

東北メディカル・メガバンクと 参加型ヘルスケア

東京医科歯科大学 データ科学推進室
東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
田中 博

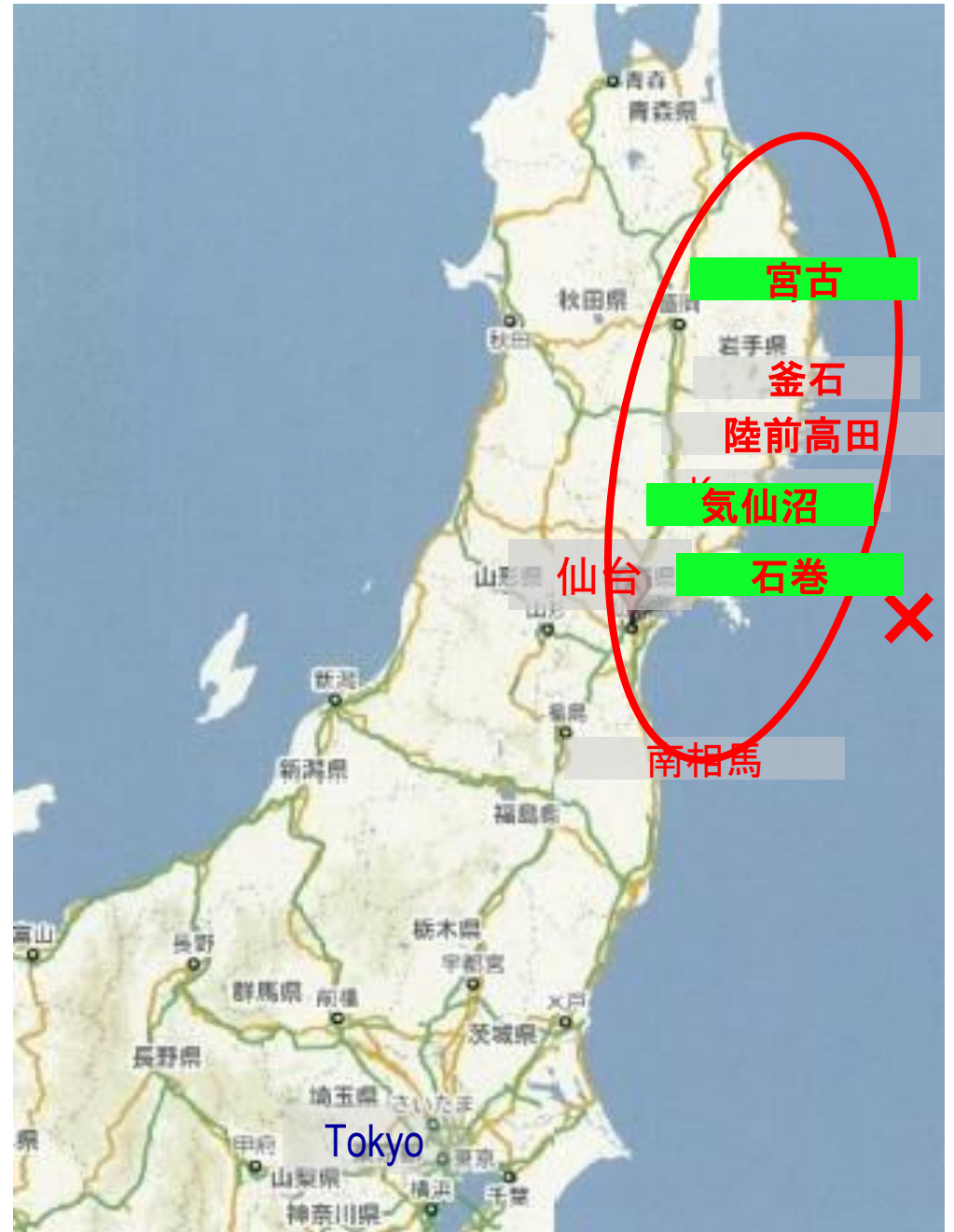


東北メディカル・メガバンクと 「大規模population準拠コホート」 の概念

東日本大震災

2011.3.11, 2:46

津波の発生と被害



東北大清水准教授・中川助教より

東北メディカル・メガバンク機構設立の経緯



平成23年3月11日 東日本大震災

- 多くの病院が被災
- 沿岸部の医師不足の深刻化
- カルテ等の流失
- 住民への長期的な健康影響

大学病院 ⇒ 緊急の医師派遣
2ヶ月間で延べ1500名の派遣

医学系研究者が中・長期的
にできることはないのか？

復興に向けて

- 被災地の復興・再生には「核（エンジン）」が必要
- 東北地方の発展に資する新たな目標を設定
- 日本のライフイノベーションをリードする新規拠点機能を設定して被災地の復興と活性化に貢献

東北大学医学系研究科の災害対策本部
2011年3月25日



東北メディカル・メガバンクの構築

東日本大震災からの創造的復興に向けて

被災地住民の
長期健康支援

医療情報のIT化と
次世代型地域医療
体制の確立

若手医療人を
引きつける魅力あ
るプロジェクト

循環型医師支援制度

大規模ゲノムコホート・
複合バイオバンクの形成

+

個別化予防・医療
の基盤整備

宮城医療福祉情報
ネットワーク
(MMWIN)
地域共有型電子カルテ網

東北メディカル・メガバンク計画

2012.2



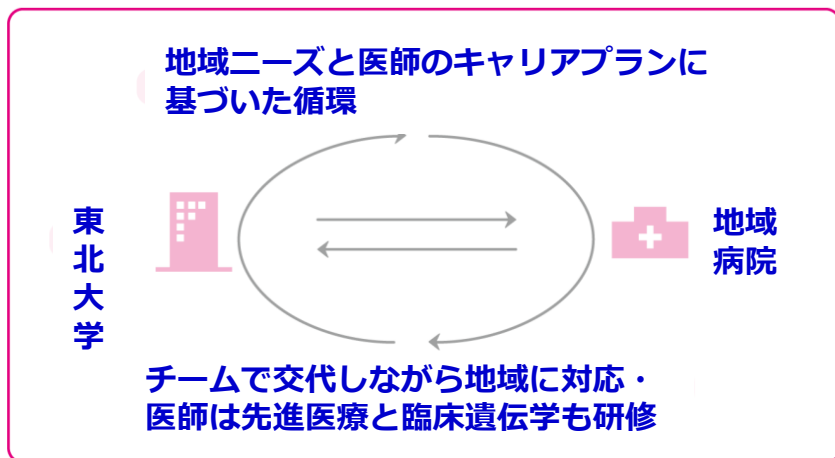
TMDU

循環型医師支援制度による地域医療への支援 若手医師が交代で地域医療機関へ

ToMMoクリニカルフェロー（TCF）

による循環型支援システムを構築

医療の充実に向けて地域医療に従事するモチベーションの高い若手医師を地域医療機関に配する



<概要>

- 3名の医師がチームを作り交代で医療機関の支援を行う
- 4カ月間被災地の医療機関で勤務し、残りの8カ月間大学において高度研修や臨床遺伝学研究等を行う
- 地域専従医師の派遣先は東北大学地域医療復興センターが統括
- 遠隔医療支援システム等のインフラを活用し、ゲノム医療の理解を深め、地域に配したGMRCと伴に高度先進医療機関への橋渡しを行う

支援をしている病院

公立南三陸診療所

公立志津川病院

女川町地域医療センター

気仙沼市立病院

気仙沼市立本吉病院 など



常時8-9ポストへの支援を実現



ゲノムコホート研究の重要性

複数の遺伝要因と環境要因が影響して引き起こす疾患の病因解明や予防法・治療法の確立にはゲノムコホート調査とバイオバンク構築が必須

- コホートとは健康追跡調査の対象のことを意味する
- 「コホート研究」とは、多くの現在は元気な方々に協力頂き、長く見守ることで疾患発症と環境要因の関連を解き明かす研究である
- コホート調査に「遺伝子解析」を組み合わせることで大きな成果が期待される。実際にゲノム解析を取り入れた「**ゲノムコホート研究**」が世界中で進行している



ゲノムコホート研究の成果は個人の体質（遺伝要因）に合わせた個別化予防の確立に繋がる

前向きコホート研究

- 解析集団の偏りが小さい
- 環境要因の記録も得られる
- 期間を決めて解析するので正確な年齢別発症率が求められる

東北メディカル・メガバンク計画における 地域住民コホート・三世代コホート

■ **地域住民コホート**：沿岸部を中心に8万人以上の成人
(特定健診相乗り型・支援センター型)

