

# 我が国のゲノム・オミックス医療の実現と 東北メディカル・メガバンク機構の取り組み

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



# 本日のトピックス

## ゲノム・オミックス医療とゲノムコホート

- ゲノム・オミックス医療の展開
  - 米国でのゲノム・オミックス医療の発展
  - 医療における「ビッグデータ」と知識獲得
  - 米国のPrecision Medicine Initiative
- Biobank/ゲノムコホートの意義
  - ゲノム・オミックス医療の情報基盤としてのゲノム・コホート
  - 東北メディカル・メガバンク計画
- わが国のゲノム・オミックス医療の戦略

# ゲノム・オミックス医療

医療ビッグデータ  
「Precision Medicine (精密医療)」

# 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

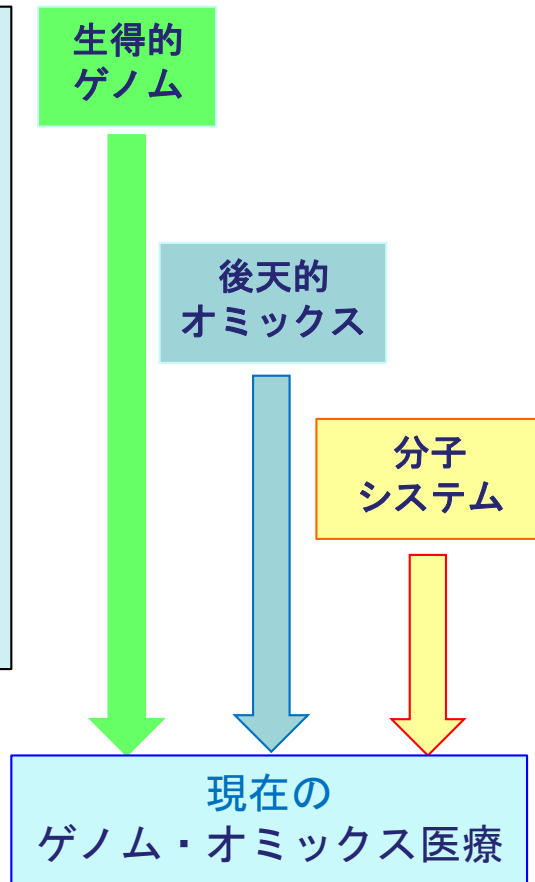
- 生殖系列細胞ゲノム情報の変異・多型性

### 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

ゲノムオミックス医療の臨床実装に関して  
5年先じている米国にその展開を学ぶ

米国でどのようにしてゲノム・オ  
ミックス医療の臨床実装が始まり

医療ビッグデータ時代がどのように  
して到来し、どんな政策が打たれ

大統領のPMI開始宣言に  
つながったか

# 次世代シーケンサのインパクト

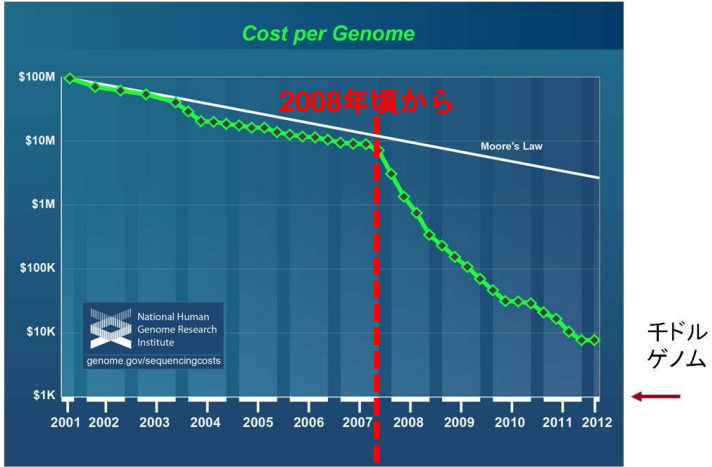
次世代シーケンサを始めとするhigh-throughput分子情報収集の急激な発展

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

2005~ NGS  
(454, Solexa, SOLiD)  
2007/8~  
シーケンス革命



|                  | 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          |
| リード長 (bp)        | 2 x 100            | 2 x 150       |
| データ産出量 (Gb)      | 約600               | 約120          |
| 試薬コスト (ヒト1人全ゲノム) | 数十万円               | 不可<br>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 2007/8

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!

# 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)  
原因遺伝子の臨床の現場で(POC)の診断  
次世代シーケンサの爆発的発展を受けて  
Wisconsin 医科大学での全エクソーム解析
- (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の警告(診療支援)  
Vanderbilt大学病院の先制ゲノム薬理

# ゲノムオミックス医療臨床実装化の第1の流れ

## ゲノム配列解読の最初の臨床応用

### 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の変異

TGT(cysteine) → TAT(tyrosine)

XIAPは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まで見出せず



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

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。



# 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Lab
  - データ解析：in-houseのBioinformaticianで
- Baylor医科大学病院
  - 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



