



日本HL7協会 第78回HL7セミナー

# 技術委員会 ゲノムWG活動紹介 クリニカルシーケンスの標準化活動の状況

2021年9月27日

東北大学 高等研究機構 未来型医療創成センター

東北メディカル・メガバンク機構

医療情報ICT部門 ゲノム医療情報学分野

東北大学大学院医学系研究科

東北大学病院個別化医療センター

荻島 創一

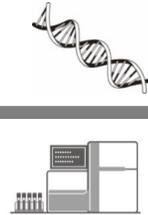
東北メディカル・メガバンク機構  
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



# 個人の体質に基づく個別化医療・個別化予防

## 個別化医療

一人ひとりにあった医療



DNAを  
チェック



正確な診断  
・ 治療法を選択

希少疾患診断  
がんゲノム医療

肺がん：EGFR遺伝子変異の有の場合にはイレッサ®が特効薬になる

風邪薬：一般的なPL顆粒でも、CYP2D6遺伝子が特定のタイプの人、2日間にわたる猛烈な眠気に襲われる

## 個別化予防

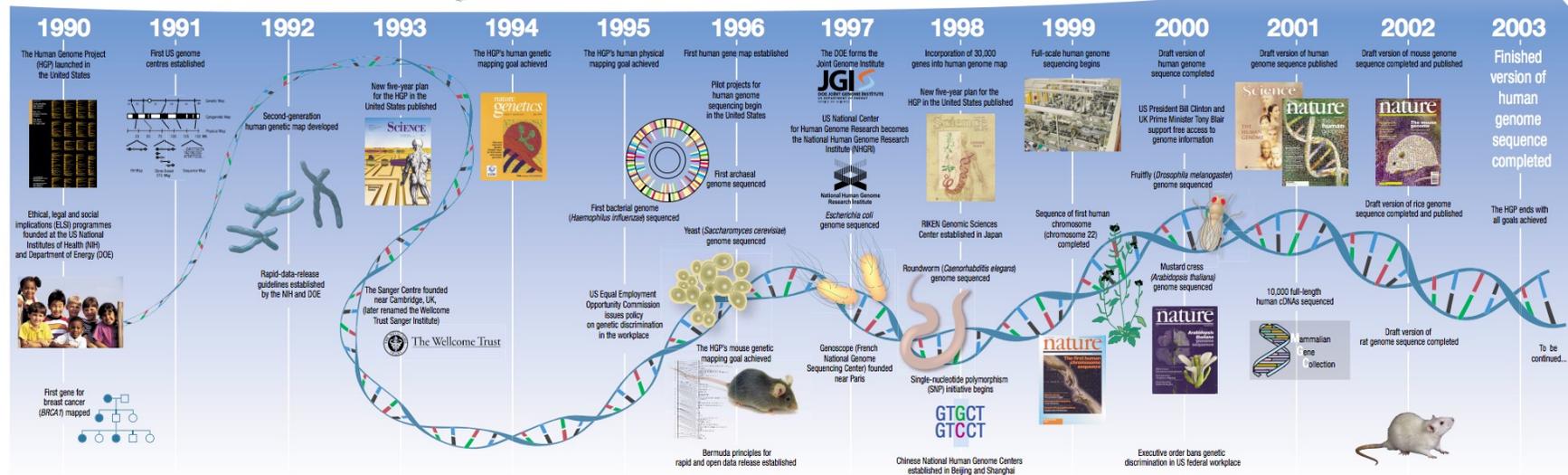
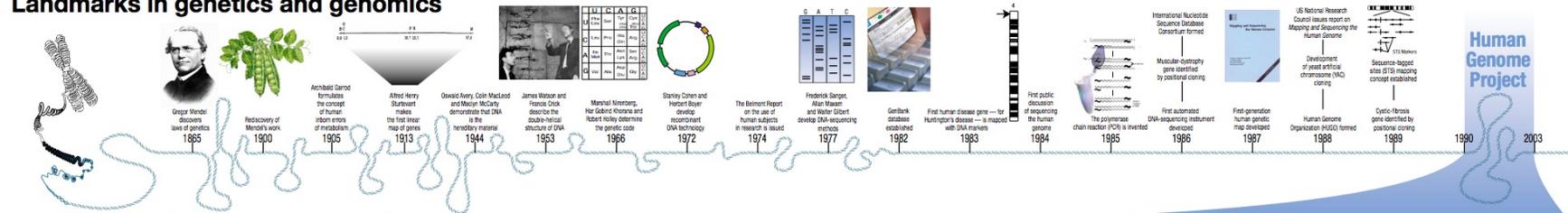
一人ひとりにあった予防



多因子疾患  
リスク予測

BRCA1遺伝子に変異があると、変異の状態に応じて、乳がんや卵巣がんの発症確率が5 - 8割と判明

# Landmarks in genetics and genomics



# ヒトゲノム計画の完了

1999年6月 ヒトゲノム計画 11%が完了

2000年1月 米Celera Genomics社 90%の解読完了を発表

2000年4月 同99%の完了を発表

2000年6月 クリントン大統領 粗配列の解読完了を発表

2001年2月 Nature、Science誌 ヒトゲノム特集号

2003年4月15日 精密配列の解読完了 (DNA構造発見から50年)



