、3世代コホート（世界初）
- **Precision Medicine Initiative Genome Cohort**
  - 100万人のゲノムを集める

# ゲノム・オミックス医療 ビッグデータを取り巻く状況

- 我が国では
  - まだゲノム・オミックス・ビッグデータの”波”は臨床現場には押寄せてはいない。
- 米国では、
  - 2010年のWisconsin小児病院の腸疾患小児の例から5年経て、多くの有名病院でClinical Seqが日常臨床化して、ゲノム/オミックス・ビッグデータの時代は始まっている。
- しかし、我が国でも
  - 幾つかのバイオバンクのゲノムコホートのデータ蓄積はすでに始まり、数年のうちに医療ビッグデータ時代が押し寄せるだろう。
  - それを向かえる対応を準備する必要がある

# 医療の「ビッグデータ」革命は どんな既存のパラダイムに挑戦しているか

- **Population medicineのパラダイム転換**
  - <One size fits for all>の医療はもはや成り立たない
  - **Personalized (Precision) medicine**
    - 個別化医療を実現するために<個別化パターン>を網羅的に調べる：新しいタイプのビッグデータ
    - どこまでの粒度で個別化すればよいか
- **Clinical research（臨床知識獲得）のパラダイム転換**
  - 臨床研究を科学にする従来の範型RCT
  - <statistical evidence based>
  - RCTの呪縛からの解放
  - 「標本」統計・「推測」統計学ではない臨床知識獲得法
  - **Real World Data:ビッグデータ知識獲得(BD2K)**

# 「学習する医療システム」 Learning Health System

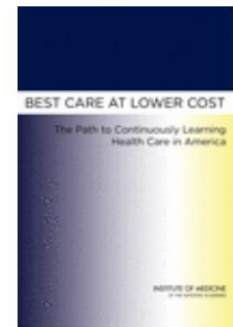
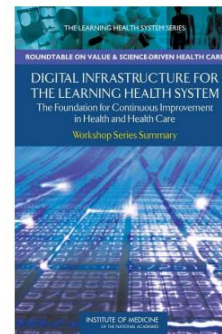
新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年  
臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

- IOM “Clinical Data as a Basic Staple of Health Learning”
- 医療システムのデジタル化（IT化）は必然の傾向である
- 「ルーチンの医療活動から集められたデータ（形式的臨床研究と違って）がLHSを支える鍵である」
- データを共有することによって学習して医療システムを改善
- RCTは「黄金基準」であるが、通常の医療システムの外で実施されている。医療が実際対象とする患者集団を代表しているのか。
- RCTは時間が掛かり費用もかかる
- 有効な知識の蓄積の速度が加速する

IOM(Institute of Medicine)のレポート  
2007年にEBM/RCT（無作為試験）に  
変わるパラダイムとして提案

*Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care*

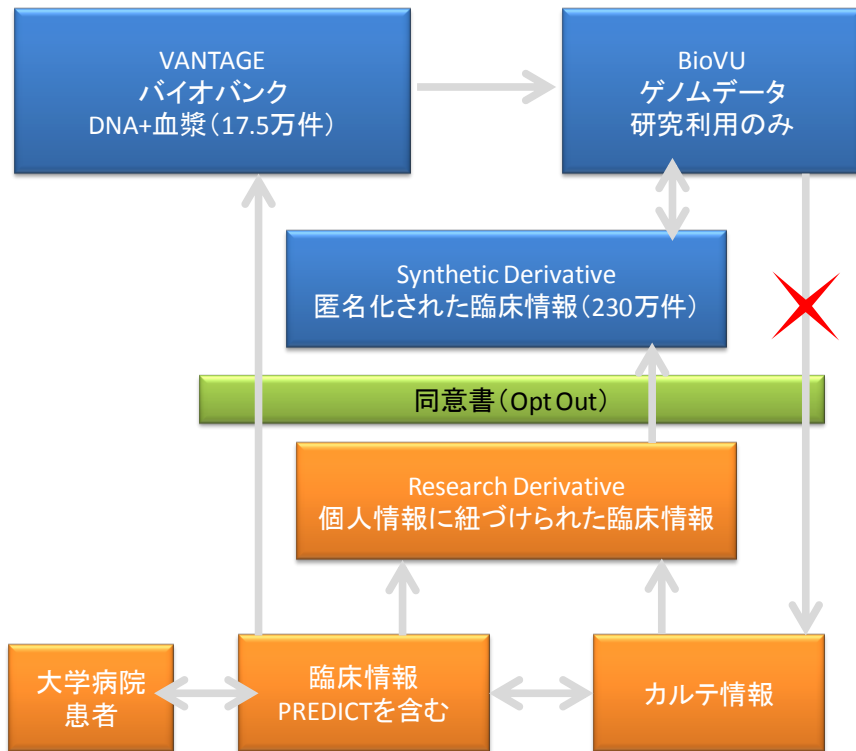
*Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America*