Wisconsin  
小児病院

Wisconsin 医科大学（MCW）



Froedtert 病院

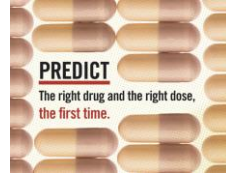


Baylor医科大学



# ゲノムオミックス医療臨床実装化第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 (2010~)



Pharmacogenomic Resource for  
Enhanced  
Decisions in Care and Treatment



### PRELECTプロジェクト

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 (Ohio大も)

**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倍にしろと警告している

# ゲノムオミックス医療臨床実装化第3の流れ

## メイヨクリニック

### 個別化医療センター (Center for Individualized Medicine)

#### 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

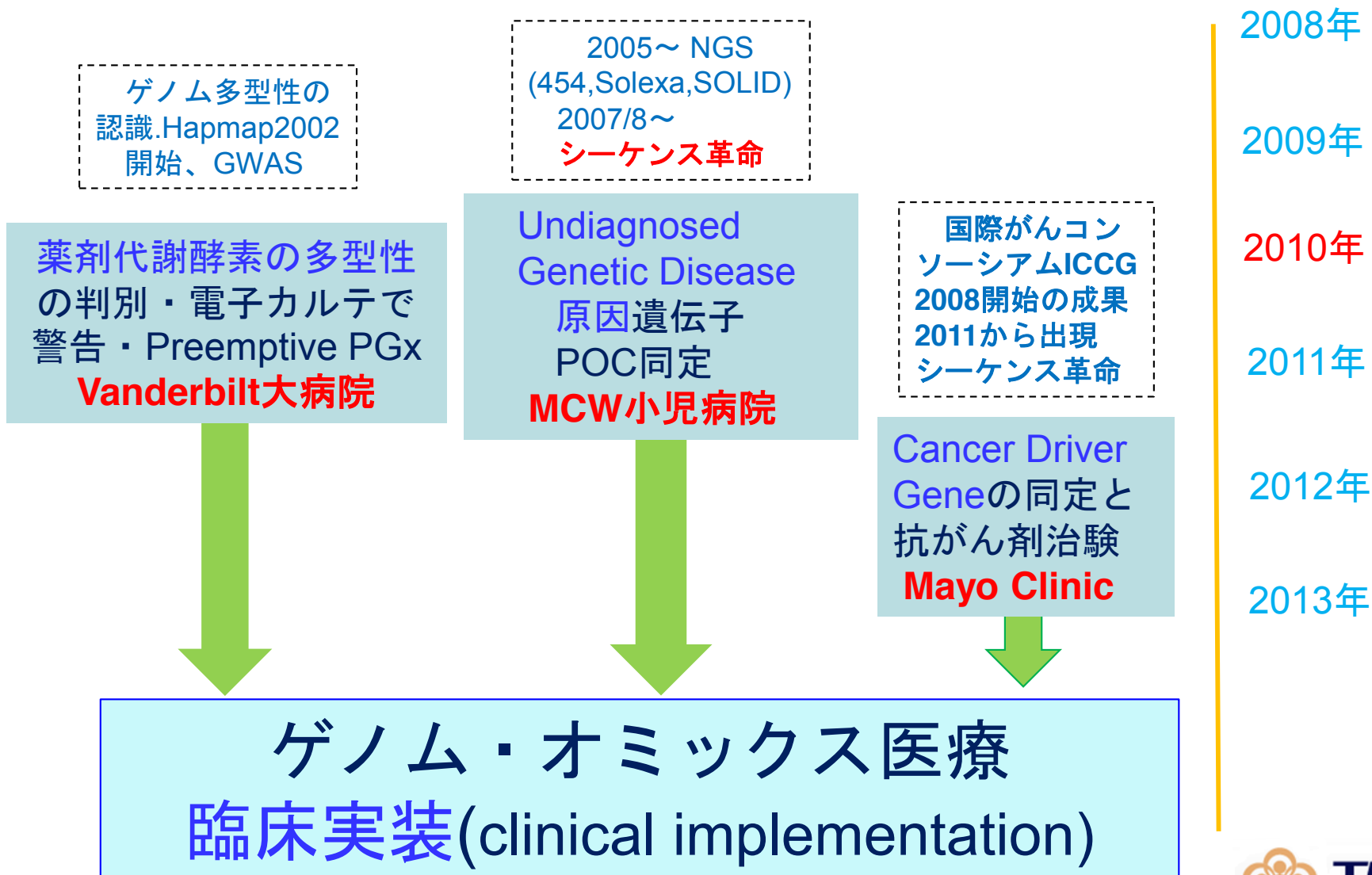


組織限局的な後天的ゲノム変異のクリニカル配列解析  
国際がんゲノムコンソーシアム (ICGC : 2008年から)  
50種のがんを500症例の全ゲノム配列解析  
2012頃から成果発表と始まった(我が国も肝臓がん)  
患者個人70余の変異、全集合で3000を超える変異  
がんを推進させるDriver変異と偶発的なPassenger変異

#### その他のゲノム医療の実施も充実

- 全患者に全ゲノム配列解析 : 10万人患者 (診療圏) データベース構築
- 先制的ゲノム薬理学 (Preemptive PGx) 検査の初期の実施
- 特別に診断する“診断オデッセイ” : Clinical Sequencing 原因不明遺伝病

