

わが国の保健医療システムにおけるゲノム医療の展望 —国立高度専門医療研究センターの取り組みと提言—

加藤規弘 鶏内雅司¹⁾ 河野隆志²⁾ 後藤雄一³⁾ 斎藤美紀子⁴⁾ 宍戸稔聡⁵⁾
下川昌文⁶⁾ 高岡志帆⁷⁾ 新飯田俊平⁸⁾ 堀裕行⁹⁾ 松原洋一¹⁰⁾
国立高度専門医療研究センター・メディカルゲノムセンター検討会ワーキンググループ

IRYO Vol. 69 No. 8/9 (375-382) 2015

要旨

ゲノム医療とは「ゲノム情報を網羅的に調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に病気の診断・治療などを行う」ことを意味し、臨床的インパクトのみならず、学術的・経済的インパクトも大きな分野である。ゲノム検査を軸とするゲノム医療は、探索した結果を、その時々、研究の進捗状況・成果に照らして診療に活用するという、従来の遺伝子検査とはまったく異なる概念に立脚するため、医学研究と臨床活用との厳密な区別が難しくなりつつある。1990年から2003年までのヒトゲノム計画を基盤として、ヒトゲノム科学研究は、次世代シーケンサー（next-generation sequencer：NGS）（→383pを参照）の開発・改良を駆動力としつつ、目覚ましいスピードで進展している。NGS技術を先導する米国では、難病などの希少遺伝性疾患の遺伝子診断、がんの分子標的薬に対するコンパニオン診断薬の開発などの分野でゲノム医療の臨床活用がすでに始まっている。一方、わが国では、6つの国立高度専門医療研究センター（NC）が、2011年から共同でナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク（National Center Biobank Network：NCBN）を構築し、新たにメディカルゲノムセンター（Medical Genome Center：MGC）の整備を進めており、大学、関連学会等でも、きたるべきゲノム医療の準備に着手している。今後数年の間には、ゲノム医療の対象疾患・病態等は順次拡大し、より早期の医療介入、予防・先制医療に軸足が移っていくものと推測される。ゲノム情報を医療/ヘルスケアに導入する際には、その機微情報という性質、偶発的所見への対処（遺伝カウンセリングを含む）、莫大かつ高い精度が求められる全ゲノムシーケンスデータの情報処理・品質管理、そして

国立国際医療研究センター 研究所, 1)国立長寿医療研究センター 研究医療課, 2)国立がん研究センター 研究所, 3)国立精神神経医療研究センター 神経研究所, 4)国立精神神経医療研究センター 企画医療研究課, 5)国立循環器病研究センター 研究所, 6)国立がん研究センター 研究支援センター研究管理部, 7)国立国際医療研究センター 研究医療課, 8)国立長寿医療研究センター 研究所, 9)国立成育医療研究センター 研究医療課, 10)国立成育医療研究センター 研究所 †医師

著者連絡先：加藤規弘 国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

（平成27年3月20日受付，平成27年5月8日受理）

e-mail：nokato@ri.ncgm.go.jp

Perspective of Genomic Medicine in the Japanese Healthcare System: Activities of and Propositions from the National Research Centers for Advanced and Specialized Medical Care in Japan

Norihiro Kato, Masashi Kaichi¹⁾, Takashi Kohno²⁾, Yuichi Goto³⁾, Mikiko Saito⁴⁾, Toshiaki Shishido⁵⁾, Masafumi Shimokawa⁶⁾, Shiho Takaoka⁷⁾, Shunpei Niida⁸⁾, Hiroyuki Hori⁹⁾, Yoichi Matsubara¹⁰⁾; on behalf of the Working Group to discuss what a Medical Genome Center should be in the National Centers, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, 1) Division of Medical Research Management, National Center for Geriatrics and Gerontology, 2) National Cancer Center Research Institute, 3) National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4) Division of Policy Planning for Medicine and Research, National Center of Neurology and Psychiatry, 5) Department of Research Promotion, Research Institute, National Cerebral and Cardiovascular Center, 6) Research Administration Division, National Cancer Center, 7) Division of Medical Research Management, National Center for Global Health and Medicine, 8) National Center for Geriatrics and Gerontology Research Institute, 9) Division of Research and Medical Administration, National Center for Child Health and Development, 10) National Center for Child Health and Development Research Institute