■ **三世代コホート**：産院などで妊婦さんを中心に協力依頼。子世代、
親世代、祖父母世代の三世代。7万人規模での実施

※ 家族歴があることで、
科学的な質の高いデータが得られる

集団型特定健診参加型調査

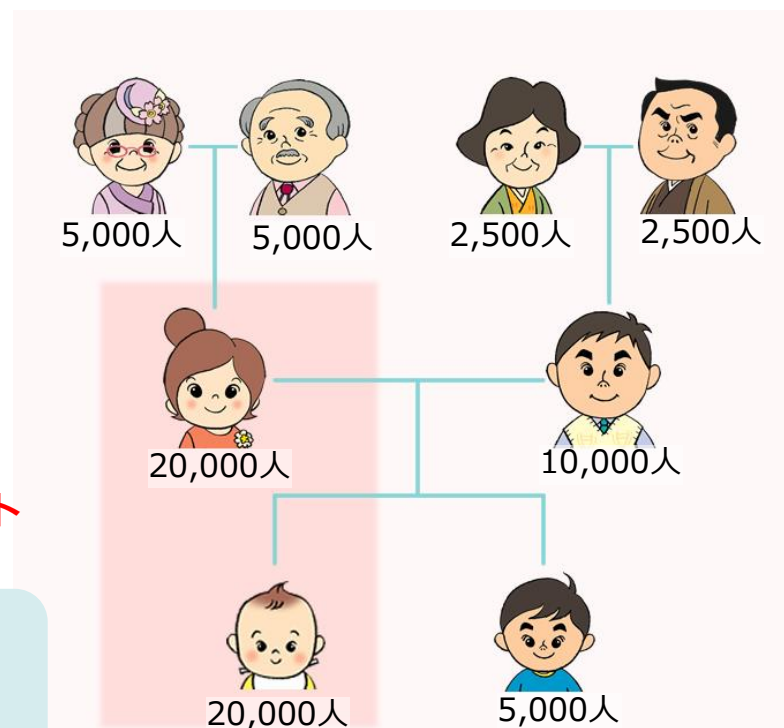
地域支援センター型健康調査



世界初の**世代累積情報付**
子ども生涯ゲノムコホート

15万人を超えるコホートを実現

地域住民コホート約8万人、三世代コホート約7万人のリクルート
達成。今年から**詳細2次調査**、**追跡調査**



地域支援センター

地域支援大崎センター



センター長 栗山進一

地域支援仙台センター



センター長 布施 昇男

地域支援白石センター



センター長 鈴木洋一

- 地域住民コホートの精密な健康調査の拠点
- 三世代コホートGMRCの産科医院調査の拠点



地域支援気仙沼センター



センター長 清元秀泰

地域支援石巻センター



センター長 菅原準一

地域支援岩沼センター



センター長 菊谷昌浩

地域支援多賀城センター



センター長 寶澤 篤



バイオバンク

人体に由来する試料と情報を体系的に収集・保管・分配するシステム

バイオバンク整備は社会的に有益

- 大規模な試料と情報の集積が疾患発生メカニズムを解明や効果的な予防法や治療法の開発に重要
- 国民の健康・福祉の向上、科学研究の発展、経済における国際競争力の維持等において必要不可欠

ToMMoバイオバンクの構成

大規模なバイオバンクの意義

- 資源の効率的な利用
- 資源の品質確保
- 資源利用の適正化

試料・情報	保管体制	解析手段	応用実用化
血清/血漿	LIMS (Laboratory Information Management System)	ゲノム解析 プロテオーム メタボローム (東北大)	生命科学研究 基礎医学研究
血液細胞			
尿	自動倉庫	RNA エピゲノム (岩手医大)	個別化予防
DNA	データ収集 匿名化 個人情報保護		薬の分子標的
健診結果 調査票 (病歴・生活習慣などの情報)	自動分注 DNA抽出装置		バイオマーカー
			新しい診断法

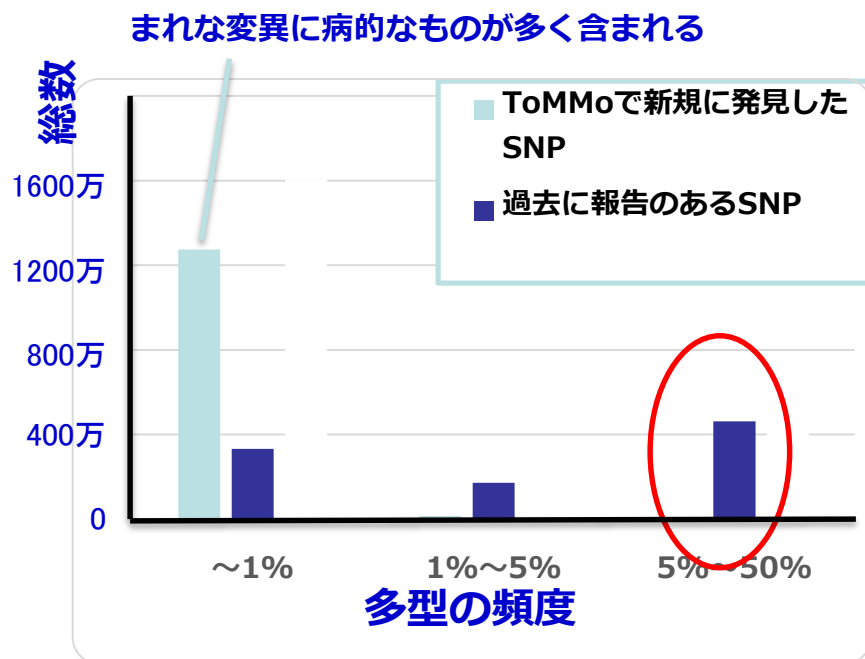
東北メディカル・メガバンクにおけるゲノム解析

約3500人分の全ゲノム解析が完了

- 単独の施設、単一の方式で 遺伝的に均質性の高い国民集団を高精度に解析した事例は世界初

2000万個を越える新規の遺伝子多型を収集

- 新たに発見された多型の多くは比較的希な頻度（頻度 5%以下）のもの



頻度 1%以上の遺伝子多型の頻度情報の一般公開
開始

NBDCおよびToMMoポータルサイトで公開

iJGVD

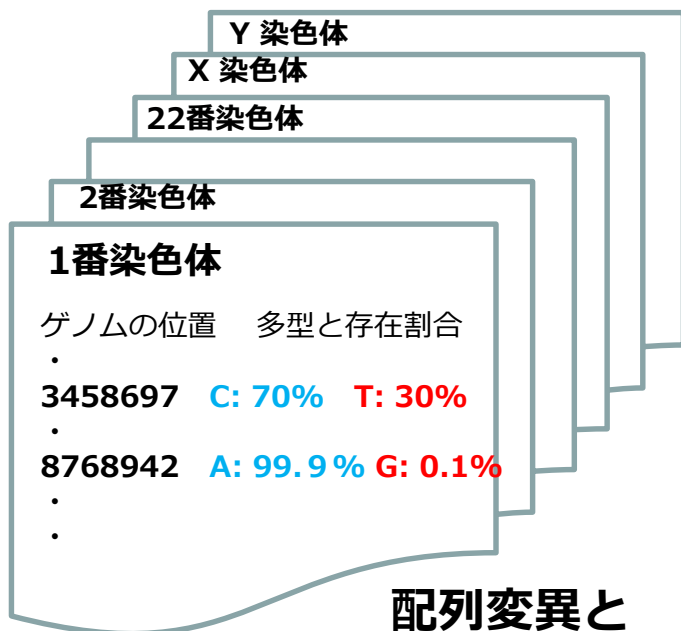
INTEGRATIVE
Japanese Genome Variation Database
The genome cohort study of Tohoku Medical Megabank Organization

HOME ABOUT GENOME BROWSER STATISTICS HOW TO USE CONTACT LINKS



約3500人

全ゲノム塩
基配列解読



配列変異と
頻度の情報

ToMMo全ゲノムリファレンスパネル (ToMMo-GRP)

配列変異 (Sequence Variation) と頻度の情報



- 医学・生命科学研究の促進
- クリニカルシーケンスのレファレンスとなる

ジャポニカアレイによる個別化予防研究の促進

日本人向けのゲノム詳細解析用アレイを作製して、疑似全ゲノムシーケンス解析を可能にする

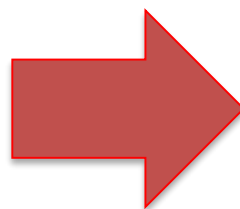
「層別化した創薬」の促進支援にも活用できる

ジャポニカアレイによる擬似フルシーケンスの実現

NGSによる全ゲノム解析
(20万円/人)



ToMMo全ゲノム
リファレンスパネル
1000人 (平成25年度)
3500人 (平成27年度)