# ゲノムオミックス医療の開始



# 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

| 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 <u>rx</u> 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 <u>gliomas</u> and <u>glioblastomas</u> for biomarker based RCTs</li> <li>• Targeted <u>rx</u> (such as RET inhibitor) of metastatic solid tumors based on tumor mutation status</li> </ul>   |
| Morehouse        | • <u>Exome</u> sequencing of 1200 early onset severe African American hypertension cases and 1200 controls   |
| Duke             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Computer-based family <u>hx</u> collection and CDS tool with 1-yr follow-up for perceptions, attitudes, behaviors related to thrombosis and breast, ovarian, and colon cancer</li> <li>• SLCO1B1*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, <u>pharmacogenetic</u> analysis, identification of families for further research  |
| Baylor           | Whole <u>exome</u> and whole genome sequencing in <u>Mendelian</u> disorders to improve <u>diagnosis</u> .   |
| <u>Geisinger</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection for gastric bypass surgery <u>vs</u> other <u>wt</u> 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 <u>pts</u> randomized to genetic counseling <u>vs</u> usual care</li> <li>• CYP2C19 testing in interventional cardiovascular procedures for <u>clopidogrel</u>.</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 <u>PGx</u> genotyping in children  |
| Vanderbilt       | Pre-emptive <u>PGx</u> genotyping for <u>clopidogrel</u> , warfarin, or high-dose simvastatin  |
| U Maryland       | Develop and apply evidence-based gene/drug guidelines that allow clinicians to translate genetic test results into actionable medication prescribing decisions   |
| Mayo             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PGx</u> driven selection/dosing of antidepressants</li> <li>• CYP2C19 genotyping for antiplatelet <u>rx</u> post PCI</li> </ul>  |
| Inter-Mountain   | Tumor-based screening for Lynch syndrome   |

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から)  
反対にそれが普及の限界になる。

NHGRI Working Groupのリスト  
(ACGMより)



# 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~)

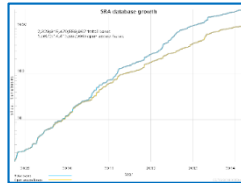
全ゲノム (x30 : 100Gb)・エキソーム解析 (x100 : 6Gb)

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

(2007-2015)

eMERGE  
計画



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AI



MayoClinicでは  
10万人患者WGS

# 臨床表現型 eMERGEプロジェクト

## 臨床表現型情報のタイピング(NIH grand)

NGSに対抗できる 電子カルテからphenotyping (HPO)

- **phase I** (2007-2011)

- 電子カルテを通して臨床phenotypingするときの統一形式
- EMRからの臨床phenotypingと血液検査biorepositoryに基づくGWASが可能か (EMR-based GWAS)。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/Geisinger

- **CSER consortiumと連合**

- “Clinical Sequencing Exploratory Research” コンソーシアム  
NHGRIにより予算化



# 臨床データの表現型形式化 (Phenotyping) の問題

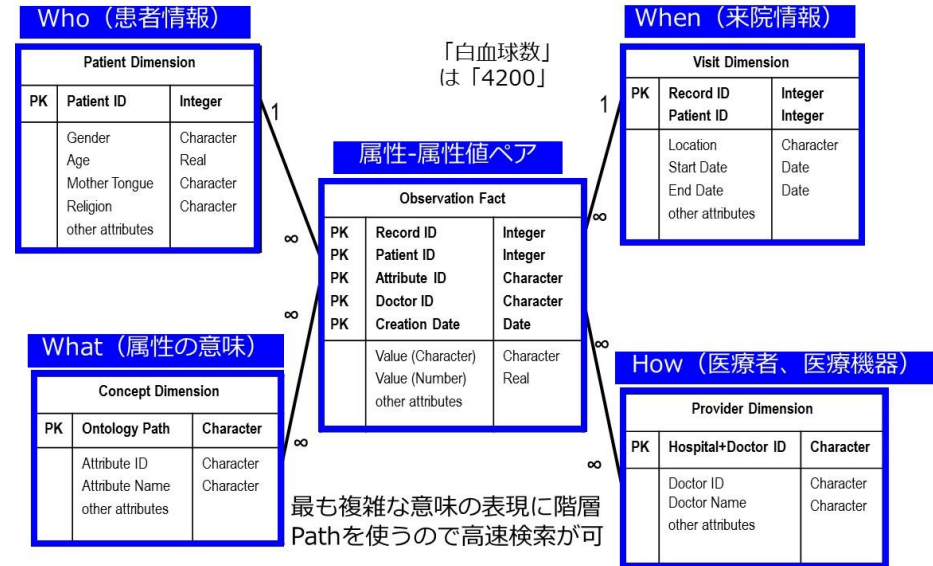
## i2b2 (Informatics for Integrating Biology and the Bedside)

- 格納すべきあらゆる情報を主語 (subject) 述語 (predicate) 目的語 (object) のトリプレット (三つ組み RDF : resource description framework) で形式化、
- オントロジーとの組み合わせで検索可能とする、特徴的な設計
- Star Schema: データベーススキーマの1つ、その中心に位置する observation fact テーブルに集約される。