(Received Mar. 20, 2015, Accepted May. 8, 2015)

Key Words: genomic medicine, proactive medicine, incidental findings, whole genome sequencing

臨床的および遺伝医学的観点からみた有用性の解釈、わかりやすく誤解のない形での患者・被験者への説明方法、など検討すべき課題は多い。本稿では、わが国の保健医療システムにおけるゲノム医療の展望、そのなかでの、6つのNCの取り組むMGC機能について概説した。

キーワード ゲノム医療、先制医療、偶発的所見、全ゲノムシーケンス

はじめに

ゲノム医療とは、「ゲノム情報を網羅的に調べて、その結果をもとに、より効率的・効果的に病気の診断・治療などを行う」ことを意味する。診療・研究の観点からすると、遺伝子検査 (genetic testing) が、通常、タンパクコード遺伝子で既知の機能を持つ、特定の DNA 断片を調べることを指すのに対し、ゲノム検査 (genomic testing) は、先行する知識に頼らず、ゲノム情報-遺伝的な情報全体-を対象にして、注目する疾患に関わるバリエーション (群) を網羅的に探索するものである。このゲノム検査を軸とするゲノム医療は、探索した結果を、その時その時の、研究の進捗状況・成果に照らして診療に活用するという、従来の遺伝子検査とはまったく異なる概念に立脚するため、医学研究と臨床活用との厳密な区別が難しくなりつつある。それにともない、患者・被験者のゲノム情報を取り扱ううえでの、アクセス権とプライバシー権の問題が生じてきている。

ゲノム科学研究分野の国際的動向

1990年から2003年までのヒトゲノム計画を基盤としてヒトゲノム科学研究 (以下、ゲノム研究) は目覚ましいスピードで進展しており、次世代シーケンサー (next-generation sequencer: NGS) の開発・改良がその駆動力となっていることはいうまでもない。

ゲノム医療は、臨床的インパクトのみならず、ゲノム研究における学術的・経済的インパクトも大きな分野であり、新たなパラダイムとして、大きく4つの課題-①機器・ツールの開発、② bioinformatics 研究者などの人材育成、③生体試料の収集 (バイオバンク) と-omics 等の基盤データの整備、④社会還元システムの整備-を提示している。これらの課題は、ゲノム研究の進展段階に応じて、各々注目される時期がやや異なっている。データ処理技術とシーケンシングの精度向上・低コスト化が不十分な

段階においては、microarray 技術が国際 HapMap 計画などに大いに貢献した。その後、NGS の開発・改良が進み、1000人ゲノム計画が実施されて、ビッグデータ産出の傾向が一気に進んだ。30億塩基対の配列情報だけでもギガバイト単位の莫大なデータ容量となるため、その処理技術の開発 (解析の高速化、データ圧縮技術・暗号化技術の向上など) は新たな産業分野として注目されている。

米国・英国でのゲノム医療実現化への取り組み例

米国は、2020年頃までには個別化医療への取り組みが一層活発化するものと予測している¹⁾。National Institute of Health (NIH) の Genomic Medicine Program や Precision Medicine Initiative は、こうした展望に基づき推進されており、今から5年後の2020年がマイルストーンと考えられている²⁾。Genomic Medicine Program の柱は6つ (がんゲノム、ファーマコゲノミクス、Test Drive Program、新生児ゲノム、臨床ゲノム情報システム、超希少遺伝性疾患診断) であり、疾患としては、とくに“がん”と“希少遺伝性疾患”が取り上げられている。これらの疾患は、社会的なインパクトが大きいこととともに、現状の医療に限界があり、それを打開する方策としてゲノム医療が期待されていることを意味している。こうしたゲノム医療の実現化に向けて、米国では、NIH 研究費に支援された“Test Drive (試運転) Program”が2011年より進行中である。また、2008年から NIH Clinical Center で開始されていた“Undiagnosed Diseases (未診断疾患) Program”³⁾が、2012年以後は大学医療機関等に拡張されるとともに、民間企業である米国イルミナ社が、2013年10月より、医家向けに TruGenome 未診断疾患検査のサービスを開始した。さらに2015年1月に、100万人のボランティア・コホート整備計画を含む“Precision Medicine Initiative”⁴⁾が提唱された。