# ゲノム情報による健康の改善

“Improving the health of all people”  
「すべての人々の健康の改善」

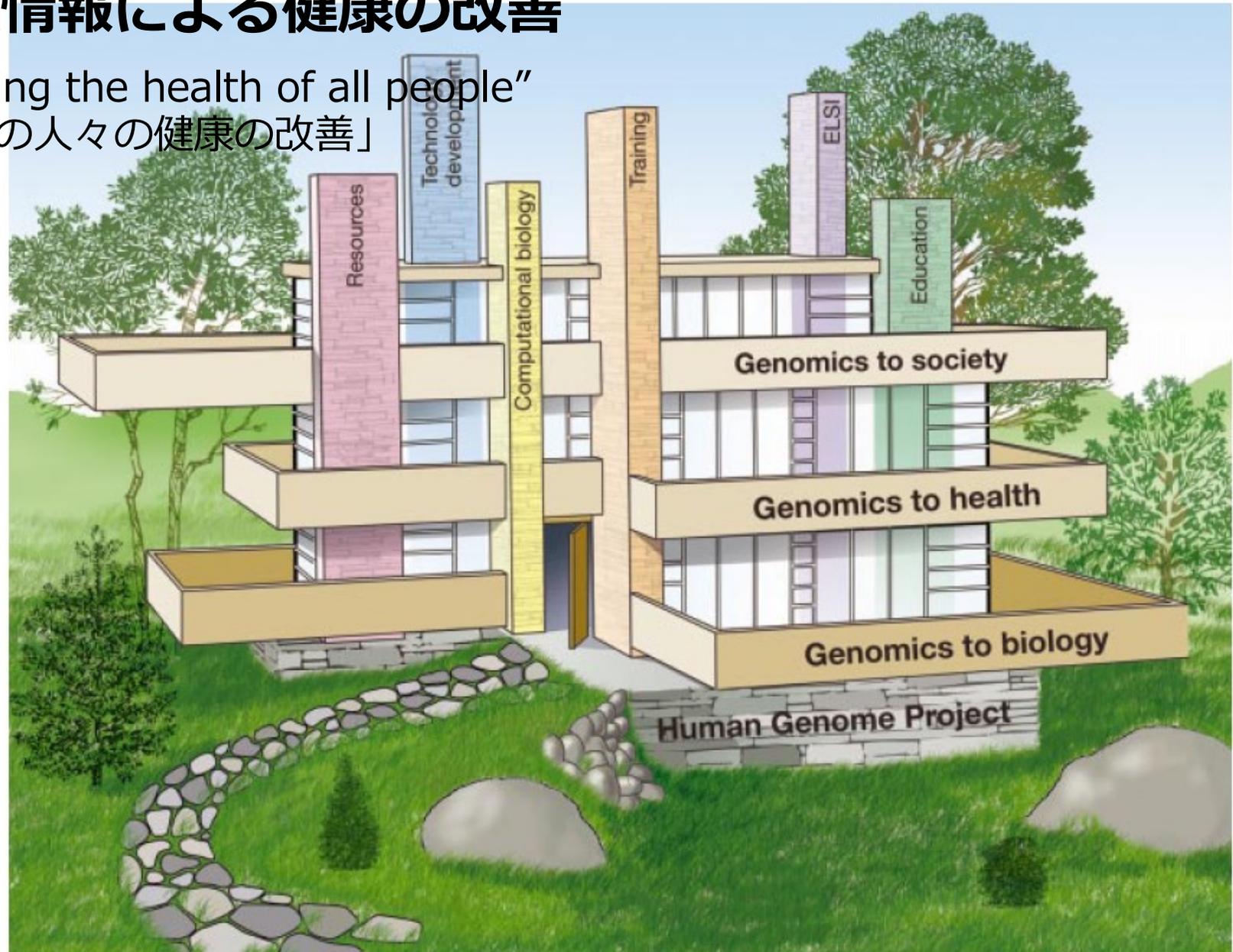


Fig 2 The future of genomics rests on the foundation of the Human Genome Project.

Collins F, et al. A vision for the future of genomics research. Nature 2003;422:835.

# 次世代シーケンス技術の登場とパーソナルゲノム時代

米国立衛生研究所（NIH）が資金援助する「革新的ゲノム配列決定技術」のための2つのプログラムにより、2009年までにヒトゲノム解読1人分で10万ドル、そしてそれを2014年までに1000ドルにすることを目標設定し実現