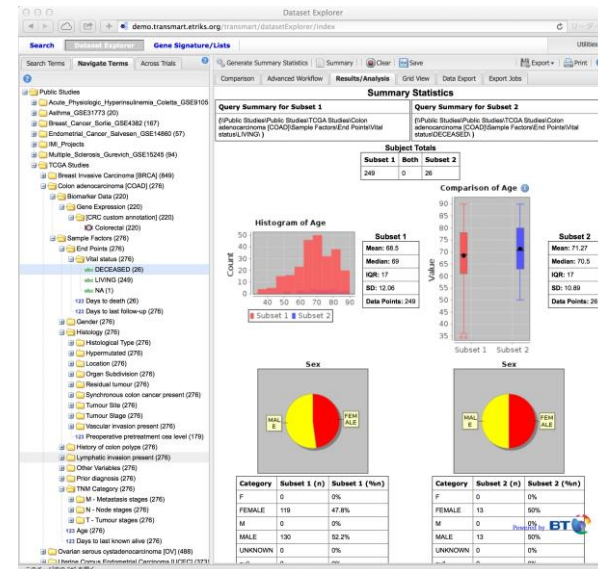
## tranSMART - トランスレーショナル生物医学研究のプラットフォーム

- tranSMART Foundationにより開発されているオープンソース(GPL3)のプラットフォーム: データマート方式
- 転帰 (outcome) などにより集団を抽出し、ヒートマップ, 相関解析, クラスタ分析, 主成分分析, 生存時間分析などの解析が可能 (IMI: Innovative Med. Initiative)

| Node                   | Description   |
|------------------------|---|
| Biomarker Data         | Measurements of biomarkers such as RBM antigens, gene expressions, antibodies and antigens in ELISA tests, and SNPs.  |
| Clinical Data          | Primary and secondary endpoints, and other measurements from the study.   |
| Samples and Timepoints | Tested samples (such as tissue or blood) and time periods when the samples were taken.  |
| Scheduled Visits       | Periodic stages of the trial during which patients are seen.  |
| Design Factors         | Compounds involved in the study, dosages, and regularity with which the compounds were administered.<br><b>Note:</b> With clinical trials, this node is typically named Treatment Groups. |
| Sample Factors         | Patient information, such as demographics and medical history.  |



最も複雑な意味の表現に階層 Path を使うので高速検索が可能





# 国家戦略としての「医療ビッグデータ」

## 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
  - 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の大量化蓄積に対応して政策開始
  - 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長官）
  - 「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」

# 国家戦略としての「医療ビッグデータ」

- **ゲノム・オミックス医療情報の全国的連携**を目指して
  - 各先進病院で保持しているゲノム・オミックス医療情報の全米的な連携へ 臨床ゲノム・オミックス医療DB
- **NIH : BD2Kの2014年のGrand**
  - **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
- **米国はすでに戦略的に対応している。**

# 医療Big Data

## 第3の構成要素としての知識発見

- 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(AI)

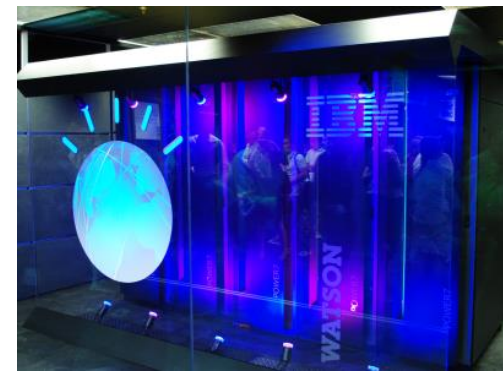
医療におけるビックデータ

ゲノム情報 + 臨床・環境情報(EMR等)

知識発見(learning) システム

# 民間ビッグデータ計画の進展

- The ASCO (米国臨床癌学) **CancerLinQ** initiative
  - 診療の現場(EHR)から大量の診療データを集め分析
  - 新しい臨床治験へのガイドライン作成
  - 17万人のがん症例データベースを構築。各がんについて1～2万人の症例を集める
  - 学習システムを構築し治療知識を統計学習、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**
  - 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
- IBM Watsonのがんセンターへの普及
  - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) とWatsonを母体にThe Oncology Expert Adviser software (OEA)開発
  - 他にNew York Genome Centerとglioblastoma (グリア芽細胞腫) 知識生成
- Cancer Commons initiative
  - Rapid learningのインフラ整備
  - 目的：患者の個別症例と最新の知識を更新
  - 個々の患者の”Donate Your Data”(DYD)登録
- Google X project, “Human Longevity Inc.”