米国と並び、ゲノム医療に精力的・戦略的に取り

組んでいるのは英国である。英国は、2010年に“Stratified Medicine (層別化医療：基本的概念は個別化医療とほぼ同じ)”計画を立ち上げ、そのうえで、さらに全ゲノムシーケンシング (whole genome sequencing: WGS) を導入すべく2013年に100K Genomes Project (10万人ゲノム計画: <http://www.genomicsengland.co.uk/>) を立ち上げた。100K Genomes Project は、がん(腫瘍組織の解析も含む)、希少疾患、感染症 (HIV, 結核, C型肝炎など) の3つを主軸疾患と位置付けて、計10万人分のヒトゲノムをシーケンシングしようという計画である。目標は、医療・製薬、その他の関連企業と連携して、personalized care を医療/ヘルスケア・システムの本流に導入することであり、健康保険制度等の違いはあるにせよ、米国やわが国が目指すものとはほぼ同様である。英国では、まず一般住民50万人を対象としたUK バイオバンクを2006年に立ち上げ、血液、尿、唾液などの生体試料と医療・健康情報の収集、および長期的な追跡調査を開始した。その後、Stratified Medicine 計画 (2010年)、100K Genomes Project (2013年) へと進んできている。このように、バイオバンクから個別化医療、とくにWGSの活用へという大きな流れは、ゲノム医療実現化に向けた国際的動向を象徴するものである。

わが国でのゲノム医療実現化への動き

わが国では、平成23年度 (2011年) から、6つの国立高度専門医療研究センター (National Center: NC) が共同でナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク (National Center Biobank Network: NCBN) を組織し、ゲノム・再生医療技術の開発、創薬を推進するための研究基盤の整備を進めている。バイオバンクは、血液、組織などの生体試料と付随する医療・健康情報を系統的に収集・保管し、研究者に効率よく提供していくシステムであるが、基盤研究から橋渡し研究 (トランスレーショナル・リサーチ) まで幅広く活用され得るものである。このなかで、ゲノム情報を、疾患の診断精度の向上や適切な治療選択に活用することにより、患者への研究成果の還元、臨床応用を進めようとするのが、本稿で紹介するメディカルゲノムセンター (Medical Genome Center: MGC) である。バイオバンクとMGCに共通する課題は安全な生体試料データと診療情報の連結であり、とくに生体試料データにWGS

情報を含む場合、ICT (情報通信技術) インフラの整備、倫理的配慮などにおいて特別な対応・取り組みが必要となる。

大学、関連学会等でも、きたるべきゲノム医療の準備に着手している。いくつかの大学では、NCと同様、疾患に注目したバイオバンクの整備が進められるとともに、ゲノム医療、ゲノム医科学などの名称を冠した部署が設置されている。NCBN以外に、「オーダーメイド医療の実現プログラム/バイオバンクジャパン」や東北メディカル・メガバンクなどの大規模バイオバンク事業も推進されている。また日本人類遺伝学会などでは、ゲノム医療に関わる人材の育成・養成が推進され、臨床検査施設などでは、徐々にではあるが、遺伝子関連検査としての品質管理、倫理的対応の検討も進められつつある。

NCの取り組み

MGCが患者に還元しようとする、“Clinical Diagnostic Sequencing”と呼ばれる臨床的および遺伝学的に有用なゲノム情報 (疾患の原因遺伝子変異など) には、相当に高い精度が求められる⁵⁾。今後数年の間に、ゲノム医療の対象となる疾患・病態等は順次拡大し、より早期の医療介入、予防・先制医療に軸足が移っていくと推測される。その際の個別化医療とは、臨床情報に、遺伝情報 (DNAベース)、ゲノム情報 (全ゲノムないしその産物)、環境情報を組み合わせることによって実施可能なものである。以下、MGCの設置・整備を行ううえでの要検討課題と、MGCのあり方を述べる。