454 GS FLX Titanium



Genome Analyzer II



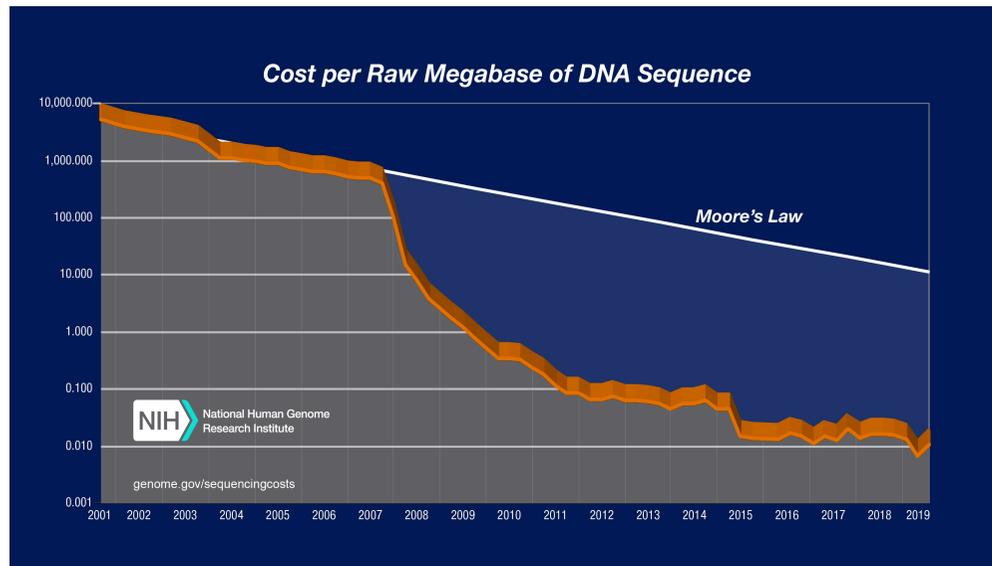
Illumina HiSeq



PacBio



DNBSEQ-T7



## 次世代シーケンス技術の急速な進展と1000\$ゲノム時代の到来

Nanoporeシーケンサによる小型化・コモディティ化

MinION



# Precision Medicine 精密医療

個人毎の遺伝要因・環境要因の違いを考慮した予防・治療

2015年米国一般教書演説  
100万人の疾病に関連する  
遺伝要因・環境要因のコホート調査

# Genomics enters healthcare

ゲノムによる医療が始まる

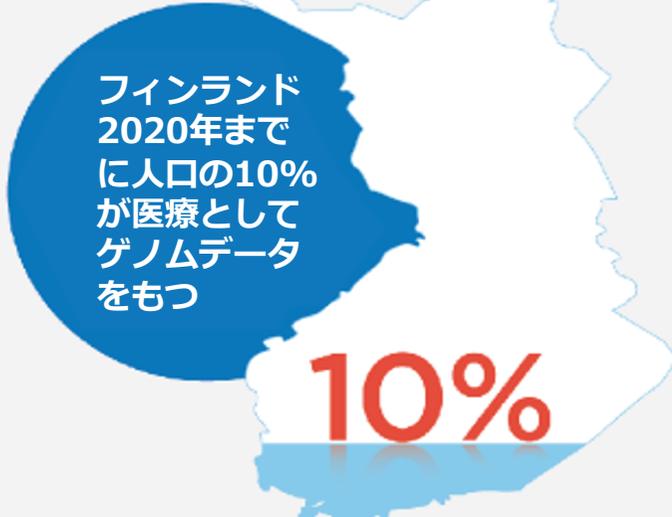
1 MILLION PEOPLE



アメリカ  
NIHが100万人  
をAllofUsの研究  
プログラムに  
リクルート



オーストラリア  
103の研究機関、  
医療機関が連携した  
Australian  
Genomicsの  
プログラムによる  
ゲノム医療の実装



フィンランド  
2020年まで  
に人口の10%  
が医療として  
ゲノムデータ  
をもつ

10%



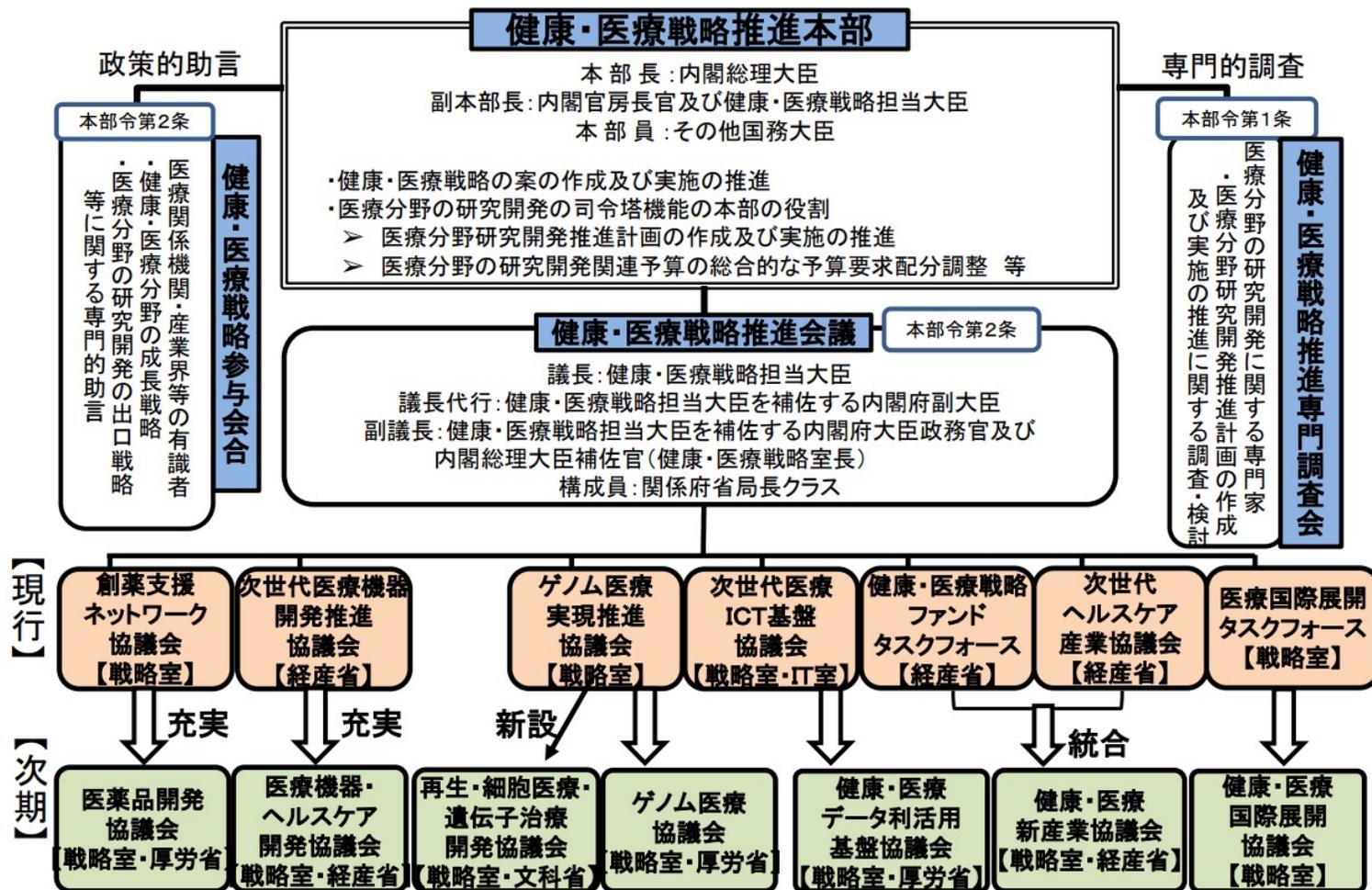
100,000  
PATIENTS

イギリス  
2020年までに  
10万人の患者  
が  
医療として  
ゲノムデータ  
をもつ

# ゲノム医療の実現へ向けたわが国の取り組み

ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ 平成27年7月

ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめに対する最終報告書 令和元年8月1日



## ゲノム医療協議会 発足

# 全ゲノム解析等実行計画

2019年6月

自民民主党データヘルス推進特命委員会提言  
経済財政運営と改革の基本方針2019

ゲノム情報が国内に蓄積する仕組みを整備し、がんの克服を目指した全ゲノム解析等を活用するがんの創薬・個別化医療、全ゲノム解析等による難病の早期診断に向けた研究等を着実に推進するため、10万人の全ゲノム検査を実施し今後100万人の検査を目指す英国等を参考にしつつ、これまでの取組と課題を整理した上で、数値目標や人材育成・体制整備を含めた具体的な実行計画を、2019年中を目途に策定する。また、ゲノム医療の推進に当たっては、国民がゲノム・遺伝子情報により不利益を被ることのない社会を作るため、必要な施策を進める。

