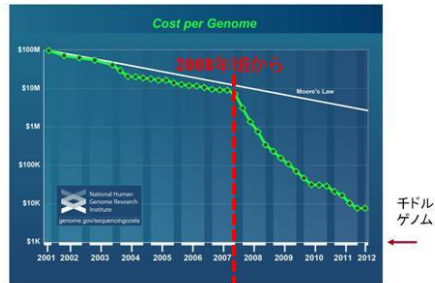


我が国のゲノム医療の展望と ICTへの期待

東京医科歯科大学 名誉教授
東北大学 東北メディカル・メガバンク
機構長特別補佐
田中 博



ゲノム医療の流れ



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

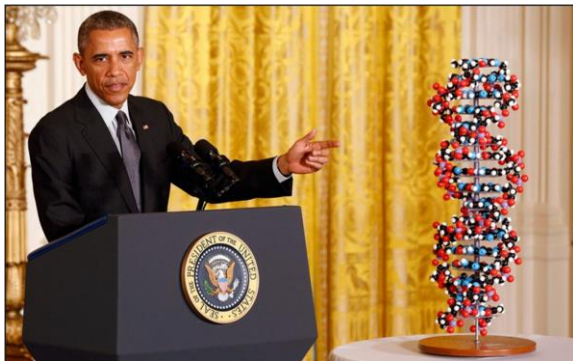
シーケンス革命 2007/8

2005~ NGS 454 (LS,Roche)
2007/8~454, Solexa (Illumina),
SOLID (LT,TF)
シーケンス革命

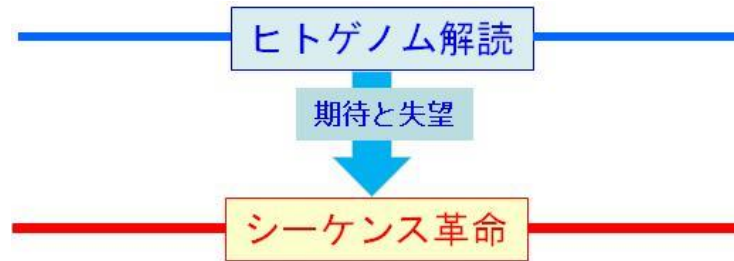


	HiSeq2500	Ion Proton
本体価格	約1億円	約3500万円
モード / チップ	ハイアウトプット	ラピッドラン
解析時間	11日	27時間
リード長 (bp)	2 x 100	2 x 150
データ産出量 (Gb)	約600	約120
試薬コスト (ヒト1人全ゲノム)	数十万円	不可 エクソームのみ

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



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



2003年

2007年

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

ゲノム多型性の認識
.Hapmap2002開始
GWAS研究の興隆

TCGA (2006),国際
がんコンソーシアム
ICCG(2008)の
成果2011から出現

Undiagnosed
Disease原因遺
伝子のPOC同定
MCW小児病院

薬剤代謝酵素多型性
電子カルテで警告
Preemptive PGx
Vanderbilt大病院

Cancer Driver
Geneの同定と
抗がん剤治験
Mayo Clinic

2009年

2010年

第一期

ゲノム・オミックス医療の臨床実装の普及
ゲノム・オミックス情報のビッグデータの出現

2011年

2012年

ゲノム医療の国家的取組み
NIH "BD2K"計画・各種ゲノムコンソーシアム開始

2013年

2014年

オバマ大統領 年頭教書
Precision Medicine initiative 政策の発表

2015年

第二期

わが国でのゲノム医療の開始

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開始されている

「ゲノム医学実現推進協議会」(中間報告) 2015.7

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。

○ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業

○臨床ゲノム情報統合DB整備事業

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 —

- 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
- NCC oncopanel による診断
- 東病院 SCRUM JAPAN