1. ゲノム医療の対象疾患・病態

近年、ゲノムレベルで疾患の発症機序の解析が進むにつれて、“自己”の定義は拡大してきた。ゲノム解析の対象となる“自己”の範囲は、親から受け継いだ生殖細胞系列のみならず、腫瘍組織の (突然変異を生じた) 体細胞系列、感染症の病原体 (細菌・ウイルスなど)、そして人の体内で共棲する微生物 (マイクロバイーム: 腸内細菌叢など) にまで広がってきた⁶⁾。これに対応して、希少遺伝性疾患の臨床診断とともに、腫瘍組織の分子特性に基づくがんの治療法選択、および感染症アウトブレイクにおける即時の追跡などもゲノム医療の対象として注目を集めている。ゲノム医療の対象疾患・病態と概要を表1に示す。

表1 ゲノム医療の対象疾患・病態と概要

疾患・病態名	概要
希少遺伝性疾患	希少遺伝性疾患は7,000種類程度存在すると推定されており、そのうち半分近くの責任（原因）遺伝子がこれまでに報告されている。一見、臨床的表現型が異なっても、ゲノム情報を詳細に検討した結果、既知の疾患原因遺伝子の変異によることが判明するケースも相当あり、ゲノム医療は、希少遺伝性疾患の「再編成・再分類」をもたらすものと期待されている。
がん（悪性腫瘍）	腫瘍等で特有あるいは過剰に発現している特定の標的分子を狙い撃ちし、その機能を抑える薬剤（分子標的薬）による治療が、近年、がん治療では主流となっている。同薬剤は、標的分子の変異を有する患者のみに有効なため、腫瘍組織の病理診断が求められるが、それに頼るだけでなく、当該分子の発現や変異の有無を低侵襲に調べるためのコンパニオン診断薬の開発も進められている。
感染症	感染症を引き起こす病原体と宿主側の変異の双方がゲノム医療の対象となる。病原体のゲノム解析は、すでに、院内感染対策における感染経路の同定や、薬剤耐性菌出現時の原因変異の決定などで臨床応用されており、また、未知病原体の特定やアウトブレイクの制圧においても強力な手段となる。一方、宿主側のゲノム解析は、主に感染抵抗性や抗病原体薬の感受性・副作用（ファーマコゲノミクス）の観点から行われる。
多因子疾患	がん、心血管病とその危険因子である糖尿病、認知症、アレルギー疾患などの、頻度の高い複雑な疾患は多因子疾患であり、一部を除いて、DNAバリエーションのみでその発症リスクを評価することは困難である。少なくともその一部は、低頻度で遺伝的効果の強いバリエーションによるものであることが判明しつつある。国民全体への影響力という観点から、ゲノム情報も組み入れた、多因子疾患に関する効果的な予防・先制医療の開発、その臨床応用に向けた取り組みは重要である。
ファーマコゲノミクス：PGx （薬理ゲノム学）	個々人に適した薬物投与量の決定と重篤な副作用回避のために遺伝的情報（必ずしもDNAバリエーションに限定しない）を活用しようという動きはすでに始まっており、たとえば米国FDA承認薬のうち、該当するもののラベルには、PGxバイオマーカーが記載されている。
新生児スクリーニング・ 出生前診断	新生児のヘルスケアにおける、現状のタンデムマス・スクリーニングに代わる手法としての、全ゲノムシーケンスの有用性評価が米国で精力的に進められている。また、母体血中に循環している、微量の胎児DNAを同定する方法による、ダウン症（21番トリソミー）などのスクリーニング検査（新たな出生前診断）が2013年よりわが国でも開始された。
その他	ヒトの体（皮膚、粘膜、消化器）に共棲する微生物（マイクロバイーム）は、がん、心臓病、肥満、自己免疫疾患などに関わることが報告され、近年注目されている。マイクロバイームが持つ遺伝子を片端からすべて調べあげるメタゲノム解析により、腸内細菌叢の調整に重点を置いた診断法や治療薬の開発が進められている。

6つのNCは、多岐にわたるゲノム医療の対象疾患・病態（表1）の主要なものを網羅しており、また、市中病院と同様な総合診療の機能を持つ医療機関も含まれているため、6NCが共同し、大学、さまざまな医療機関、企業等と連携することによって、国全体に展開可能な、ゲノム医療のモデル・システムの開発に貢献できる。