2019年10月 8日 第1回難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

2019年10月16日 第1回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会

2019年10月23日 第1回ゲノム医療協議会

## 10万症例の全ゲノム解析へ

2019年12月20日 全ゲノム解析等実行計画（第1版）

2021年 2月16日 第6回難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会

第5回がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会



○**経済財政運営と改革の基本方針2020**（令和2年7月17日閣議決定）

**全ゲノム解析等実行計画を着実に推進**し、治療法のない患者に新たな個別化医療を提供するべく、産官学の関係者が幅広く分析・活用できる体制整備を進める。

○**成長戦略フォローアップ**（令和2年7月17日閣議決定）

・全ゲノム情報等を活用し、引き続きがん・難病等のゲノム医療を推進する。一人ひとりの治療精度を格段に向上させ、治療法のない患者に新たな治療を提供する観点から、昨年12月に策定した**全ゲノム解析等実行計画に基づき、まずは先行解析を進める**。先行解析では、主要なバイオバンクの検体や今後提供される新たな検体を活用し、2023年度までに、がん・難病をあわせて最大約10万症例近くを解析対象として、研究利用が可能なものを精査した上で全ゲノム解析等を実施する。がんについては罹患数の多いがん・難治性がん、希少がん、遺伝性がんを対象に、難病については、単一遺伝子性疾患、多因子性疾患、診断困難な疾患を対象とする。

・先行解析の進捗状況を踏まえて中間的な論点整理を行い、本格解析の方向性や人材育成、体制整備・費用負担の考え方、倫理的・法的・社会的な課題等の課題について洗い出しを行い、スムーズな本格解析を執行できる体制を整えるとともに、全ゲノム解析等により得られた全ゲノム情報と臨床情報とを集積し、産学の関係者が幅広く創薬や治療法の開発等に分析・活用できる体制を整備する。

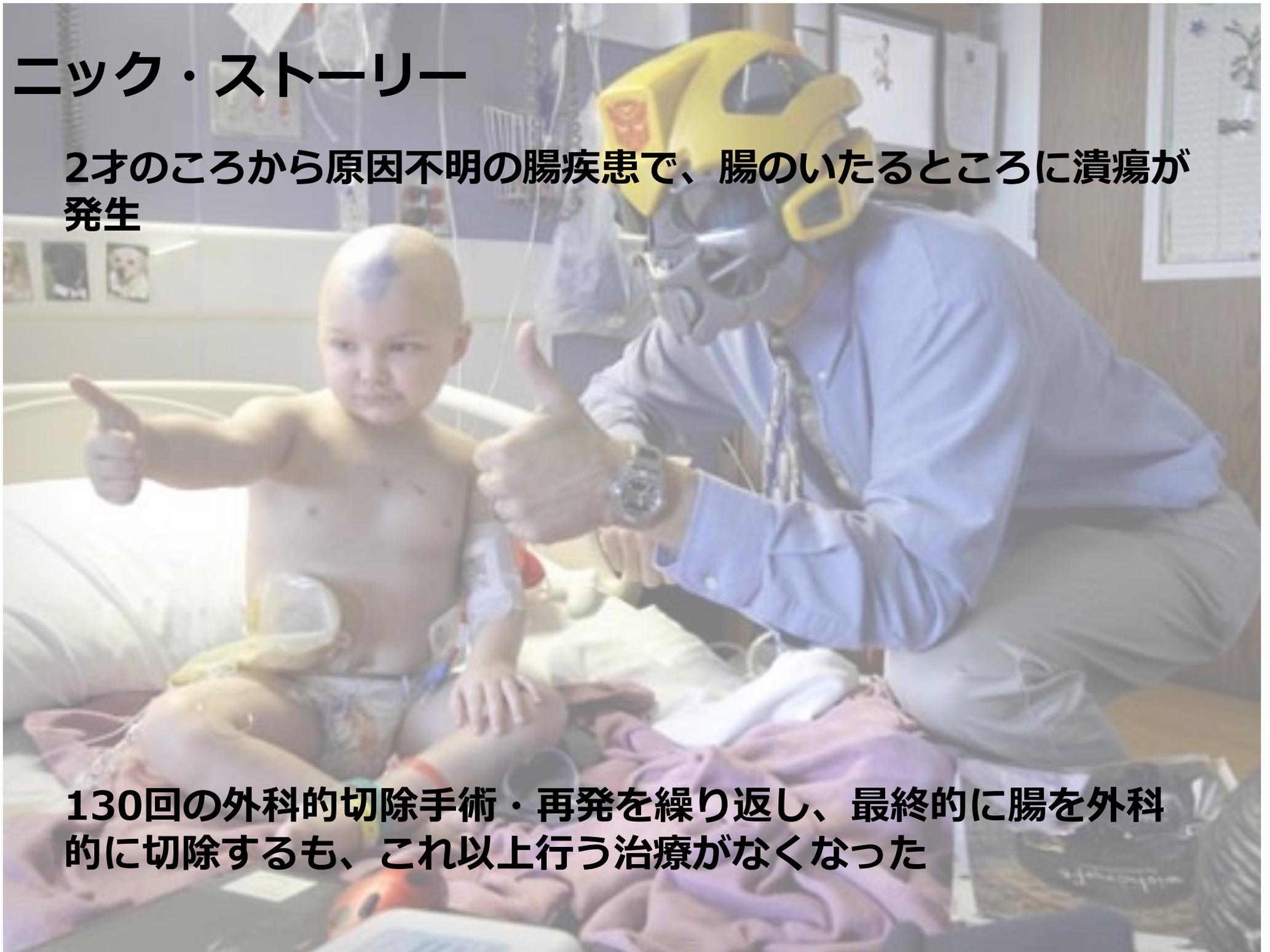
（参考）自民党 データヘルス推進特命委員会 がんゲノム・AI等WG 提言書（抜粋） 令和2年6月30日公表