ジャポニカアレイによる解析
(1万円台/人 を目指す)



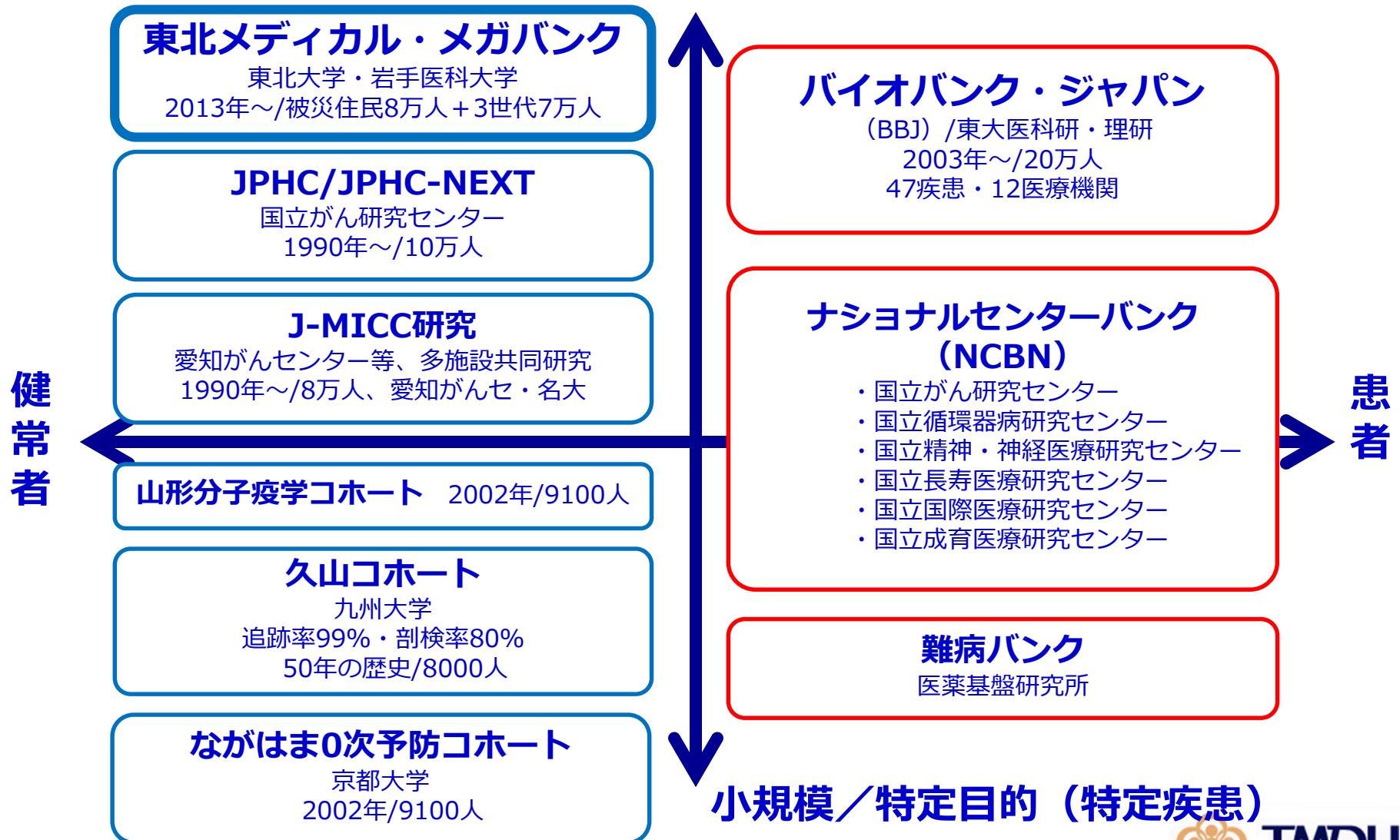
ジェノタイプ
インピュテーション



- ジャポニカアレイはToMMo全ゲノムリファレンスパネルから最大限に遺伝子型の補完が行える設計がされている
- 安価で「擬似フルシーケンス」を行う技術を社会実装することで、日本人に固有の体質・疾患の責任遺伝子の大規模探索研究の基盤提供を行う
- 東芝からジャポニカアレイV1.0,V2.0が上市

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



ビッグデータ医学/医療の1つの流れ

Biobankとゲノムコホートの世界的興隆

バイオバンクの目的・機能の変化

- 従来は**稀少疾患組織標本**や臨床研究の**資料保存**、近年は**ゲノム医療の基盤**としての役割が認識され、**世界的に普及**
- **疾患BioBank** : **ゲノム・オミックス個別化医療/創薬**の情報基盤 :
 - 疾患罹患患者の網羅的分子情報（ゲノムなど）とそれに対応する**臨床表現型情報**の収集。
 - 疾病の分子機序や治療戦略、**予後予測**、**創薬科学**への貢献
 - 従来の疾患バイオバンクが**個別化医療**の概念により**変革**、**個別化医療の情報基盤**としての役割
- **Population型BioBank** : **国民医療レベルの向上**、**予防**の情報基盤 :
 - 「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、**長期間（生涯）を追跡するゲノム・コホート**
 - 主に遺伝子素因情報も含めた「ありふれた病気」の**疾患の発症リスク予測**、**重症化予測**

欧米のBiobank

- **英国 UK biobank**
 - 50万人の健常者。40~69歳（2006-2010, 62Mポンド）、追加調査（2011-16, 25Mポンド）
 - 健診データ（血液・尿・唾液サンプル、生活情報）とゲノム情報（SNPアレイを集め、健康医療状況を追跡する。その淵源は、アイスランド、deCODE社の「国民遺伝子情報データベース」プロジェクト
- **英国 Genomics England**,
 - 2013開始、2017年までに10万人のゲノム配列収集。全ゲノム次世代シーケンス
 - 最初の対象は稀少疾患（患者・家族）、がん患者、最初はEnglandのみ。企業とのコンソーシアム
- **欧州 BBMRI** (Biobanking and Biomole Research. Infrastructure.)
 - 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）
- **米国 Precision Medicine Initiative, Genome Cohort** : “All of Us”コホート
 - これまでのBiobank（例えばBioVUなど）を集めて100万人のゲノムを集める

ゲノム・オミックス医療の2つの流れ

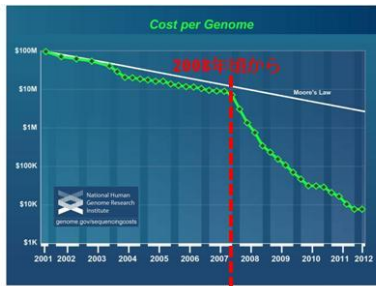
米国での流れ

- 次世代シーケンサの急激な発展による「シーケンス革命」からの怒濤の展開（2010から）
- 「治療医学」レベル質的向上のためにゲノム情報を取り入れた臨床実装の推進 3つのゲノム・オミックス医療
 - 稀少疾患の原因遺伝子変異の同定
 - がんのドライバー遺伝子変異の同定と分子標的薬の選択
 - 薬剤代謝酵素の多型性の同定と個別化投与

欧州での流れ

- 社会福祉国家の理念より国民医療（医療の国民レベル）の向上
- 「予防医学」レベル質的向上のためにゲノム情報を取り入れたバイオバンク推進
- 大規模前向きpopulation型バイオバンク/ゲノム・コホートの確立
 - 遺伝的素因だけでなく環境要因（生活習慣）との相互作用を解明し、「ありふれた疾患」発症を予測し、これに基づいて個別化予防する。
 - 疾患を発症前に対応して発症を防ぐ「先制医療(preemptive medicine)」や「予測医療 (predictive medicine)」の実現を目的

米国ゲノム・オミックス医療の流れ



DNA Sequencing Cost: the National Human Genome Research Institute

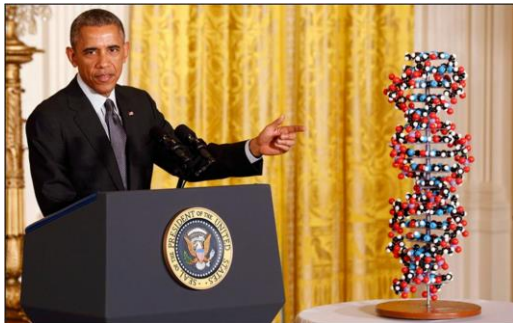
シーケンス革命 2007/8

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	ラビッドラン
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