2. ゲノム医療実現化に向けた研究

これまでの医療技術と、新たなゲノム医療との大

きな違いの一つは、研究 (research) と医療 (clinical practice) の区別が難しくなっている点だと思われる²⁷⁾。従来は大まかに15年もの長い歳月を要していた、科学的発見から臨床応用までの過程とは全く異なる“学習する保健医療システム (learning health system)”の整備の必要性が、ゲノム医療実現化において提唱されている⁸⁾⁹⁾。この learning health system は、医療技術等の品質、安全性、費用対効果を持続的に改良すべく、匿名化された患者情報・電子カルテの大規模データベースからビッグデータ解析

表2 ゲノム医療の実践に係る課題と概要

課題名	概要
ゲノム情報のプライバシー保護	倫理指針上は、匿名化され他の情報と照合しても容易に個人を特定できない状況であれば（すなわち連結不可能匿名化されていれば）、ゲノム情報は個人情報とみなされないものの、特殊な機微情報として安全管理措置など必要な措置を講ずることが求められる。ゲノム情報は、疾患形質情報や血縁情報などと統計的な依存性を持つため、属性推定（最終的には個人の特定・識別）のリスクが存在している。
全ゲノムシーケンシング（WGS）による遺伝子変異分析の技術的課題	WGSはまだ発展段階にあるため、データの正確性、ゲノム情報の網羅性（coverage）などは十分でない。そして技術的偽陽性のなかには、臨床的見地から重大な過誤（誤った解釈）をもたらすものも含まれ得るため、追加の clinical diagnostic sequencing が必要となる。
遺伝子関連検査としての品質管理・品質保証	現状の次世代シーケンサーの精度は、医療サービスという観点からすると十分とはいえず、臨床検査としての品質管理・品質保証が必要とされる。米国ではその標準化（CLIA 認定など）が進められているが、わが国では、相当する臨床検査精度の管理基準はいまだ設けられていない。
倫理的課題	ゲノム医療の実践に向けて、偶発的所見（“最初に行われた研究や処置の目的とは別に得られる結果”で、患者・被験者および実施者にとって、実践的、法的、倫理的などの一連の問題を引き起こすもの）の取り扱いが議論されている。ゲノム情報については、アクセス権（被験者の知る権利）と、プライバシーの保護（上述）および差別の禁止も大きな課題である。
教育・研修および人材育成	かかりつけ医などが、ゲノム検査の指示・データ管理をしたり、患者からの質問をさばいたりして、ゲノム医療の最前線で主要な役割を担うと想定されている。そこで、臨床業務においてゲノム情報を批判的吟味できるレベルの概念的基盤の習得が期待されており、かかりつけ医などの卒後教育の充実、人材育成など、ヘルスケア提供側の体制強化と、被提供側（患者側）の、関連分野についての素養（リテラシー）の向上が課題である。
費用負担	わが国では、ごく一部の遺伝学的検査を除いて保険適用となっていないため、遺伝子・ゲノム検査のほとんどは自費診療（先進医療含む）ないしは研究として行われている。しかし、希少遺伝性疾患の責任遺伝子変異に限っても、その臨床的意義が大きく、医学的な治療・介入手段が存在するものは相当数存在し、費用負担をどうするかという問題は大きな懸案となっている。

を行い「最善」の知識を医療者や患者に迅速に還元しようというものである。こうした仕組みをゲノム医療に導入するには、ヘルスケアを提供するなかでの『発見から、開発、普及までの連鎖』が効率的に進むよう、適切な研究環境と、トランスレーショナル・リサーチのためのインフラが整備されねばならない。そこには、高品質な医療・健康情報を備えた生体試料の保存（すなわちバイオバンク）、高精度なゲノム解析技術、相互連携するデータベース群の整備、予測のためのツール/アルゴリズム構築、患者・一般の人々およびヘルスケア提供者への教育、およびチーム・アプローチが必要となる。また、learning health system に対応した、患者の自己決定権（autonomy）の問題も活発に議論されている⁷⁾。

