

第4回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

特別講演

バイオバンクと次世代医療

The development of personalized medicine utilizing biobanks

清元 秀泰

Hideyasu KIYOMOTO

ゲノム医療の発展と個別化医療への期待

病気の本質を明らかにすると期待されたヒトゲノム計画は2001年に終了し、ヒトゲノム配列が明らかとなった。そして、次世代シーケンサー(NGS)の急激な性能の向上もあり、ゲノムと病気の関係が次々と明らかになってきた。現在、わが国を含め世界中で、「ゲノム情報を用いた医療」の実現を目指した大型プロジェクトが行われている。例えば、米国ではオバマ元大統領より、Precision Medicine Initiativeが宣言され、個別化予防や個別化医療への潮流は確実に加速している。現在、その中核研究として「All of us」研究

が米国で開始されている。これは、100万人規模の米国人のコホートを立ち上げ、ゲノム配列、環境、ライフスタイルの関係と疾患の関連性を明らかにすることで、疾患の治療や予防につなげようというものである。本研究に代表されるように、現在、「ヒトのゲノム情報に基づいた予防、医療が次世代の医療となる」と注目され、わが国を含めた世界中でゲノム研究とその応用による個別化医療の開発が進んでいる(図1)。わが国においても2015年2月に、ゲノム医療を「質と信頼性の担保されたゲノム検査結果などをはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効な治療、予防及び発症予測を国民に提供すること」と定義

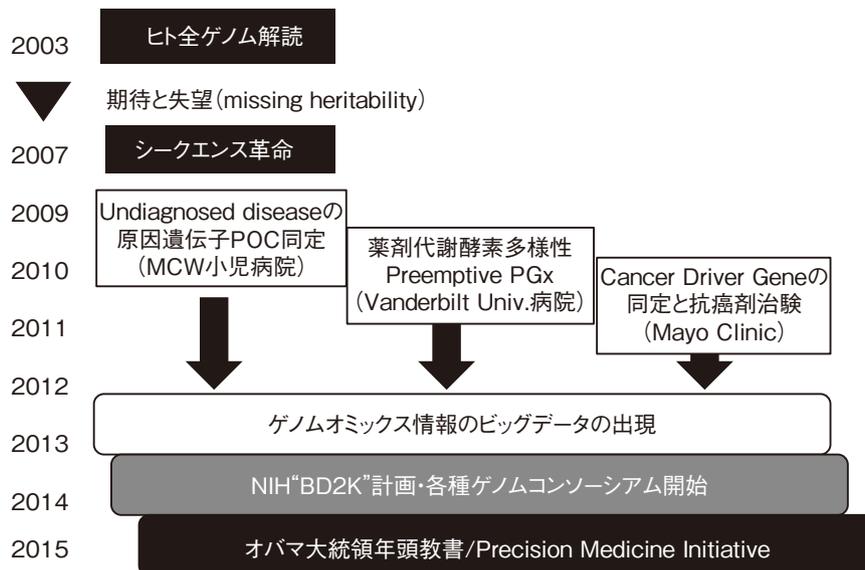


図1 ゲノム医療の発展と Precision Medicine Initiative までの道程

して、その実用化に向けた取り組みが活発化している。

ゲノムを用いた個別化医療とは、個々の体質や疾患感受性をゲノム解析から評価し、治療薬の効果や副作用、病状進行への影響などを事前に査定し、それぞれに最適な治療法を選択する医療である。例えば、糖尿病の患者群で同程度の血糖管理や降圧を行っても、糖尿病性腎臓病への進展期間は個々の症例ごとに異なり、腎機能低下の遅いタイプ (slow decliner) と急速進行で早期に腎不全に至る患者 (rapid decliner) が存在している。この個人間の経過の違いには、少なからず個々のゲノムの差異が影響していると想定される。糖尿病性腎臓病の進展リスクとしては、各民族集団のゲノムワイド関連解析 (GWAS) をメタ解析したトランス・エスニック・メタ解析からは *MYH9* や *APOL1* など他の腎臓病に関連することが知られている既知の遺伝子の一塩基多型 (SNP) が、糖尿病性腎臓病の進展リスクにもなることが報告されている<sup>1)</sup>。また、日本人を含む7万人以上の東アジア人集団を対象とした GWAS から、新たな7個の遺伝子 (*MECOM*, *MHC region*, *UNCX*, *WDR72*, *UMOD*, *MAF*, *GNAS*) が慢性腎臓病リスクを増大させることも報告されている<sup>2)</sup>。そして、腎予後が悪くなる可能性の高い患者のゲノム情報を用いて、疾患の層別化と個別化医療を行うことができれば、予後の向上のみならず、わが国の医療費の適正配分も期待できる。