# LHSの代表例 BioVU

## ゲノム情報と電子カルテ情報を用いた Vanderbilt大学病院の医療情報システム



### 電子カルテ

**Synthetic Derivative** : 電子カルテから匿名化臨床表現型のデータベース 230万件。Opt out 形式

### バイオバンクと遺伝子解析

**BioVU** : Synthetic Derivativeと連結可能な Genome DNA情報

**VANTAGE Core** : 検体17.5万件、血液検からDNA抽出・ゲノム解析、バイオバンク運営

**PREDICT** : 臨床レベルの遺伝子解析情報により、薬物副作用防止などを実現するシステムを自らの医療システムにより知識抽出して実現する

クロビドグレル（抗血栓剤）の遺伝子多型に関してABCB1, CYP2C19、さらにPON1の多型が知られていたが、ヒトを対象とした臨床実験の報告はなかった。SDから循環器疾患で clopidogrelの投与歴の対象者（ケース群）およびコントロール群を選出。BioVUから遺伝型を決定する。この条件に合致するケース群は255件。解析の結果、CYP2C19\*2とABCB1の関与は有意。PON1は非有意が判明した。

# 新しい臨床研究のパラダイム Real World BD2K

- 大半のRCTは医療の外に人工的な環境
- 「標本」からの「推測」の概念
- 母集団に近いReal World 医療データが収集可能 ⇒データの大規模化の「相転移」
- しかし、新たなパラダイムを構築するまで時間・研究が必要
- 我が国の戦略 段階的移行 BioBankの利用段階



## Digital Medicine

### Precision Medicine

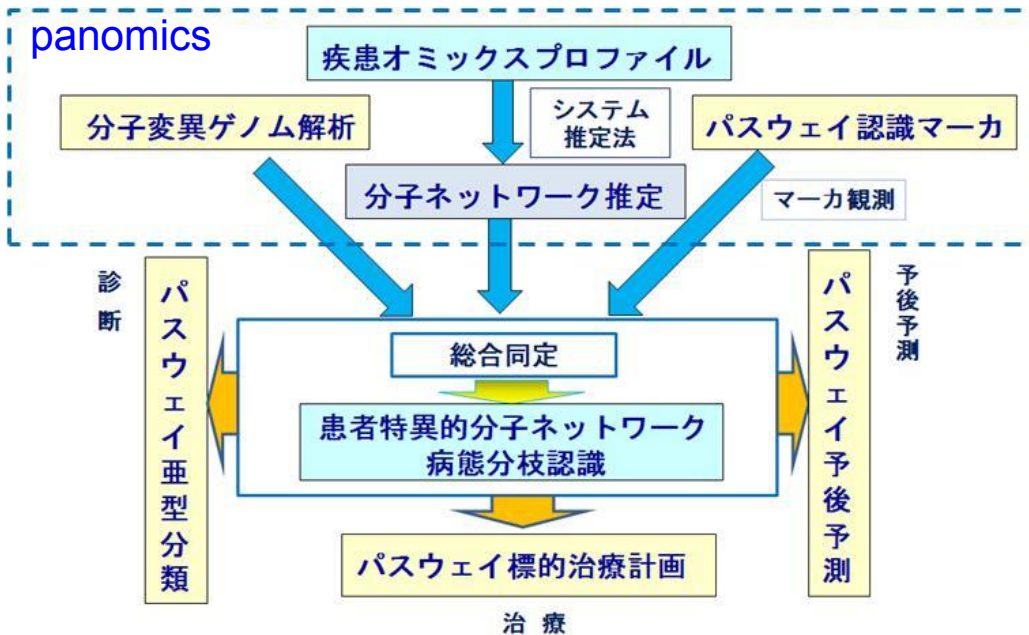
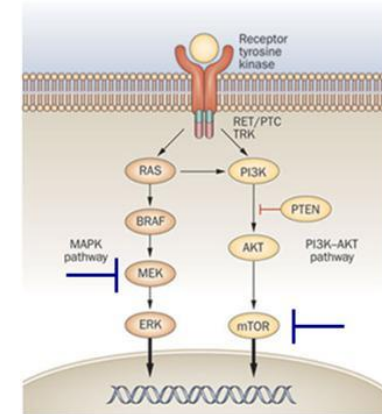
層別化パターンの詳細化・パスウェイ同定  
⇒ 医療の的確性の増大