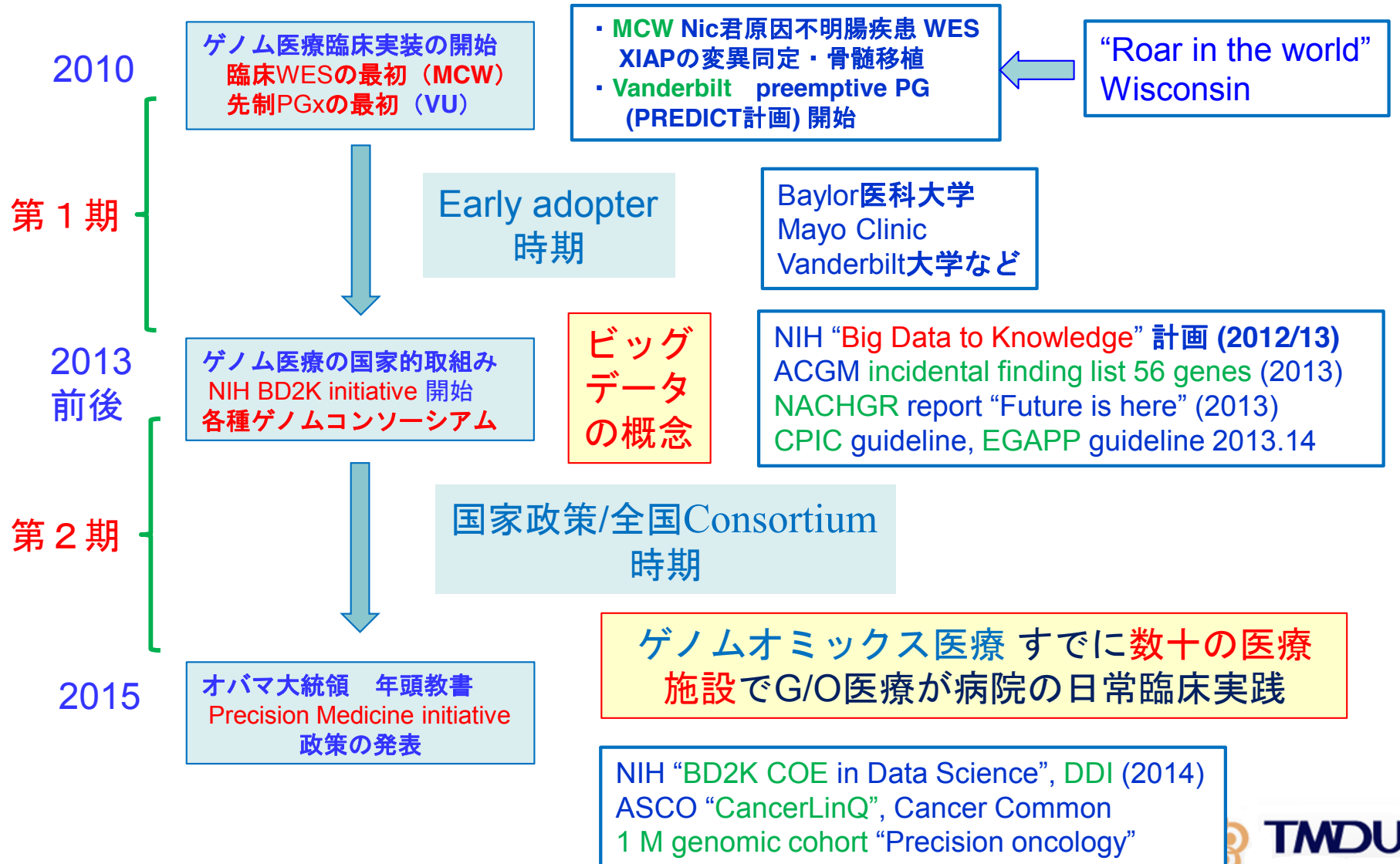


IBM Watson  
Learning Big  
Data

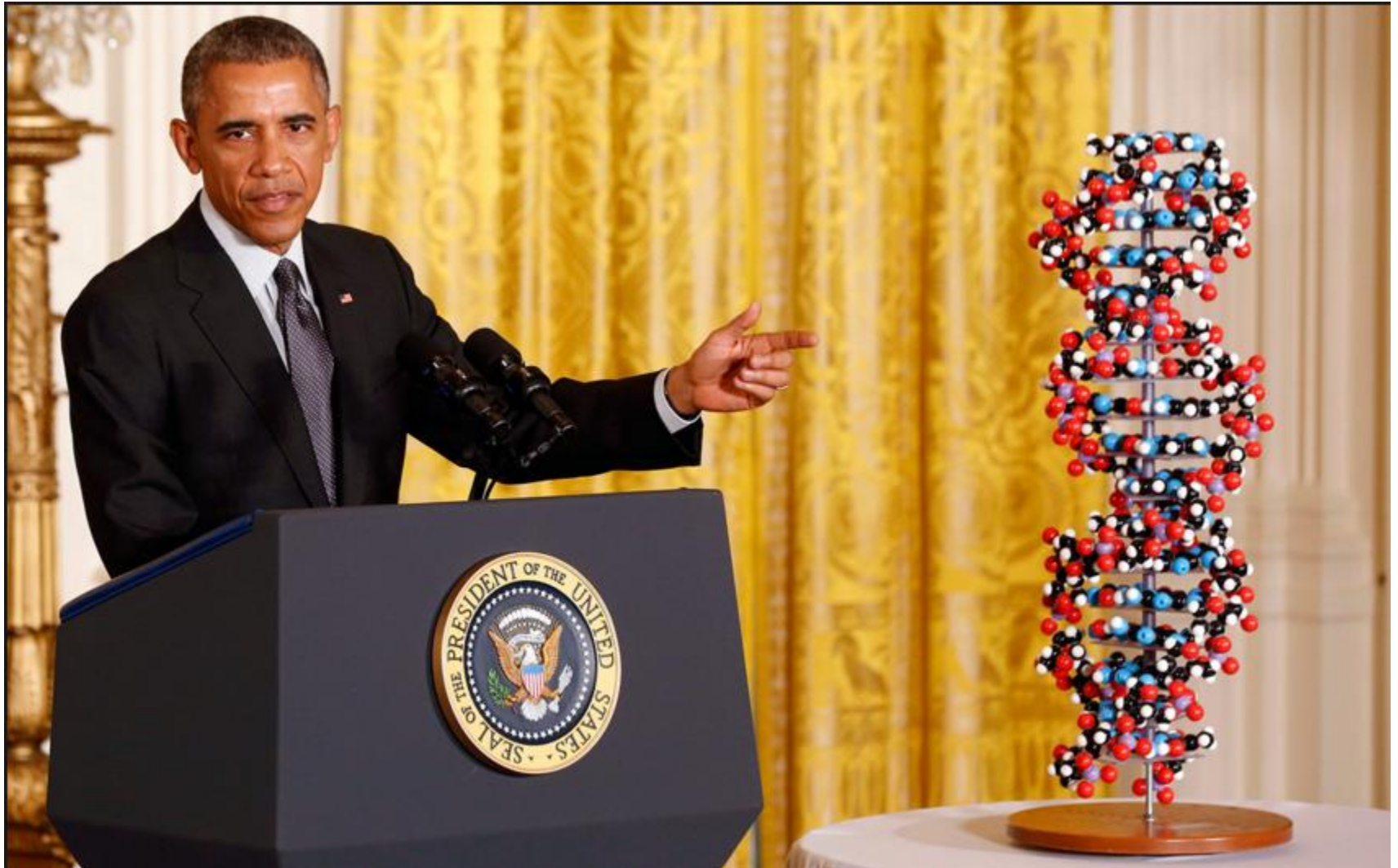
# Genome/Omics 医療の米国での展開

2004,5~ NGS (Life sci 454,Solexa,SOLID)

2007/8~シーケンス革命



# オバマ大統領 Precision Medicine Initiativeを開始



2015年1月 大統領一般年頭教書演説

# Precision Medicine とは何か

個人の遺伝素因・環境素因に合わせた(tailored) 医療  
One size fits for all のPopulation 医療とは異なる

趣旨：基本は、個別化医療 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個別化医療の拡張

- (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 (Genome)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)も疾患発症後には不可欠。3つの成因の重視
- (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

# Obama大統領一般年頭教書 Precision Medicine Initiative



- 2015年一般年頭教書で発表
  - 精密医療、層別化医療、個別化医療  