ゲノム医療を実践するまでには、さまざまな問題を解決する必要がある。その点については次項で述べる。しばしば軽視されがちであるが、ゲノム医療の実現化に向けてとくに重要なのは、遺伝情報の“解釈のための研究”である。過去数年間の目覚ましい技術的進歩とともに、WGSでの塩基配列決定自体の費用は数十万円程度にまで下がり、さほど遠くない時期に10万円を切る見通しである。しかし、解釈の作業には、その10倍かそれ以上の費用と、相当な時間・労力を要する¹⁰⁾。個人のゲノム中には、約400万カ所の塩基配列バリエーションが存在し、そのうち、60カ所程度は両親に認められない *de novo* の（受精前後で新規に生じた）変異であり、100カ所程度は遺伝子機能を“破壊するような”変異と推定され

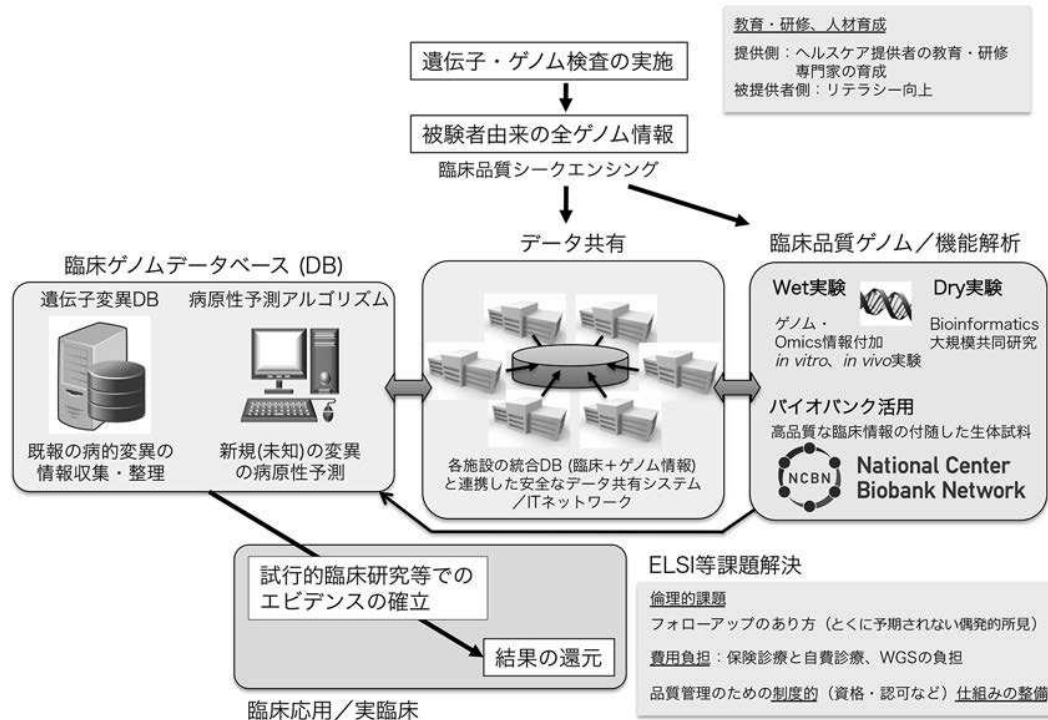


図 MGC が取り組む機能

ている¹¹⁾。このように多くの塩基配列バリエーションのうち、いずれが“病的”であるかを決定する、あるいは高い確実性をもって推定するのは困難な作業である。未知の疾患に関して、特定の遺伝子変異をその原因とみなすには、通常、細胞・組織・動物などを用いた多数の実験システムによる機能的意義の検証が必要となる。こうした実験的検証とともに、bioinformatics 技術を駆使した計算上の機能予測は、特徴付けが比較的弱い遺伝子変異等を推定するうえで大きな助けとなる。

上述した learning health system の概念に沿って、未発症者も含めた WGS データを大規模に準備し、それを発見的 (探索的) 研究のための“共通資源”にしようという提案がなされている⁸⁾。また、特定疾患の罹患者がどのような変異を持つかという点とともに、集団内で注目する遺伝子の変異を持つ人を探して、その人がどのような疾患形質を示しているかという点の解析に活用しようという提案に進んできている¹²⁾。さらに、NGS で見いだされた遺伝子変異の機能的意義 (clinical validity と clinical utility) を検証するためのツールとしても、こうした大規模な“共通資源”は有用性が高いと考えられ⁶⁾、米国を中心に産学官連携して整備されている。