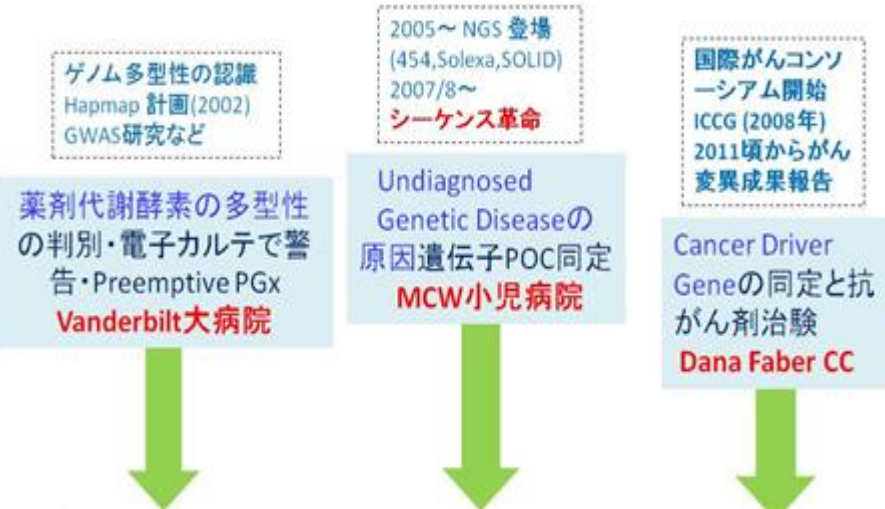
急速な高速化と廉価化
ヒトゲノム解読計画13年,3500億円
⇒1日,10万円



オバマ大前統領 Precision Medicine Initiativeを
開始、2015年1月 大統領一般年頭教書演説

先陣争いの時代

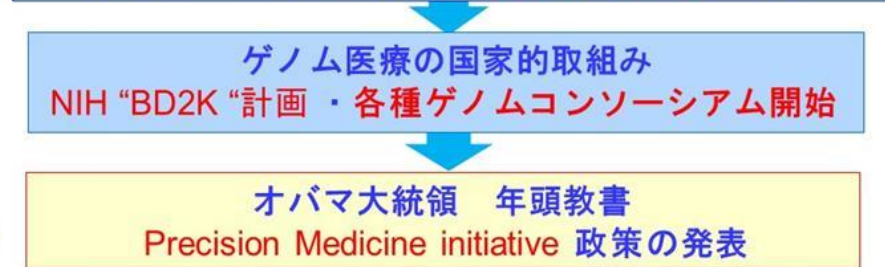
第一期



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

国家政策の時代

第二期



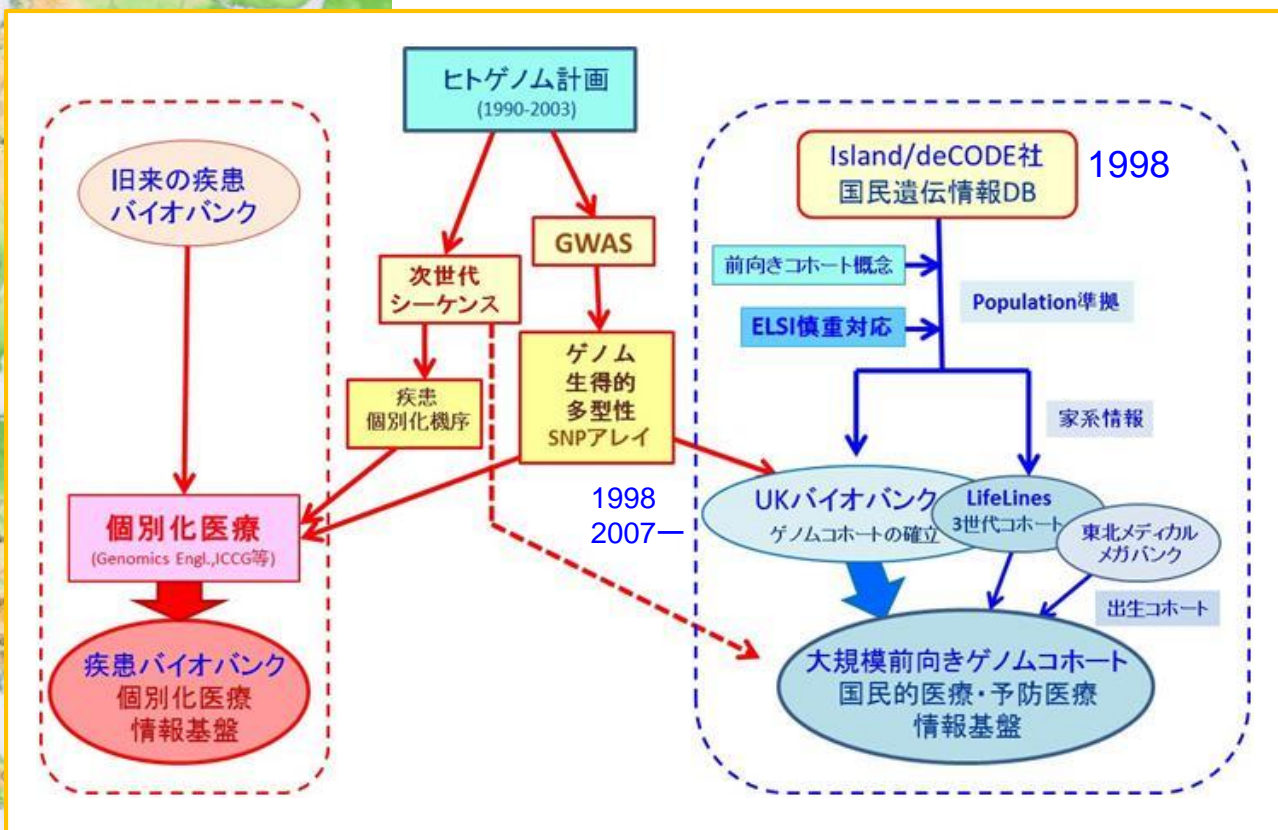
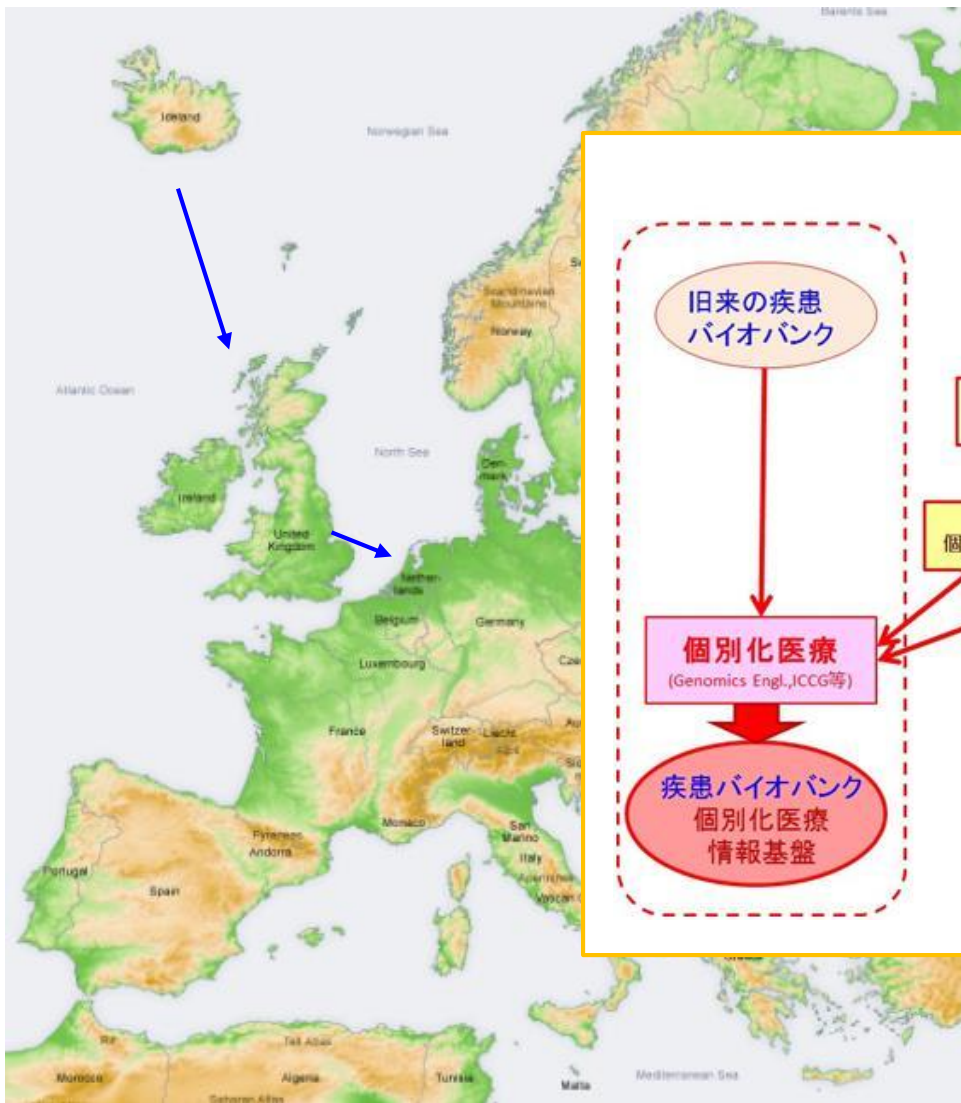
精密医療普及期