precision medicineの推進
  - 250億円（215M\$）の予算
    - 130M\$ : NIH, 100万人コホート
    - 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

短期的には、がんのPrecision Oncology  
長期的には、100万人のゲノムコホート研究

GxE 発症相互作用

- mHealthの推進
- ASHG（米国人類遺伝学会, Oct 6-10）
  - Francis Collins PMIを講演
  - コホート最重要
  - 「欧州に出遅れたが巻返す」
  - なぜ最終的にこの政策になったか



F.Collins





# Biobank/ゲノム・コホート

ゲノム・オミックス医療の情報基盤  
個別化予防・先制医療のための情報

# 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

# Biobank/ゲノムコホートへの期待

- 疾患型バイオバンク/ゲノムコホート
  - 個別化医療パターンの網羅的抽出
  - 病院ゲノム・オミックス医療DBと相互補完
- 健常者（population型）コホート
  - (1) 前向きコホートの長所により発症要因同定  
疾患発症相対リスク  
＝遺伝子要因 × 環境生活習慣要因  
上記の相互作用を評価(exposome)  
「個別化予防」
  - (2) 「健康から疾患発症に至る過程」を多数収集  
「先制医療受攻状態」(vulnerable period)同定  
⇒ 先制医療創薬の開発  
⇒ QOLにも医療経済的にも有効な政策