### Participatory Medicine

生涯的時間軸での医療・ケア  
⇒ Intelligent Proactive Consumerの増大

# Precision 医学とは分子システム医学のことである

- 個別化・分子標的創薬
  - 疾患（がん）を分子変異で層別化
  - バイオマーカ（分子変異 genomic biomarker)
  - 基本概念 **Oncogene addiction**
- システム分子医学的疾患認識へ（分子システム）
  - 「がんはパスウェイの病気である」
  - **Pathway Addiction**
  - Panomicsより患者特異的パスウェイ分枝を決定
  - 疾患のシステムの患者特異性



1. 疾患オミックスプロファイルから  
 → **患者特異的分子ネットワーク(個別化医療)の**  
 調節不全分枝 同定  
 Dysregulated pathway/subnetwork の同定

2. パンオミックスによる臨床的実践の戦略

- 遺伝子発現プロファイル** 推定法による分子ネットワークの同定 (80%)
- 次世代シーケンシング** 転写因子や信号パスウェイスイッチ分子の変異
- リン酸化プロテオーム** パスウェイバイオマーカ  
リン酸化状況の認識

# Precision 医学とは分子システム医学のことである

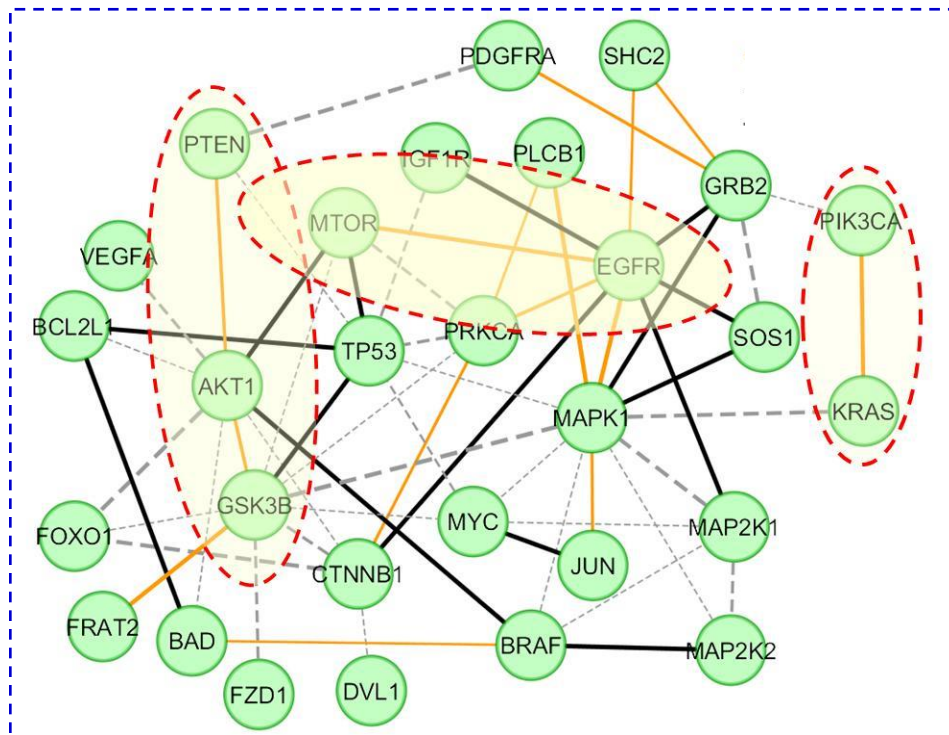
個人のpanomics1例だけではネットワークは同定できない  
臨床表現型と合わせて層別化する。類似症例検索より推測