- ・がんとの戦いに終止符を打ち「がんで死なない日本」を実現すべく、「全ゲノム解析等実行計画」に基づく先行解析を加速させるべき。全ゲノム解析等により得られた成果が、患者の医療に適切に活用される仕組みを構築するべき。
- ・当初から新薬開発への活用も視野にいれたデータの収集、管理・運営、利活用の体制整備等に直ちに着手するべき。本格解析等における費用負担のあり方について、民間資金の活用も含め、早急に検討すべき。
- ・全ゲノム解析や個別化医療の推進に必要な人材の数値目標について年内に整理すべき。

# ニック・ストーリー

2才のころ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

130回の外科的切除手術・再発を繰り返し、最終的に腸を外科的に切除するも、これ以上行なう治療がなくなった



**ゲノムを解析し、免疫系で働く  
アポトーシスの阻害因子である  
XIAP遺伝子に変異を発見**



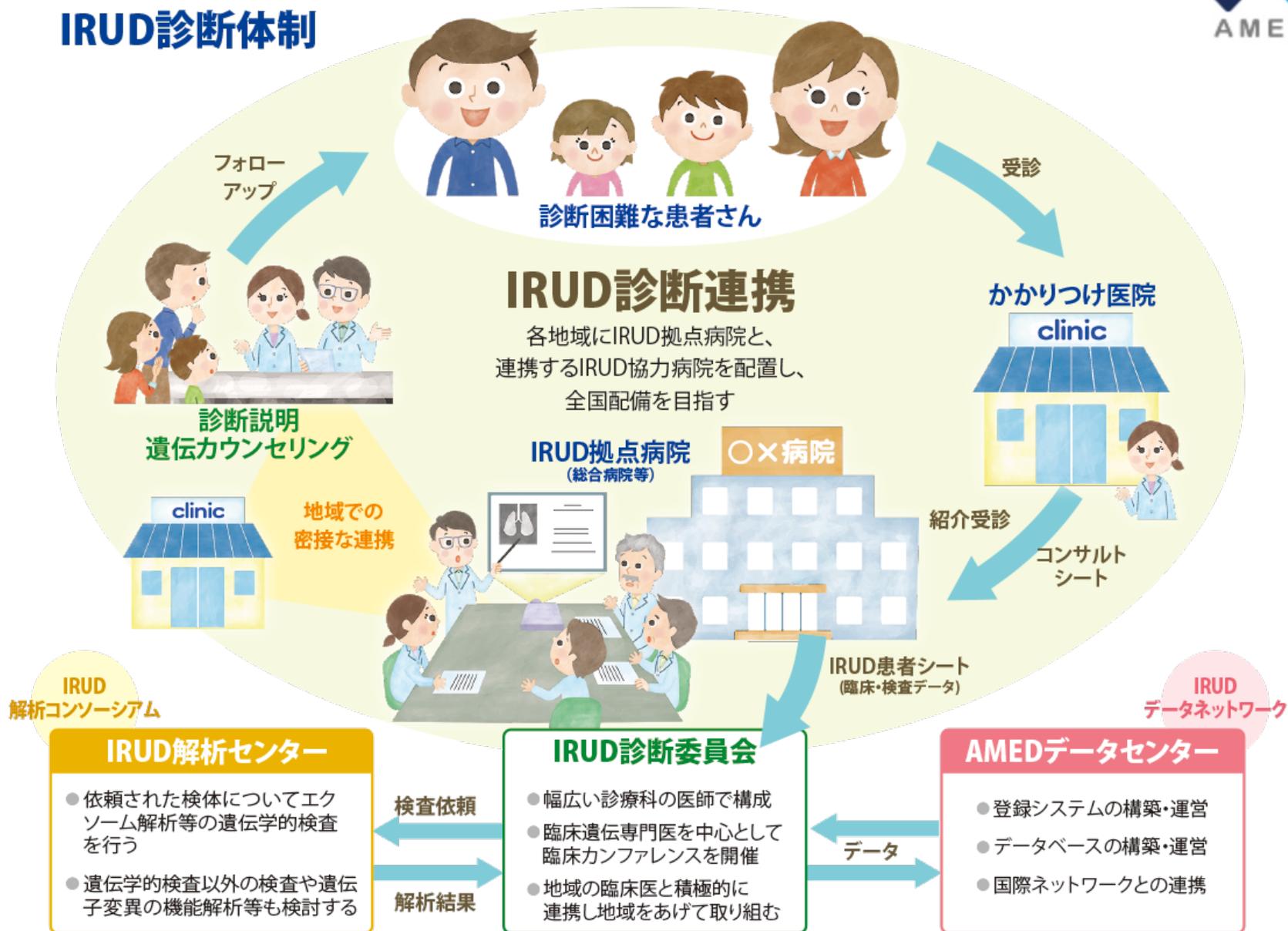
**アポトーシスに過剰反応していたため、免疫系の不全による腸疾患であると診断  
臍帯血による骨髄移植を実施し、1カ月あまりで回復**