この個別化医療の実現には、病態進展や治療反応に関する遺伝子を同定し、病態進展予測や治療薬選択のためのゲノム情報やバイオマーカーの確立が必要となる。つまり、各疾患群の患者に対する臨床情報とゲノム情報を統合させたゲノムプラットフォームの構築が必要である。また、当然ながら人種ごとに基本的なゲノム情報は異なるため、わが国におけるゲノム医療実現には日本人独自のゲノムプラットフォームが必要である。現在、その目的でわが国には、東北メディカル・メガバンク事業で解析された健常者全ゲノムデータ (アレル頻度情報) が日本人標準ゲノムとして公開されている。

### バイオバンクの利活用によるゲノム医療の実現

東北大学東北メディカル・メガバンク機構は東日本大震災直後に開始された国内最大の複合バイオバンクである。被災者の健康支援に加えて、長期にわたる健康調査情報とゲノム情報との統合解析によるゲノムコホート研究により、次世代医療の実現を目指して文部科学省直轄事業として2012年度より開始された。さらに2015年度より、文部

科学省から、内閣官房健康医療戦略室管轄の日本医療研究開発機構 (AMED) の所管事業である「疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト」へ移管され、わが国のゲノム医療実現のための基盤整備事業と位置づけられた<sup>3)</sup>。

バイオバンクのリソースは、宮城・岩手県の成人8万人で構成される「地域住民コホート調査」と宮城県の妊婦 (母)、産まれてくる児、兄弟、父、祖父母の三世を対象とした家族7万人に対する「三世代コホート調査」である。両コホート合わせて計15万人規模の前向きコホートと、その生体試料を補完するバイオバンクが構築され、2016年度にその登録が完了した。

コホート参加者には、ベースライン健康調査として、生化学的検査やアンケート調査、さらに希望者にサテライトセンターにおいて詳細な生理学的検査を実施した。健康調査結果は、速やかに参加者や自治体に還元し、被災地の地域住民の健康向上に大きく貢献している。さらに、健康調査や解析の結果得られた試料・情報を統合し、複合バイオバンクとして健康調査・解析情報を統合する統合データベースを開発し、多くの研究者や企業群に公開され、2017年より試料や情報の分譲も可能となった。

ゲノム医療実現推進協議会の中間とりまとめで示されたように、「貯めるだけでなく利用されるバンク」として、複合バイオバンク内の試料・情報が全国の研究者に活用できる体制が望まれていた (図2)<sup>4)</sup>。東北メディカル・メガバンク機構の複合バイオバンクデータの公開は、国内の多くのゲノム研究者や創薬・診断薬開発企業の悲願でもあった。現在、多くのゲノム研究に欠くことのできない SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) のアレル頻度や代謝物量の年齢分布などの統計処理情報が公開されており、診断精度の向上とゲノム変異に基づく疾患群の早期診断実用化の扉を開けることにつながった。

一方、個人ごとの SNP や健康調査情報、また、DNA、血清などの試料については、外部の研究者らで構成される試料・情報分譲審査委員会による審査を経て、分譲を実施している。現在、3,554人分の全ゲノム情報、また1,070人分の全ゲノム解析対象者と2.3万人分の SNP アレイ解析対象者の試料 (DNA、血漿、血清、尿) および情報 (年齢・性別の基本情報、検体検査や調査票情報などを含む健康調査情報、ゲノム情報) を合わせて、分譲している。今後も、ゲノム・オミックス解析やデータクリーニングが終了した情報がそれぞれ紐づけられ、匿名性が担保された状態で順次、公開・分譲が行われる。このようなわが国のバイオバンクの充実により、今後は遺伝子多型と各種疾患の関連性など