## 疾患ネットワーク同定方法論

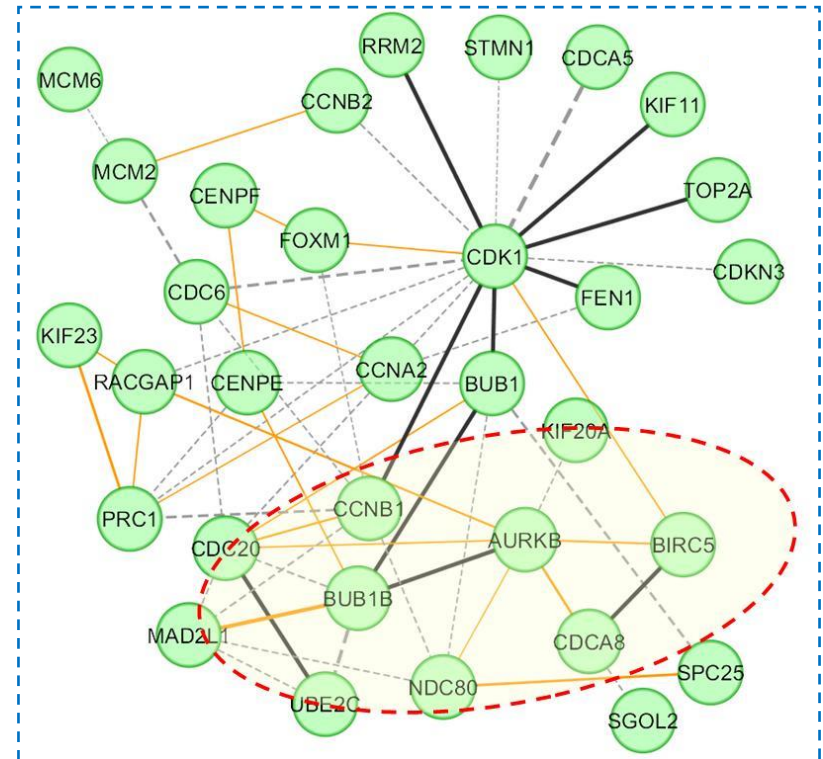
東京医科歯科大学病院 肝胆膵外科にて肝胆膵外科で手術を受けた40症例

— 予後良好群20例 vs. 予後不良群20例

細胞増殖分子ネットワーク推定  
differential branches 増殖系の過剰活性

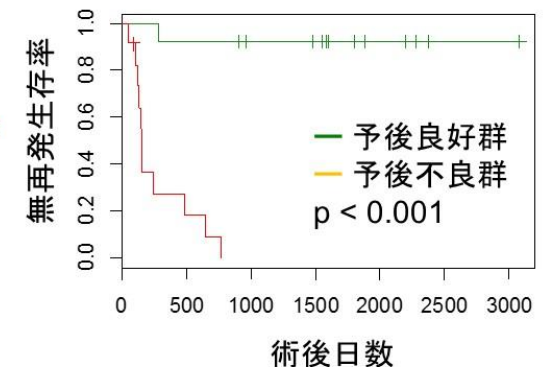


細胞周期分子ネットワーク推定  
differential branches 結果 AurkBを起点としたNW



差異的発現分枝

— 予後不良群に特徴的  
— 両者共通  
- - - 既知PPIあり

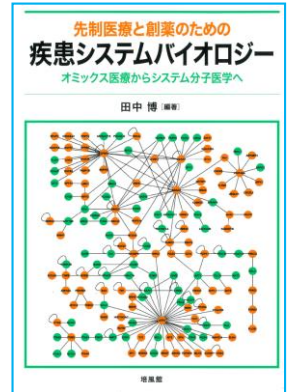
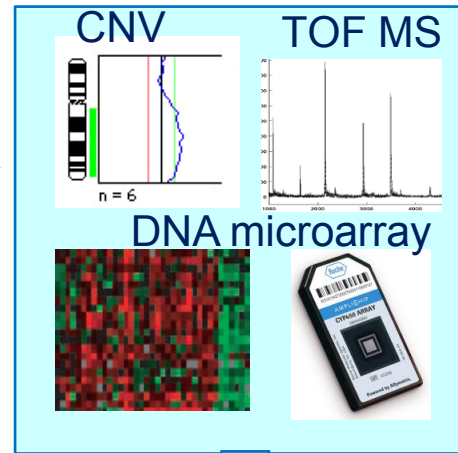


# Precision Medicineとは 分子システム医学のことである

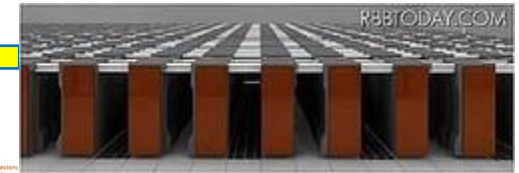
断層像  
再構成技術



疾患  
パンオミクス  
プロフィール



スーパー  
コンピュータ



逆計算

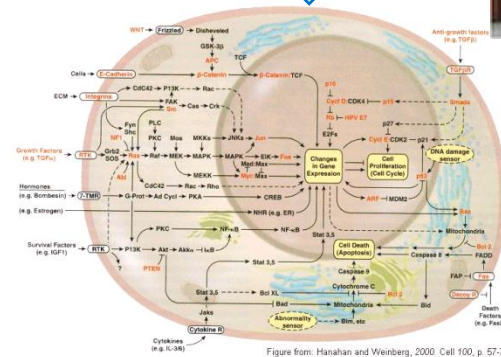


Figure from: Hanahan and Weinberg, 2000. Cell 100, p. 57-70

合理的な  
診断・治療  
予後予測

患者特異的分子ネットワーク  
調節不全分枝同定

ご清聴ありがとうございました