第三期



2007年
2009年
2010年
2011年
2012年
2013年
2014年
2015年
2016年
2017年

第2の流れ 欧州のバイオバンクの普及



第2世代の ゲノム・オミックス医療と 参加型ヘルスケア

疾患の個別化発症予測・個別化予防

コホートデータに基づいて疾患の発症を予測する

東北メディカル・メガバンク計画の主要な目標の一つ

特に重要視される目標は

多因子疾患（「複雑な疾患」）の
（「ありふれた病気」；高血圧, 糖尿病）
発症予測に基づいた個別化予防

現在の「ゲノム医科学」のアプローチ

成功した臨床実装

1. 希少未診断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する
2. がんのドライバー遺伝子変異を同定し、適切な分子標的薬を処方する
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

多因子疾患の機序同定・発症予測などには全く無力である

大半の疾患の基礎としての 「遺伝素因X環境要因」の相互作用

一部の単一遺伝病を除き、大半の疾患
(Common diseases)の発症は

疾患発症の相対リスク=

遺伝要因(G:genome) X 環境要因(E:exposome)

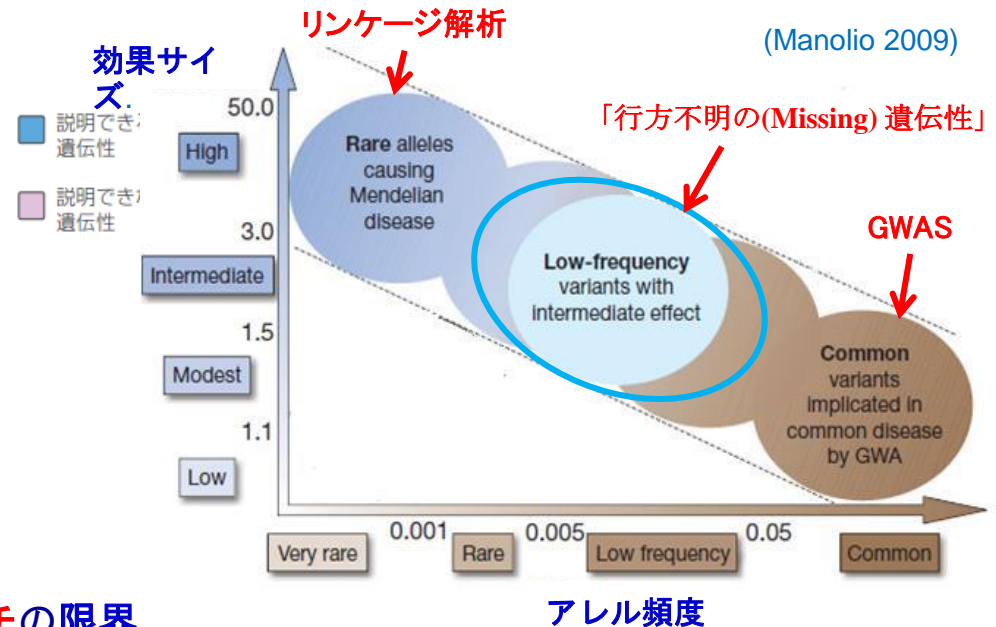
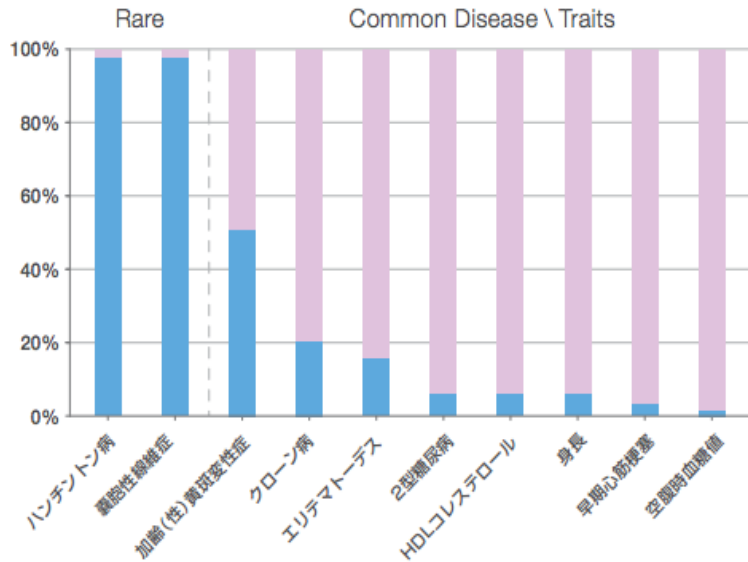
相互作用は加算的でもなく乗算的でもない

<(G,E) 組合せ特異的な効果>である

GWASでSNPの相対リスクが低い
(1.1~1.3)理由: GxE組合せ特異
的效果を環境要因の全てに亘って
平均しているからである



現行の「ゲノム医科学」的方法の「無効性」



- 「単一遺伝的原因」帰着アプローチの限界**
 - 連鎖解析にしろGWASにしろ、疾病という表現型を**単一の原因遺伝子**や**単一の遺伝子多型性**に帰着する**統計的方法論**で解析されている。他の遺伝的要因との相互作用は考慮されていない。
 - これは**ゲノム情報の変数の数が観測する個体例**（多くても数万）に比べ、**圧倒的に多い**（例、何千万SNV）ため、**通常の統計学**（変数の数は観測個体数より圧倒的に少ない）が利用できないからである。したがって**複数のSNVの相互作用を検出できる多変量解析**が利用できない（ $p \gg n$ 問題）
- 「失われた遺伝力」の主要な原因**
 - 複数の疾患関連遺伝子間の相互作用（epistasis）が取り入れられていない：GxG
 - 環境と遺伝子の相互作用が取り入れられていない：G x E

（ここでのXは乗算ではなく相互作用を表す）

<GxE組合せ特異的>相対リスクの例

- 遺伝素因と環境要因の相互作用の典型例
 - GxEの効果, 加算的でも乗算的でもない
- 大腸がん発症の相対リスク
 - ハワイでの調査 (Le Marchand 2001)
 - 環境要因: 喫煙、焦げた赤肉を嗜好
 - 遺伝素因: CYP1A2, NAT2のタイプ

		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	8.8

疾患発症の相対リスクが

GxE組合せ特異的である

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

GxE相互作用を取り入れた「新しい疾患発症リスク解析」

疾患の発症リスクはGxE組合せ特異的である

我々は網羅的にすべての遺伝素因と環境要因の組合せに関して、疾患発症への効果を評価する必要がある

最初の解析段階として(GE-WAS)