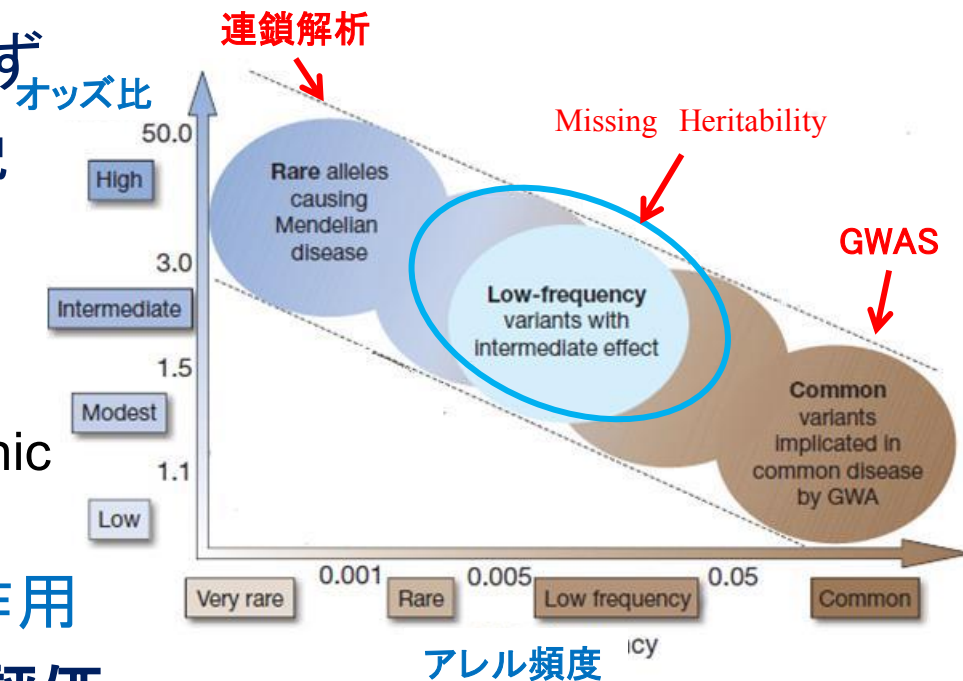
# 疾患理解の進化:失われた遺伝継承性

## Missing Heritabilityとシステム分子医学

- $\pi_{\text{explained}} = h_{\text{explained}}^2 / h_{\text{all}}^2 < 1$ 
  - multiple rare variants
  - 20%~30%しか説明できず
  - Multiple rare variants 仮説

### 我々の見解

- Gene-gene 相互作用
  - Pathway-integrated polygenic effects
- Gene-Environment 相互作用
- 相互作用を1項目のみで評価
- 他の相互作用項の効果で相殺



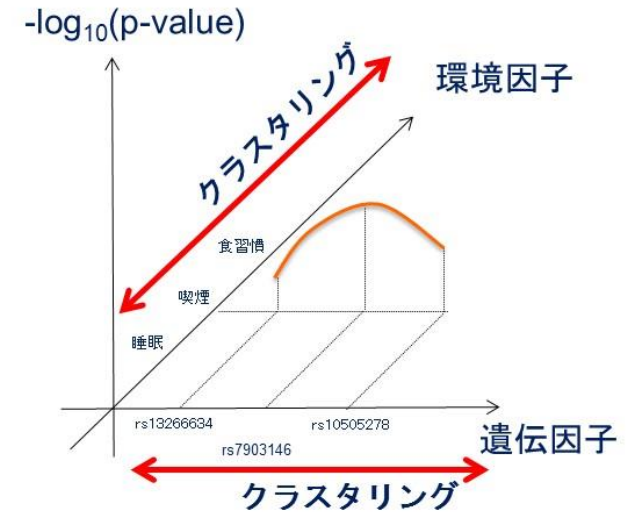
# 個別化予防：特異的な遺伝子・環境相互作用

## Idiosyncratic Effect of Combination of GxE factors

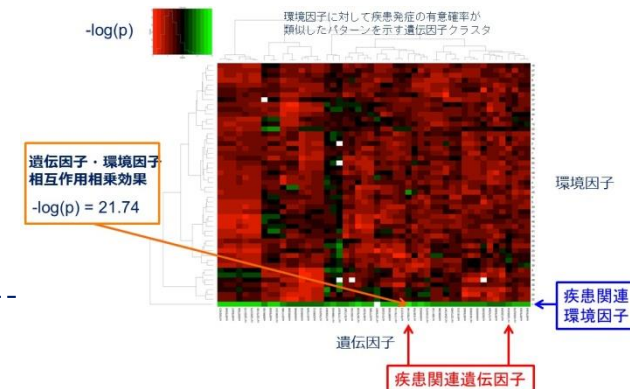
- 遺伝的素因と環境の相互作用
- 相互作用の特異的組合せ効果
  - ハワイの白人、日系人と結腸がん発生
  - **相対リスクの乗算ではない。**
  - Idiosyncratic Effect

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)

|             |            | CYP1A2 Phenotype $\leq$ 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>           |



遺伝因子・環境因子相互作用の同定



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

# 国内の主なバイオバンク・ゲノムコホートの状況

我が国における主なバイオバンク・ゲノムコホートを対象者、規模、目的で大別

大規模／多目的

## 東北メディカル・メガバンク

東北大学・岩手医科大学  
2013年～/被災住民8万人+3世代7万人

## JPHC(多目的コホート)

国立がん研究センター  
1990,93,2011(NEXT)～地域住民/10万人

## J-MICC(多施設共同コホート)

愛知がんセンター等、多施設共同研究  
2005年～/10万人、愛知がんセ・名大

山形分子疫学コホート 2002年/9100人

## 久山コホート

追跡率99%・剖検率80%  
50年の歴史/8000人九州大学

## ながはま0次予防コホート

京都大学 2002年～/9100人

## 鶴岡メタボロームコホート

鶴岡市・慶応大学 2013年～/10000人

## バイオバンク・ジャパン

(BBJ) /東大医科研・理研  
2003年～/20万人(第3期～)  
47疾患・12医療機関

## ナショナルセンターバンク (NCBN) 2012～

- ・国立がん研究センター
- ・国立循環器病研究センター
- ・国立精神・神経医療研究センター
- ・国立長寿医療研究センター
- ・国立国際医療研究センター
- ・国立成育医療研究センター