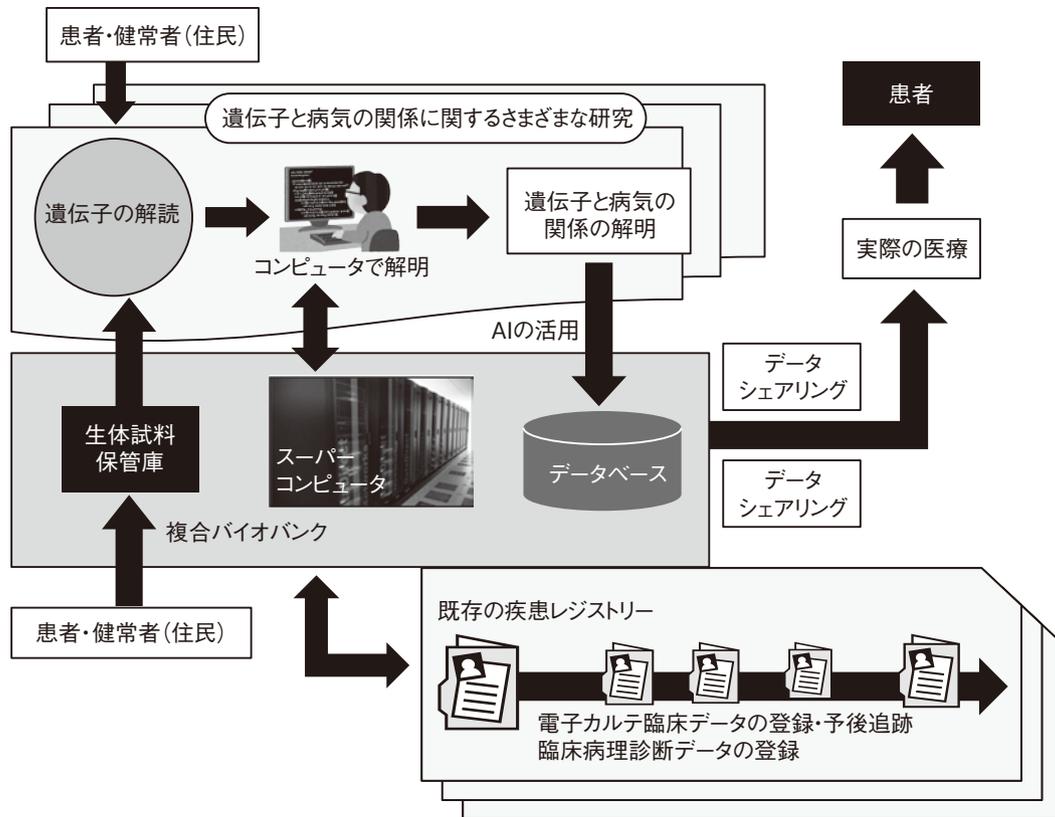


図2 複合バイオバンクを活用したゲノム医療の実現

が明らかになってくると考えられる。

### ゲノム医療を用いた腎疾患克服への期待

現在、ゲノム医療実現のための第一歩を踏み出したばかりの複合バイオバンクではあるが、そう遠くない将来に、得られたゲノム・オミックス情報に基づいた早期診断、個別化予防、個別化治療がヒトの健康寿命延伸に大きく貢献する時代が到来すると考えられる。2018年度のAMEDのゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(先端ゲノム研究開発)に、日本腎臓学会の柏原直樹理事長が中心となって発案された「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」が採択されている。日本腎臓学会が主体となって、これまでの実績のある腎疾患総合レジストリーと国家基盤である複合バイオバンクのデータシェアリングによって、腎疾患が克服されることが国民の大い

なる希望である。

結びに、ゲノム医療を用いた腎疾患に対する個別化医療が、早期に実現できるよう、引き続き学会員の大いなるご協力とご支援をお願いするものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Iyengar SK, et al. Genome-wide association and trans-ethnic meta-analysis for advanced diabetic kidney disease: family investigation of nephropathy and diabetes (FIND). *PLoS Genet* 2015; 11: e1005352.
2. Okada Y, et al. Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. *Nat Genet* 2012; 44: 904-909.
3. 櫻井美佳, 清元秀泰. 東北メディカル・メガバンク計画とゲノム研究の展望. *腎臓内科・泌尿器科* 2017; 5: 87.
4. 東北メディカル・メガバンク計画. バイオバンク試料・情報関連ウェブサイト. <http://www.dist.megabank.tohoku.ac.jp/>