遺伝素因と環境要因を1対1の組合せ効果を網羅的に調べ

<1つの遺伝的素因>

G_i

x

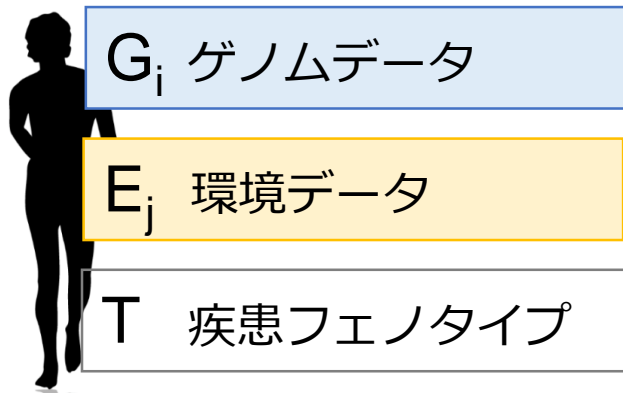
<1つの環境要因>

E_j

GxE 1対1 逐次効果をすべてのG、Eの組合せについて計算する

1対1の組合せ以上に高次な組合せについては、次の段階で計算する

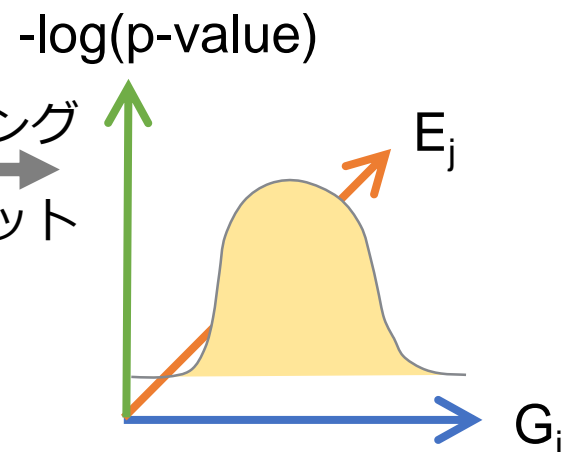
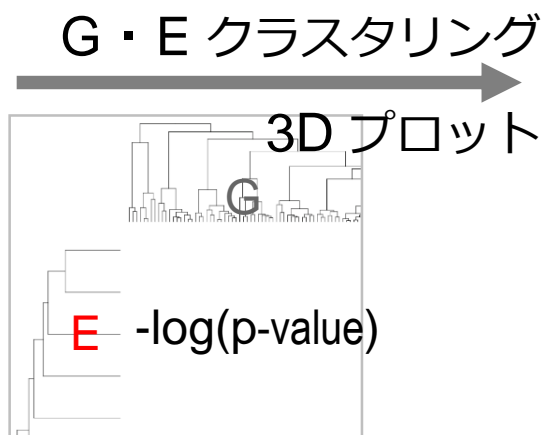
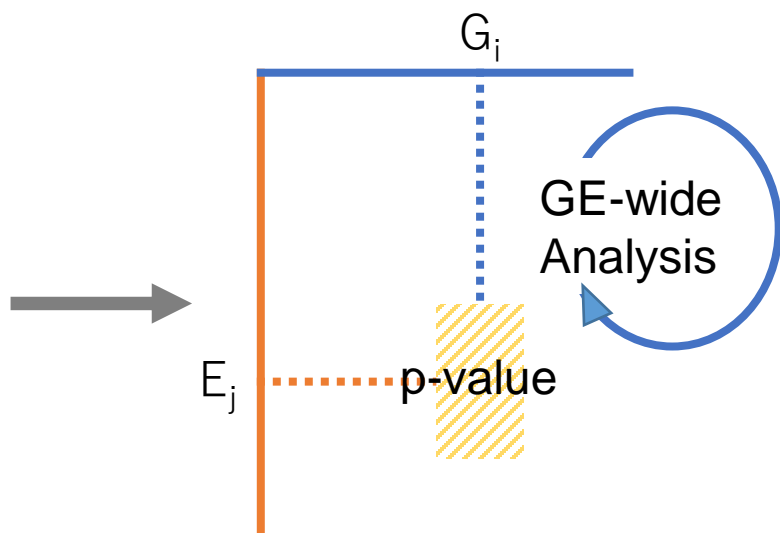
GE-WAS 解析フロー



計算

		G_i			A
		aa	aA	AA	
T 症例	0	N_{ij}^1	N_{ij}^3	N_{ij}^5	5_{ij}
	1	N_{ij}^2	N_{ij}^4	N_{ij}^6	6_{ij}

コクラン-マンテル-ヘンツェル検定



GE-WAS 解析フロー

G_i 9番染色体
499,738 SNVs

E_j 検体検査項目41 因子
(正常/異常)

T アレルギー性鼻炎: 167 件
コントロール: 901 件

ToMMo 1KJPN

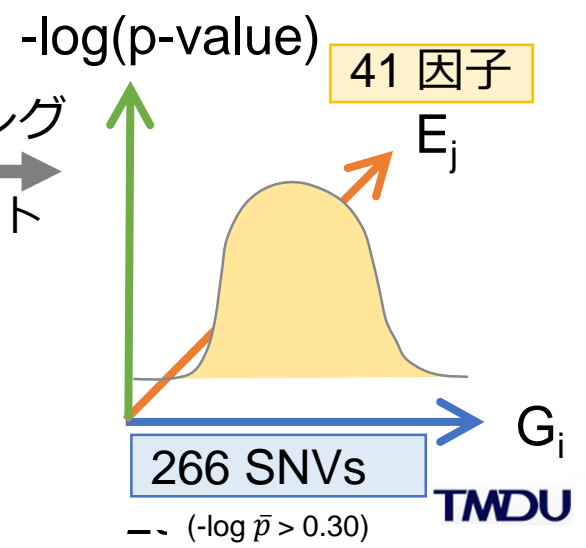
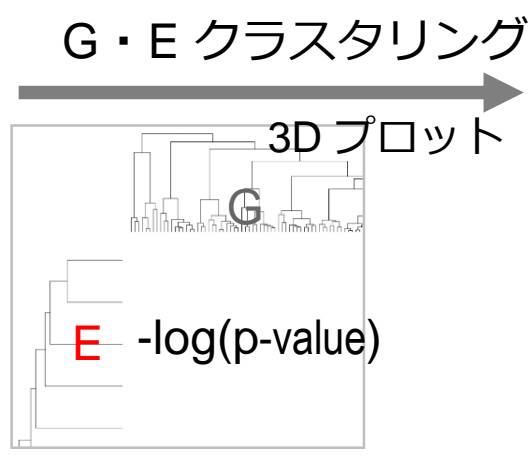
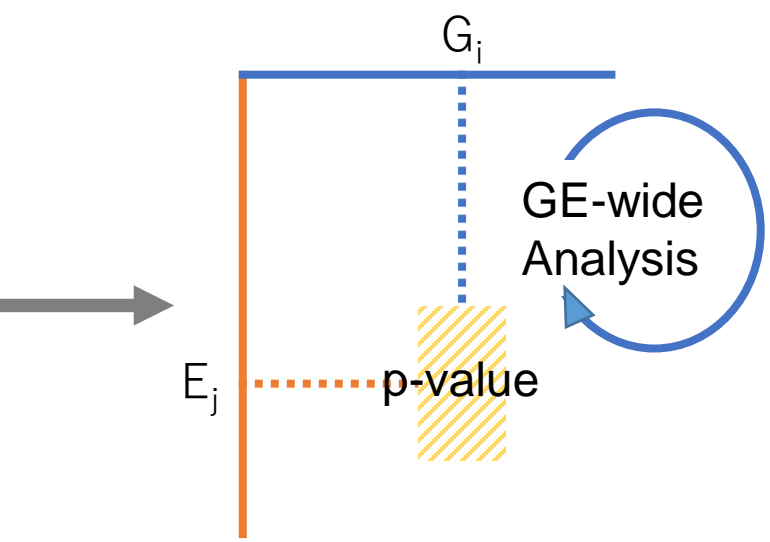
2,000 SNVs

rs6251588*

計算

T 対象		G _i			A
		aa	aA	AA	
T 症例	0	N ¹ _{ij}	N ³ _{ij}	N ⁵ _{ij}	5 _{ij}
	1	N ² _{ij}	N ⁴ _{ij}	N ⁶ _{ij}	6 _{ij}
E _j					
41 因子		1,237 SNVs			

コクラン-マンテル-ヘンツェル検定



*Sakashita, Clin Exp Allergy, 2008

検体検査項目

No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名	No.	項目名
1	NT-proBNP	11	シラカンバ	21	カニ	31	白血球数	41	I g E (非特異的 I g E)
2	アルブミン/ Cre補正	12	コナヒョウヒダニ	22	ミルク	32	赤血球数		
3	アルブミン定量値	13	ハウスダスト I	23	牛肉	33	血色素量		
4	クレアチニン (血中)	14	ペニシリウム	24	卵白	34	ヘマトクリット値		
5	オオアワガエリ	15	カンジダ	25	ピーナッツ	35	平均赤血球容積		
6	ハルガヤ	16	ネコ皮膚	26	抗体濃度	36	平均赤血球 色素濃度		
7	カモガヤ	17	イヌ皮膚	27	尿素窒素	37	血小板数		
8	ブタクサ混合物	18	小麦	28	尿酸	38	リンパ球		
9	ヨモギ	19	米	29	グルコース	39	好酸球		
10	ハンノキ	20	エビ	30	グリコアルブミン	40	好中球		

アレルギー性鼻炎のGxE ランドスケーププロット

$-\log p=26.7$

花粉症
(Schröder 2016)