**希少・難治性疾患のゲノム医療**

# 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)

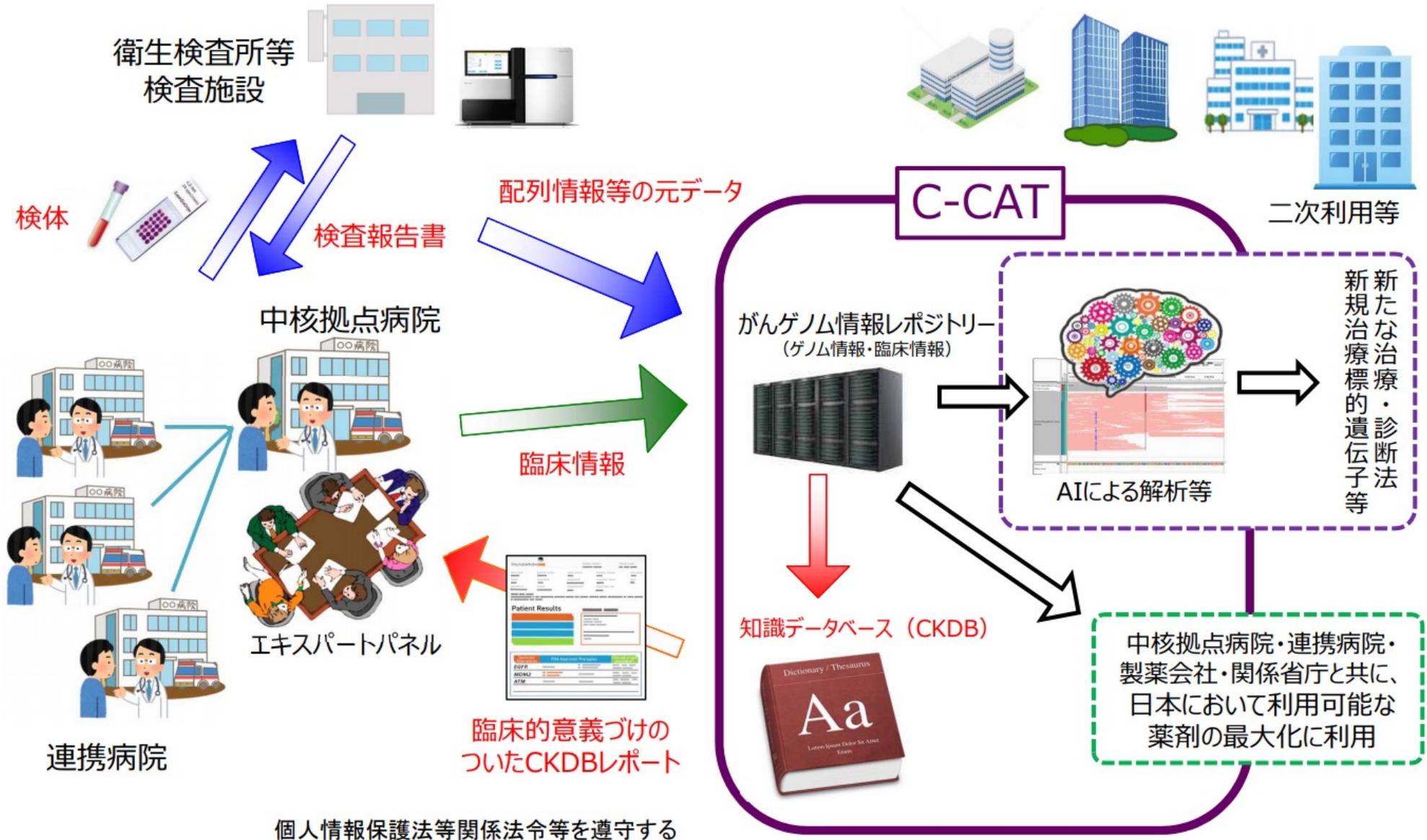


## IRUD診断体制

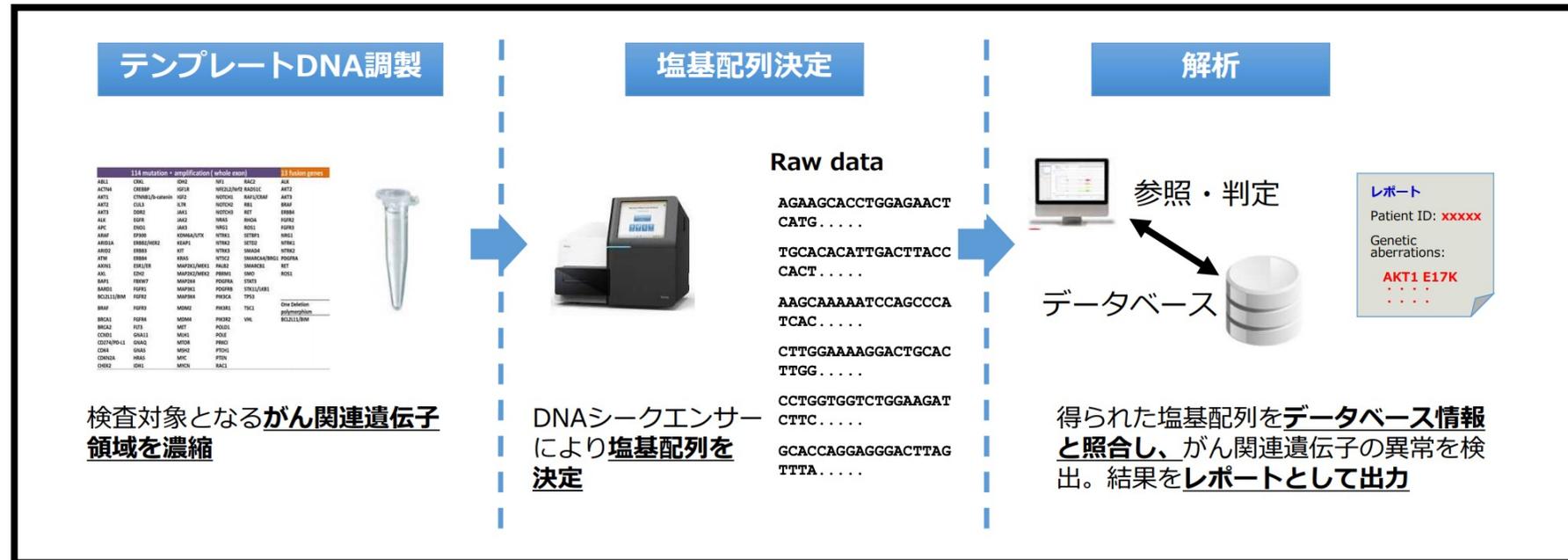


# がんゲノム医療

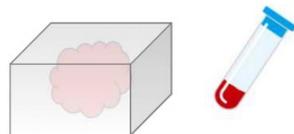
## 保険診療としてのがんゲノム医療 がんゲノム情報管理センターの設置



# がん遺伝子パネル検査の流れ



がん組織（生体試料）



## 期待される効果

検査結果を活用し、**個々の患者**に対する**治療方針決定の補助**

- 治療効果が期待される医薬品の選択
- がん種の診断
- 予後に係る情報の入手 など

<エキスパートパネル>  
専門家によって担当医  
返却レポートを作成

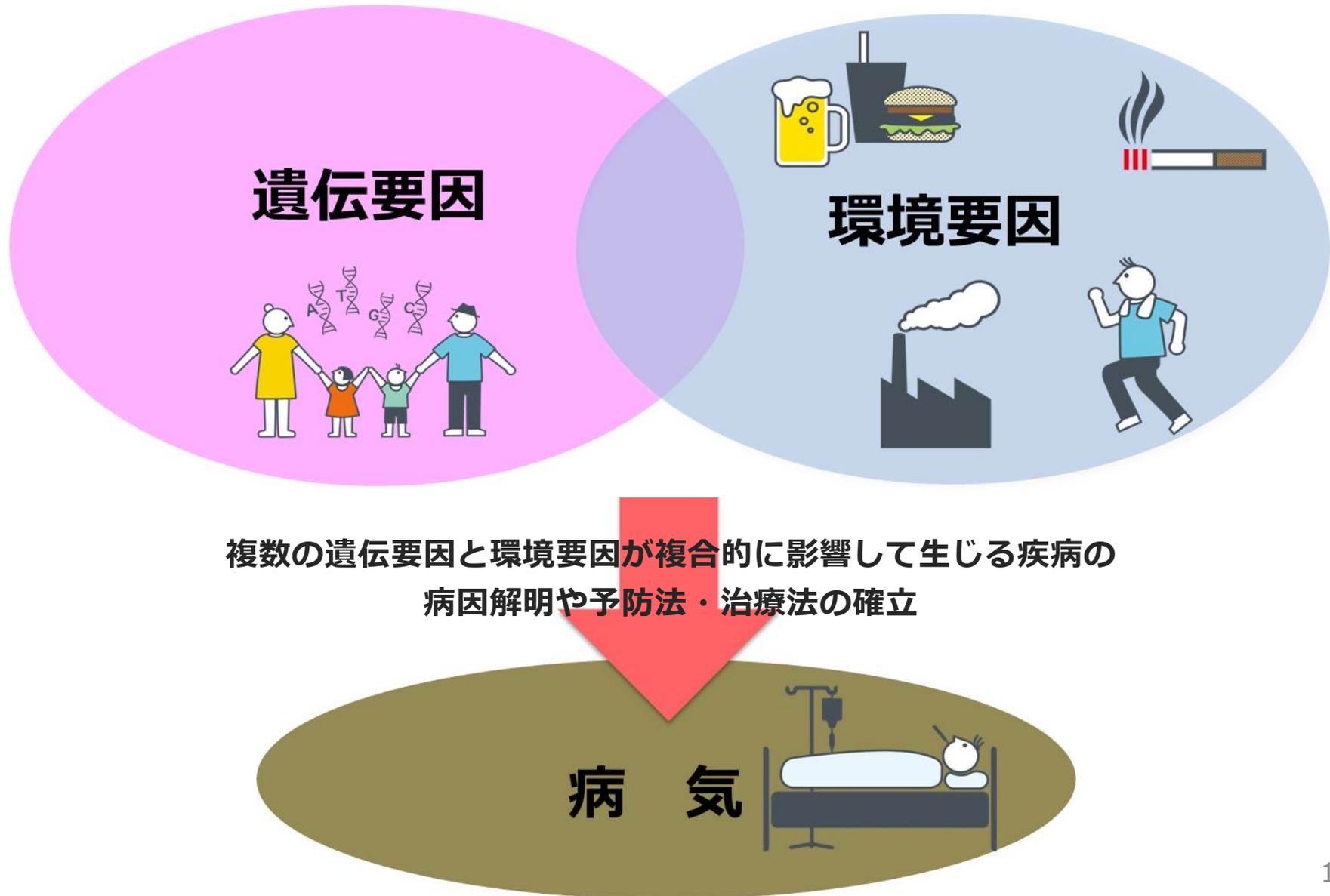
# アンジェリーナ効果

遺伝子検査によりBRCA1遺伝子の  
変異が見つかり  
予防的乳腺切除と卵巣摘出

母親が約10年間におよぶがんの  
闘病生活の末、56歳で亡くなっ  
たことが遺伝子検査を受けた  
きっかけ



# 多因子疾患の個別化予防



# 個別化医療・個別化予防

より健康で豊かな生活を実現し「健康長寿の国」を作る

## 個別化医療

一人ひとりにあった医療

病気発症



DNAをチェック



正確な診断・  
治療法を選択



## 個別化予防

一人ひとりにあった予防

健康な人々



DNAや健康情報チェック



結果を回付



適切な健康管理で予防



# 大規模な前向きゲノムコホートとバイオバンクで挑む 個別化医療・個別化予防

## ゲノムコホート調査は個人に合わせた予防医療確立の鍵である

### 大規模前向きゲノムコホート調査の強み

- 病気になる前のデータがわかる
- 本格的な発症前の微小な兆候を探すことも可能になる
- 病気にならなかった人のデータもわかる
- 症状の進行を追うことができる