3. ゲノム医療の実践に係る諸問題

ゲノム情報を医療/ヘルスケアに導入する際には、その機微情報という性質、偶発的所見への対処¹³⁾ (遺伝カウンセリングを含む)、莫大かつ高い精度が求められる WGS データの情報処理・品質管理、そして臨床的および遺伝医学的観点からみた有用性の解釈、わかりやすく誤解のない形での患者・被験者への説明方法、など検討すべき課題は多い。その概要を表 2 に示す。

4. ゲノム医療実現化に向けた MGC 機能

これまで述べてきたような、ゲノム医療実現化に関する諸課題を解決すべく、6つの NC の MGC が目指す姿と、そのために備える機能を紹介する。図は、ある人が、ゲノム医療のための「検査」を受けてから、その「結果」を返却されるまでの過程を模式的に示したものである。ここでは、従来の臨床検査では診断のつかなかった疾患 (ただし、遺伝性が強く疑われるもの) などを念頭に置いて説明する。なおわが国では、『疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト』 (<http://www.8.cao.go.jp/cstp/siryu/haihui001/siryu2-3-4.pdf>) のなかで、バイオバンク事業 (NCBN もその一つ) による研究・

基盤の整備から、大規模シーケンシング拠点(Central Genome Center:CGC)での集中的シーケンシング解析,そしてMGCにおける臨床応用へと展開する,NC,大学等が力を合わせて実現する,国全体としての大きな機能連携が構想されている。

1) 倫理的・法的・社会的課題 (ethical, legal and social implications:ELSI) 等解決/人材育成機能
WGSの前に,検査の説明,遺伝カウンセリングが行われるが,それに関わる人材の教育・研修や専門家の育成等が必要となる。WGSデータの分析・解釈の結果を患者・被験者に返す際も,同様に遺伝カウンセリングが行われるが,加えて,偶発的所見の取り扱い,フォローアップのあり方などの倫理的課題が生ずる。医療サービスとして行われる場合,WGSや,その分析・解釈などの費用をどう負担するかも要検討課題である。また高精度(すなわち臨床グレード)のデータ処理・管理,および新たな医療サービスとしての品質確保のための制度的(資格・認可などの)仕組みの整備も必要となる。

2) 臨床品質ゲノム/機能解析機能

NGSの,現状の技術的課題(表2)を考慮してClinical Diagnostic Sequencingを行ったうえで,見いだされた遺伝子変異の病的意義を解釈する必要がある。当該変異が,既報の(すなわち既知の遺伝性疾患の)病的変異と一致するかどうかをまず調べ,いずれにも当たらない場合には,新規(未知)の変異として病原性予測を行うことになる。前述したとおり,これは,ゲノム/機能解析研究として行われるが,未知の疾患に関して,特定の遺伝子変異をその原因とみなすには,wet,dryを組み合わせた多数の実験システムによる機能的意義の検証が必要となり,その際,高品質な臨床情報の付随した生体試料は強力なツールとなる。この目的に合わせて,6NCはバイオバンク-NCBN-を整備している。

3) 施設連携インフラ機能

施設連携インフラ機能は,大きく,臨床ゲノム database (DB) 構築とデータ共有からなる。前項でも述べたとおり,患者で見いだされた遺伝子変異の病的意義を解釈するためには,既報の病的変異情報を収集・整理したもの-遺伝子変異DB-と,新規(未知)の変異の病原性予測を可能とするツール(アルゴリズム)とが必要であり,両者を合わせたものが

臨床ゲノムDBである。米国を中心に,遺伝子変異DBが整備されつつあり,病原性予測ツールの開発も進められている。しかし,希少遺伝性疾患の原因遺伝子変異には人種差が無視できないこと,および日本人での安全なデータ共有システム/ITネットワークの構築とリンクさせる必要があることから,他の公的DBとも連携しつつ,日本人独自の臨床ゲノムDBを整備する必要性は高いと考えられる。また遺伝子変異の機能的意義の検証ツールとして,大規模な“共通資源”の整備,およびデータ共有の必要性が高いことはすでに述べたとおりである。データ共有のシステムは,ゲノム/機能解析研究のみならず,実臨床における診療連携(他施設に所属する専門家からの助言・診断支援など)の基盤インフラとしても有用である。