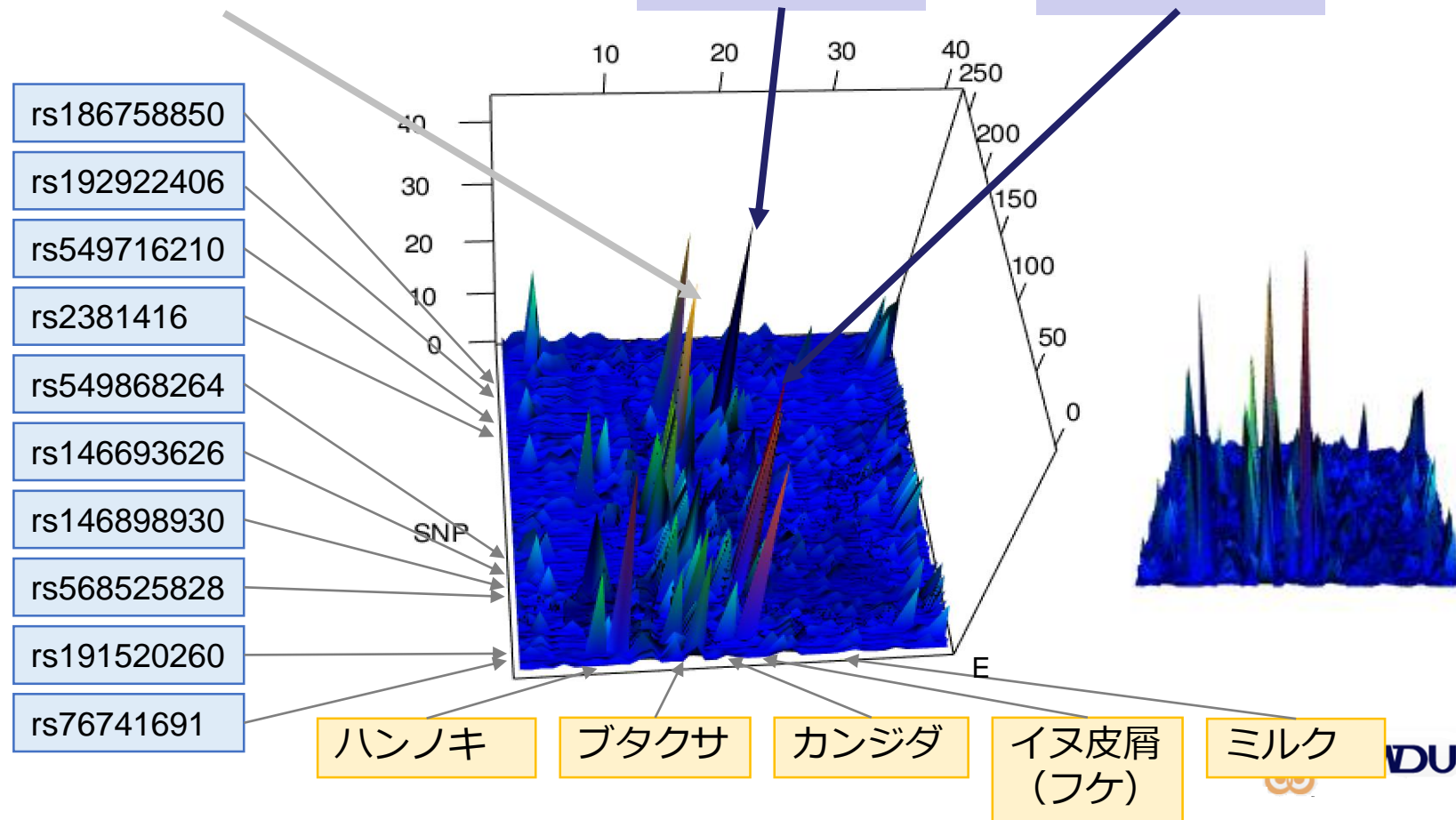
G: rs2381416
E: カンジダ

$-\log p=35.7$

G: rs549716210
E: イヌ皮膚

$-\log p=43.4$

G: rs549868264
E: ミルク



本方法のまとめ

- $\langle 1 \text{ つの遺伝素因 } G_i \rangle \times \langle 1 \text{ つの環境要因 } E_j \rangle$ の 1 対 1 の組合せすべての相互作用の偶現表についての有意水準レベル (p_{ij}) を計算する方法を開発した
- アレルギー性鼻炎に関して関係するSNVと環境要因について $-\log p_{ij}$ を計算しGxE2次元平面にてプロットした
- 環境要因とSNVは組合せ特異的な有意水準を示した
- これまでの「**SNV単独の発症相対リスク**」の概念は**誤った理解を導く誤謬概念**であることが判明した。

Populationタイプのバイオバンクの 長期的目標

- “病気の医学”
 - 19世紀の後半から、細菌病理学（コッホ・パスツール）、細胞形態学（ウィルヒュウ）の確立とともに、急速に発展した近代医学
 - 現在は、ゲノム医学や免疫学、再生医学が領導している
 - “疾患型バイオバンク”の基軸概念
- “人の医学”
 - 個人の疾患発症可能性・疾患感受性を、全生涯的な視座で、個人が生活する全エコシステムから、その「全体性」において理解する
 - 近代の「病気の医学」も次第にこの観点を取り込みつつある
 - 1. 全生涯的な観点から、疾患発症可能性の理解
 - “胎内から墓場まで”; DOHaD 学説, life course ヘルスケアの概念
 - 2. 個人が生きるエコシステムの全体から、発症可能性の理解
 - 環境と遺伝素因の相互作用の場としての腸内細菌叢
 - ” population 型バイオバンク” が追跡する医学の概念

共創的 (co-creating)ヘルスケア

- 医療、医療者が患者の少数の病因に対して「操作的」行為によって治癒する「治療」の概念は終結した。
 - 近代的《主体—客体》概念の終結
 - 感染症の病原体、少数の遺伝子が原因の疾患
 - 希少先天疾患、がん
- 多因子疾患は「操作的治療」では治癒できない。
 - 「患者が変わる」ことが1つの必要条件
 - 「医療の不可制御性」
 - 患者中心の周世界的—多因子的アプローチ
 - 医療と患者との「共創的」ヘルスケア
- 「参加型ヘルスケア」の真の意味

“環境”ゲノム解析へ

発達プログラム説 DOHaD

(Developmental Origin of Health and Disease)

- オランダ飢饉
 - 第2次大戦末期、ナチスの封鎖、約半年間酷い飢饉
 - 飢饉の期間に胎児、戦後30年
 - 成人期:肥満,糖尿病,心筋梗塞,統合失調
- Baker仮説：英国心筋梗塞増加
- エピジェネティック機構
 - 過度な低栄養：肝臓のPPAR α / 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



オランダ
飢饉 (1944)

環境因子

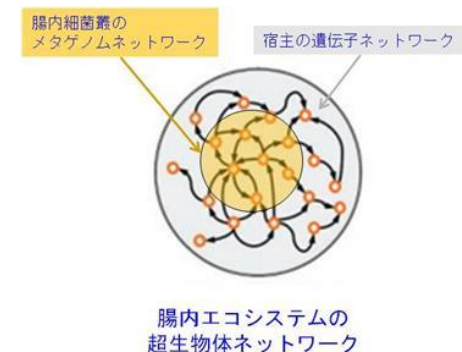
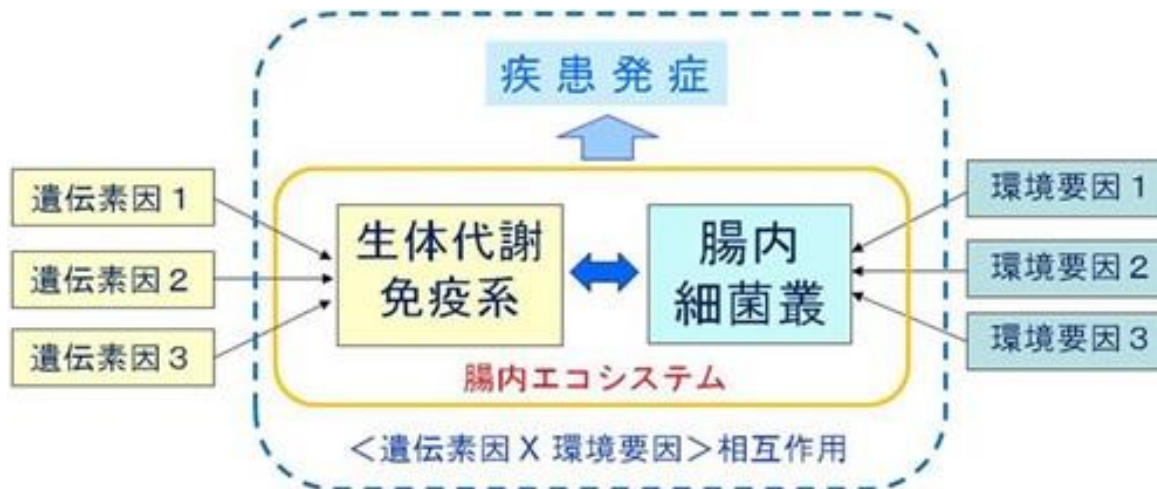
Epigenome変化