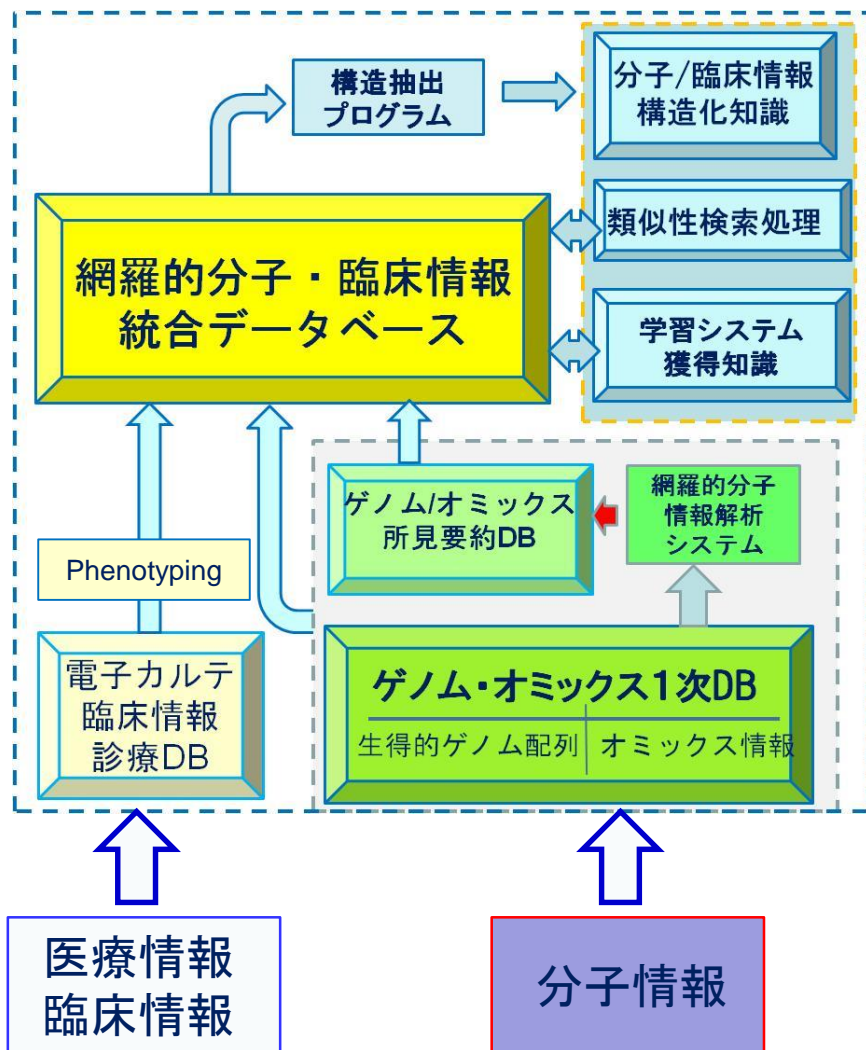
— 静岡県立がんセンター — 上記と同様の内容のプロジェクト

— 東京大学病院ゲノム医学センター — 難病とがんのゲノム医療

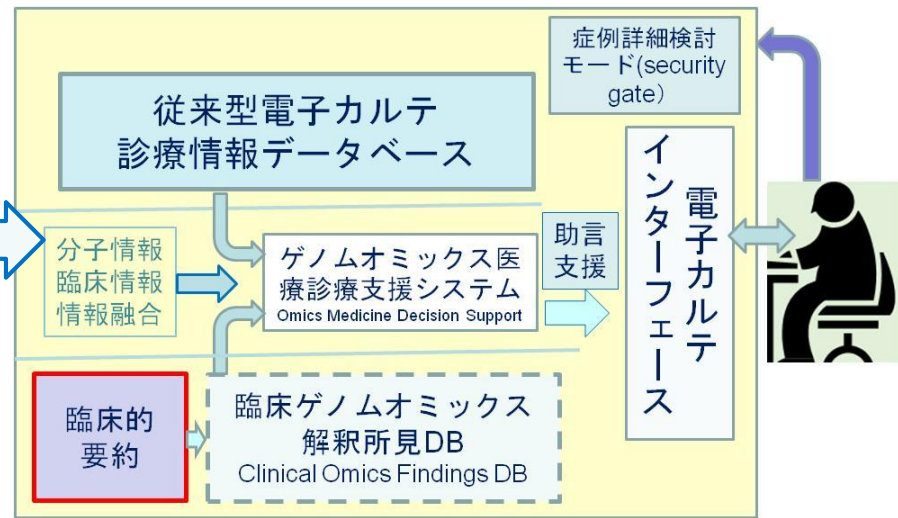
— 京大腫瘍内科 (OncoPrime) 岡大、北大など 診療施設併設型BB

ゲノム医療時代の電子カルテ

分子情報と医療情報の統合データベース



病院ゲノム電子カルテ



ゲノム医療実装化に対するICTへの期待
臨床現場(病院内)でのゲノム医療
電子カルテの開発だけでなく
国規模のゲノム医療推進の基軸となる
臨床ゲノム情報統合データベースなど
情報基盤の構築を担う

第2世代のゲノム医療

成功した臨床実装

1. **希少先天遺伝疾患**の原因遺伝子を病院の現場でシーケンサにより同定
2. **がんのドライバー遺伝子変異**を同定、適切な分子標的薬を処方
3. 患者の**薬剤の代謝酵素の多型性**を先制的に同定し、副作用を防ぐ

しかし

多因子疾患の機序/発症予測は無着手である

- 「単一遺伝的原因」帰着アプローチの限界
- 「行方不明の遺伝力」の主要な原因
複数の疾患関連遺伝子間の相互作用: $G \times G$
環境と遺伝子の相互作用が: $G \times E$