4) 臨床応用/実臨床機能

learning health system の概念では,創薬・医療技術開発などでの臨床開発のプロセス(基礎研究→探索研究・開発→前臨床から臨床試験へという流れ)は必ずしも馴染まない。NGS技術の進歩とともにゲノム・システム自体の理解が急速に深まりつつあること,注目する遺伝子変異の病的意義を直接ヒトで検証すべく莫大な規模の(これまでの,新技術の臨床応用過程では想定されなかったレベルの)データ共有システムが国際的に整備されつつあること,そして人工知能をも活用したビッグデータ解析の取り組みがすでに始まっていること,などから,臨床応用に向けた,遺伝子・ゲノム検査の,エビデンス創出のための臨床試験の枠組みも大きく変化すると思われる。とくに実臨床においては,ELSIや費用負担等への対応,教育・研修および人材育成などが大きな課題である。

おわりに

NGSやbioinformaticsの目覚ましい進歩にともない,ゲノム医療の主軸アプローチは,単一遺伝子疾患の遺伝子検査からゲノム検査へと移行しつつある。WGSで同定される遺伝子変異の臨床的意義には相当なバラツキがあり,現状の保険適用基準を満たすものは一部にとどまるため,当面は(少なくとも,検査費用負担等の新たな枠組みが定まるまでは)同定された多くの遺伝子変異への対応は,臨床研究として実施されていく見通しである。しかし,

将来的には、新たな診断・健康指導ツールの一つとして、ゲノム情報が電子カルテ等に導入されると期待されており、関連する分野において、さまざまな企業が積極的に参入し始めている。NCは、本稿で述べたようなMGC機能を整備してゲノム医療を部分的にでも実践し始め、検証・実証的研究から医療現場への展開を強く意識して、その活動を拡大しつつある時期にある。

ゲノム医療は、将来的には、エックス線検査や、血液でのコレステロール検査などのような日常的なものになる可能性があるとしても、臨床導入し始める段階では必ずしも完成されたものでなく、段階的に発展・成熟していくものである。

倫理審査：本論文は該当せず

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

謝辞：検討会に参加・協力された吉田輝彦、秦健一郎の両氏、ならびに各国立高度専門医療研究センターにおいて当原稿を検討・校正された方々に深謝いたします。

[文献]

- 1) Green ED, Guyer MS. National Human Genome Research Institute. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature* 2011 ; 470 : 204-13.
- 2) Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet* 2013 ; 14 : 681-91.
- 3) Gahl WA, Markello TC, Toro C et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program : insights into rare diseases. *Genet Med* 2012 ; 14 : 51-9.
- 4) Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 793-5.
- 5) Bahcall O. Clinical diagnostic sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 11 : 1273.
- 6) McCarthy JJ, McLeod HL, Ginsburg GS. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 189sr 4.
- 7) Kass NE, Faden RR, Goodman SN et al. The research-treatment distinction: a problematic approach for determining which activities should have ethical oversight. *Hastings Cent Rep* 2013 ; Spec No : S4-S15.
- 8) Ginsburg GS, Staples J, Abernethy AP. Academic medical centers: ripe for rapid-learning personalized health care. *Sci Transl Med* 2011 ; 3 : 101cm 27.
- 9) Friedman C, Rubin J, Brown J et al. Toward a science of learning systems: a research agenda for the high-functioning Learning Health System. *J Am Med Inform Assoc* 22(1) : 43-50.
- 10) Chrystoja CC, Diamandis EP. Whole genome sequencing as a diagnostic test: challenges and opportunities. *Clin Chem* 2014 ; 60 : 724-33.
- 11) MacArthur DG, Balasubramanian S, Frankish A et al. A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science* 2012 ; 335 : 823-8.
- 12) Callaway E. Geneticists tap human knockouts. *Nature* 2014 ; 514 : 548.
- 13) Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013 ; 15 : 565-74.