## 難病バンク

2009年～医薬基盤研究所(40種以上分譲)

小規模／特定目的(特定疾患)

健常者

患者

※内閣官房 健康・医療戦略室作成資料より抜粋



TMDU

# わが国のゲノム・オミックス医療

■現状 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

「ゲノム医学実現推進協議会」(中間報告) 2015.7

「全国遺伝子医療部門連絡会議(10.18)」NGS臨床応用セッションに

会員の中で「臨床応用を実施している部門は12施設」

アンケート結果が発表。東大病院ゲノム医学センターなど

25%程度の原因遺伝子同定

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

・ 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

■今後 AMED : IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Disease)

未診断疾患の原因遺伝子をIRUD拠点病院が審査して解析センターがシーケンシング。その後、DB化する。

米国UDP,英国DDD,カナダForgeと同様のプロジェクト

ゲノム医療では、米国と水を空けられている。

しかし、Biobank/Genomic Cohortでは我が国の状況はそれほど遅れてはいない。

# ゲノム・オミックス・ビッグデータ を取り巻くわが国の状況

- 我が国では
  - まだゲノム・オミックスのビッグデータの”波”は臨床現場には押寄せてはいない。
- 米国では、
  - 2010年のWisconsin医科大学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を迎えている。ただしゲノムコホートは遅れている
- 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。
  - ゲノム・オミックス医療、創薬の基盤に利用する計画を進める必要がある



# 「学習する医療システム」 Learning Health System

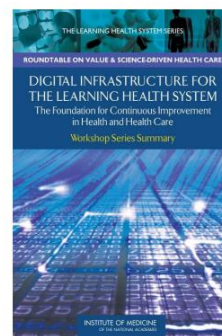
新しい生物医学知識が臨床実践に給されるまで17年  
臨床データを用いて医療を実施しながら医療を改善

- 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

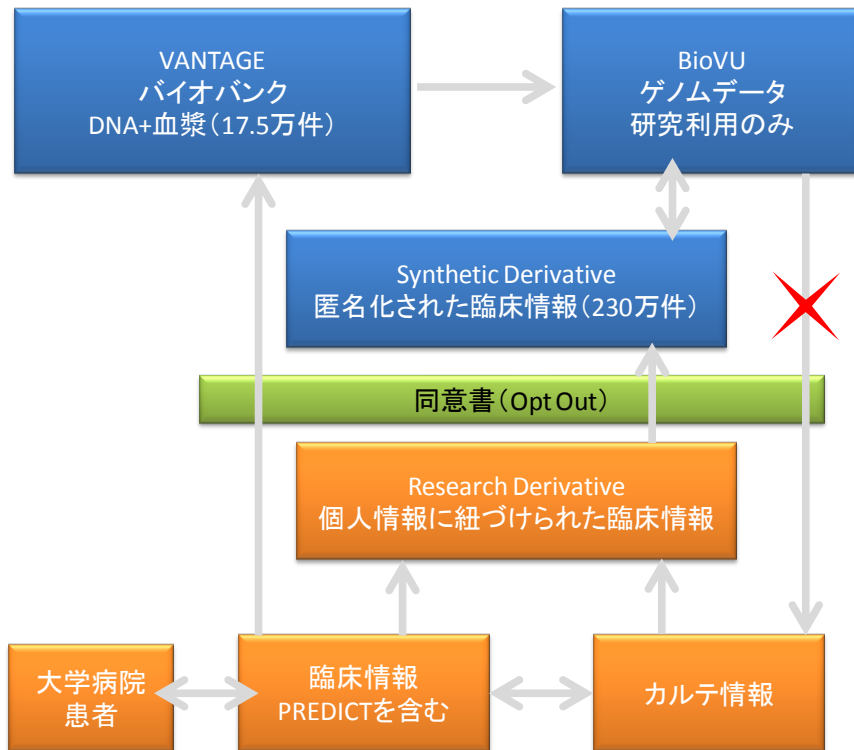
*Digital Infrastructure for the Learning Health System: The Foundation for Continuous Improvement in Health and Health Care*

*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



ご清聴ありがとうございました



# 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

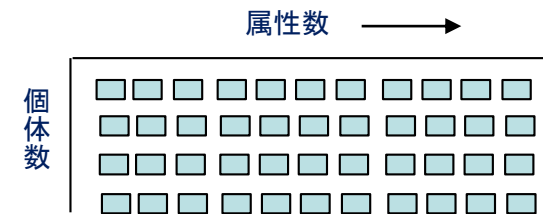
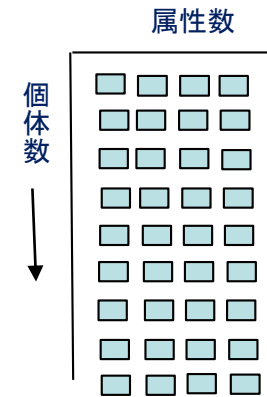
- 目的：Population MedicineのBig Data
- ⇒個別を集めて「集合的法則」を見る

### 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

# 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（臨床研究）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：
  - 多様性・層別化を網羅した治験集団は不可能
  - 「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)**