遺伝子発現調節

疾病発症

腸内細菌叢microbiome：メタゲノム

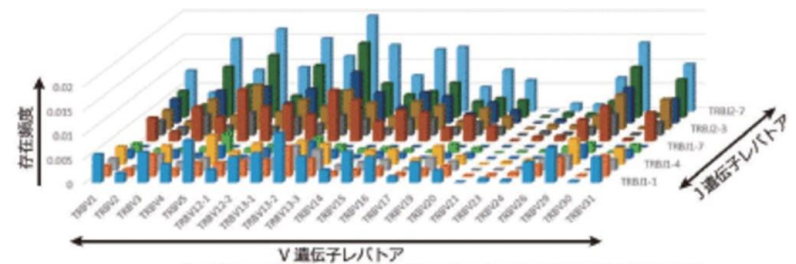
- **疾患の環境発症要因 (exposome)**
 - **腸内microbiome**：環境要因の最大の1つ
- **腸管微生物叢 (gut microbiome)**
 - 約1000種類、100兆個、総重量1～1.5kg, 「**実質的な臓器**」
 - 遺伝子数個人あたり約**50万遺伝子**、総数：数100万遺伝子
- **免疫系、炎症系、粘膜免疫細胞群との相互作用 Hologenome**
 - **食物の難消化性の食物繊維**：腸内細菌によって嫌氣的に代謝、酪酸などの「**短鎖脂肪酸**」がエネルギー源となる
 - 食事・栄養物質による環境要因は、腸内細菌叢の代謝物（短鎖脂肪酸やTMAOなど）から宿主の生体機構に相互作用



**メタゲノム
超生物ネットワーク**

免疫ゲノム immunome

- 可変領域や相補性決定領域（特にCDR3）のDNAやRNAを次世代シーケンサ(HTS)で解析
- レパトア解析
 - 抗原受容体全体のプロファイルを俯瞰的に把握できる
 - V(D)Jなどの成分を基軸として3次元表示可能。
 - 疾患罹患とともに瞬時に全体像が変化する。
 - 網羅的病態全体像を提示する
 - VDJの使用頻度
 - 多様性(diversity)の変化
 - 疾病/加齢レパトア分布変化
- 臨床シーケンスに含まれる
- 3次元分布の特徴分析



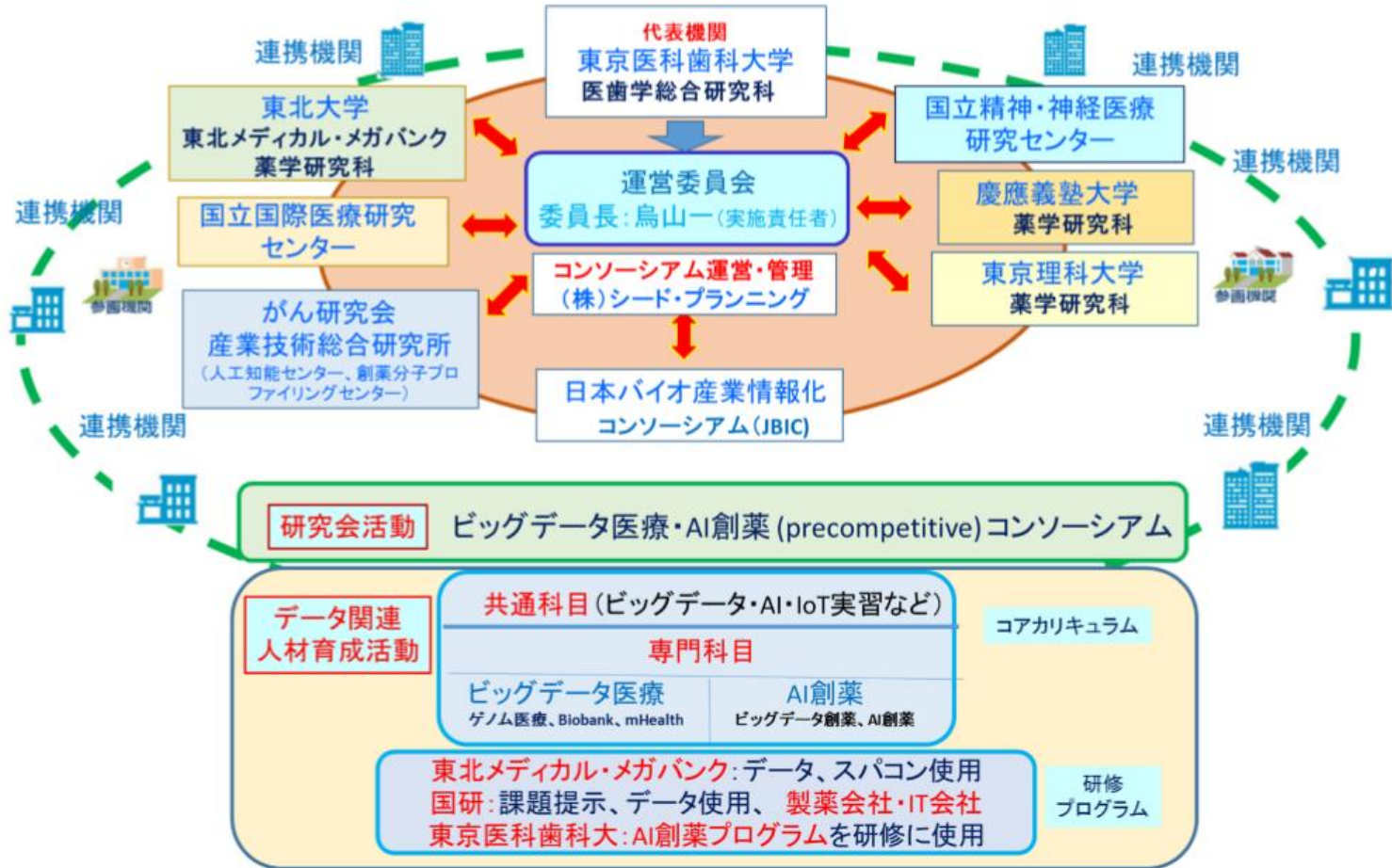
(レパトア・ジェネシス社)

第2世代のゲノム・オミックス医療

- 生涯的全体性においてその個人の疾患可能性の全体性を把握し、個別化予防、個別化治療に取り組む
- ゲノム・オミックス情報と医療・健康
 - **Clinical Sequencing**のインパクト
- **第1世代ゲノム医療**
 - ゲノムの変異・多型性の個別性に基づく
- **第2世代のゲノム医療**
 - 多因子疾患が対象、環境情報との相互作用
 - エピゲノム、メタゲノム・免疫ゲノムなど

疾患メタ・オミックス修飾

ビッグデータ医療・AI創薬コンソーシアム



2018.2.23-25, Harvard/MIT/TMDU - Datathon

ご清聴ありがとうございました



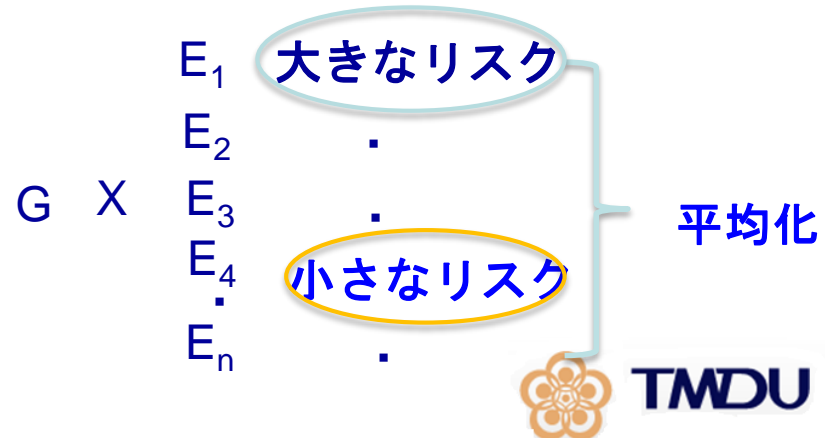
遺伝子素因と環境要因の相互作用

稀少な単一遺伝疾患を除き、大半の疾患は、個人の遺伝的体質と環境（暴露）要因の複雑な相互作用の結果より発症する。

疾患発症の相対リスク=相互作用（ゲノム、環境要因）

- 両者は加算的 ($G \oplus E$) 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

GWASでSNPの相対リスクが低い(1.1~1.3) 理由: **GxE組合せ特異的な効果を環境要因の全てに亘って平均しているからである**



ゲノム医療の第2世代

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