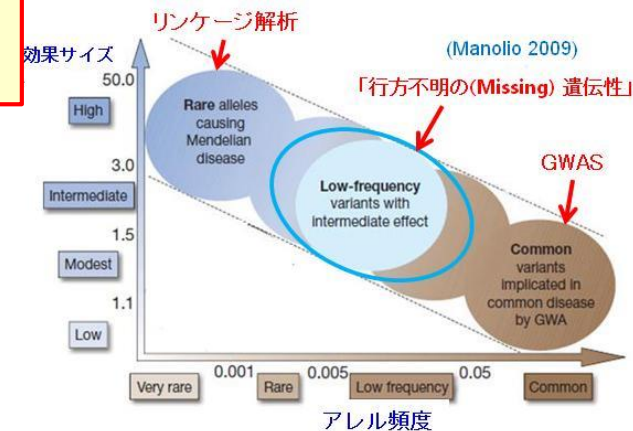
SNPの相対リスク
低い(1.1~1.3)理由
 $G \times E$ 組合せ特異的効果
を環境要因の平均



多因子疾患は個人の<遺伝的体質と環境要因>の
<相互作用の結果。シーケンスだけでは解明不能

疾患発症の遺伝要因と環境要因の相互作用は
加算的 ($G \oplus E$) でもなく乗算的 ($G \otimes E$) でもない
< (G, E) 組合せ特異的な効果 > である

例 大腸がんの遺伝要因と環境 (生活習慣) 要因



多因子疾患機序解明の地平

＜遺伝子要因と環境との相互作用の基底＞はどんな機序で行われているか

エピゲノム

環境によるエピゲネティック修飾

オランダ
飢饉 (1944)



DOHaD(Developed Origin of Health and Diseases)学説

オランダ飢饉のとき、母親の胎内にいた人々
出生30年後、肥満、糖尿病、心疾患、高罹患率

過度な低栄養：肝臓のPPARα/γ（儉約遺伝子）メチル化低下・遺伝子発現がオン
エピジェネティック変化は可変：短期的変化、長期的「記憶」次の世代も

環境因子



Epigenome変化



遺伝子発現調節

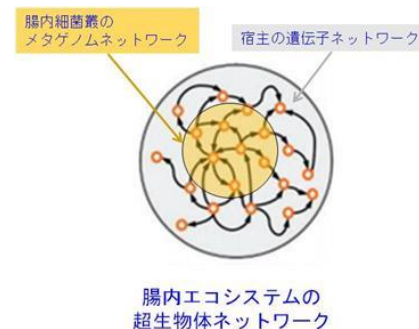
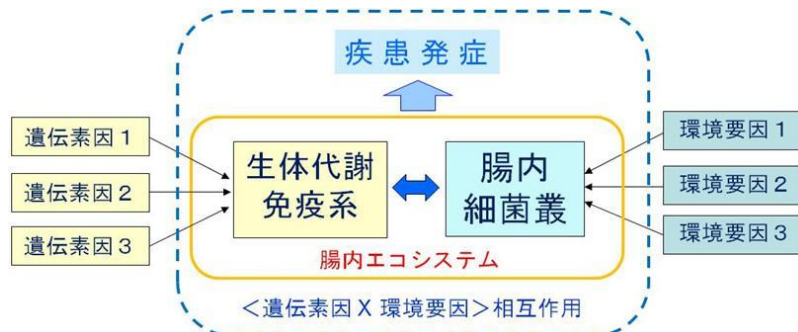


疾病発症

メタゲノム

Microbiomeにおける生体細菌叢相互作用

- ・ 食事などの栄養物質による環境要因は、**腸内細菌叢の代謝物**を介して、宿主の生体機構に相互作用
- ・ 心筋梗塞や糖尿病、**腸内細菌が産出する代謝物**（短鎖脂肪酸やTMAOなど）が**生体シグナル物質**や**生体活性物質**となって**受容体や転写因子の活性化**して生体側の**遺伝子ネットワーク**に働きかける。
- ・ 腸内細菌叢と生体の**＜超生物系（supra-organization）＞**において＜環境要因x遺伝素因＞の相互作用



メタゲノム

今後のゲノム医療の方向

クリニカルシーケンス準拠型ゲノム医療の進展

- まずはクリニカルシーケンス準拠ゲノム医療の充実
- 次にゲノム情報だけでなく環境情報(exposome)との相互作用 : GxE=T (phenome)
- Epi-genome, Metagenomeのシーケンス

ICTと医療情報学との融合の推進

- 従来のゲノム情報学の延長線上にゲノム医療はない
- これまでのゲノム情報学と異質な臨床医学の世界
 - 電子カルテ、臨床情報処理、病院情報システム、健康情報
- 国レベルのゲノム医療“IT”センターの必要性
- 国規模の臨床オミックス統合データベース
 - データベースのアーキテクチャ研究・開発の予算措置
 - 医療AI・医学knowledge discoveryの推進

ご清聴ありがとうございました