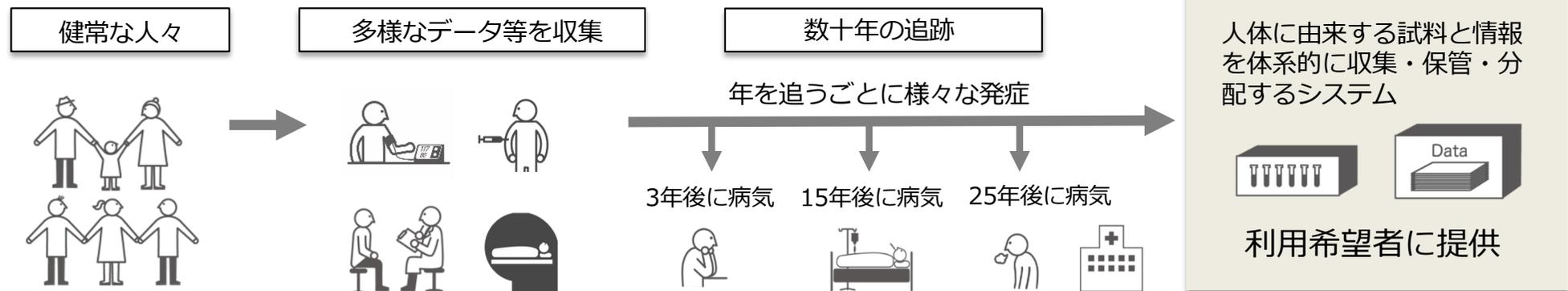


未来型医療のエビデンスとなる  
ビッグデータを収集

\*ヘルステック（健康・医療×IT）にも活用可

\*患者コホートでは、病院に来る前の正確な情報はわからない

### 大規模前向きゲノムコホート調査



# 地域住民コホート・三世代コホート

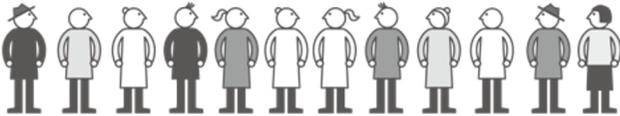
2種類のコホートを活用することにより大きな成果を目指す

### 地域住民コホート

沿岸部を中心に **8万人以上**の成人

宮城登録者	52,232名
岩手登録者	31,861名
総計	84,093名

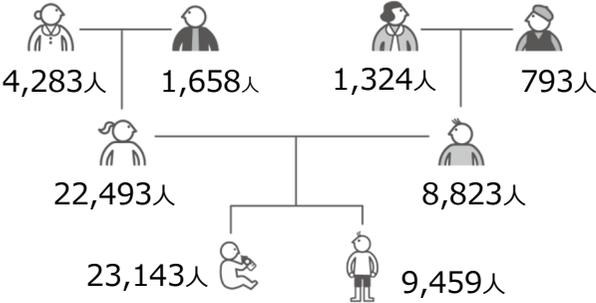
2016年3月末で新規リクルート完了  
**目標達成**



### 三世代コホート

産院等で妊婦さんを中心に、子世代、親世代  
祖父母世代の三世代、**7万人規模**

登録者 **73,529名\*** (2019年8月31日現在)



\*曾祖父母78人と拡大家族1,475人を含む

総計15万人以上のリクルート達成

15万人超の参加者に順次、再来所依頼を開始

# コホート調査の対象疾患

- 説明同意文書では5大疾病として**悪性新生物、心臓病、脳血管疾患、糖尿病、認知症・精神疾患**を例として挙げ、体質（遺伝子）と生活習慣の組み合わせがどのように病気と関連しているかを明らかにする研究である旨を記載
- 特に、被災地住民の間で既に患者数の増加や病状の悪化が確認されている下記の疾患を**優先的な解析対象疾患**とする



## 成人

がん、心血管障害、糖尿病、精神神経疾患（PTSD、うつ病）、認知症、呼吸器疾患（COPD）、妊娠高血圧症



## 小児

アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、喘息）、自閉症スペクトラム、低出生体重児

# コホート調査の健康調査項目

**採血：**  
協力者全員より34mlの採血

## 検査項目

採 血 検 査	末梢血一般
	血液像
	血糖
	HbA1c
	GOT
	GPT
	γGTP
	総コレステロール
	HDLコレステロール
	中性脂肪
	尿素窒素
	Cr (eGFRとして回付)
	尿酸
	血清ペプシノゲン
	ヘリコバクターピロリ
	グリコアルブミン
	特異的IgE (5項目)
	総IgE
	シスタチンC

他に、尿・歯垢、唾液、  
母乳なども採取

## 調査票による生活習慣等の把握

- 標準的な調査項目（運動、飲酒、喫煙、食事、診療情報、人間関係、女性の健康に関する項目、住所氏名等）
- 震災関連項目（抑うつ、被災状況、ストレス）
- ゲノム関連項目（体質、出生地等）

参加者の健康づくりに役立つことが明らかになっている項目について、検査結果を回付中

## 地域支援センターにおける詳細検査

特に、身体年齢を調べる検査を実施（希望者のみ）

眼科的検査（眼底・眼軸長・眼圧・網膜断層写真）、**MRI検査**、  
聴力検査、呼吸機能検査、家庭血圧、口腔内診察、頸動脈エコー検査  
体組成計、踵骨骨密度、脚伸展力検査、タブレットアンケート調査 など



## 追跡調査\*

### 3) 公的データ・発症登録

### 4) 対面型調査（詳細二次/三次調査）

- 地域支援センターに来所いただき、生理機能検査、バイオバンク用の試料取得（採血）等を行う
- 企業等の協力を得てアドオン（追加）コホート調査を実施する

\*以上の追跡調査については参加者からの同意を得ており、2017年度より本格的に実施している

# ライフコースデータの収集

ライフコースデータのリンケージにより詳細な縦断的解析が可能に

