



評価項目: I-2 国家的・社会的ニーズを踏まえた戦略的・重点的な研究開発の推進
(5)ゲノム医科学研究

ゲノム医科学研究センター RIKEN Center for Genomic Medicine (CGM)

平成23年6月 17日
センター長 鎌谷 直之

評価項目：I-2-(5) ゲノム医科学研究

本事業は、個人の遺伝情報に応じた個別化医療の実現に資することを目的とする

■ 個人に最適な
疾患の診断・治療・予防法を確立



■ 個人に最適な
薬剤投与を実現



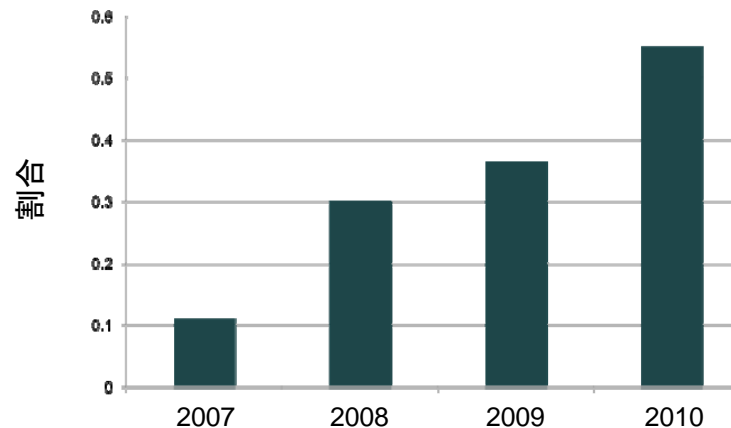
基盤技術開発、統計解析・技術開発
大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)
による研究基盤情報の産出・提供

疾患関連遺伝子研究、ファーマコゲノクス研究
個人の遺伝情報と様々な疾患、
薬剤の効果や副作用との関連を解明

大学・病院・企業との連携による
トランスレーショナル・リサーチ
疾患リスク、薬剤の効果や副作用の予測を
可能とする臨床研究・応用研究の推進

当事業が世界に先駆けて開発したゲノムワイド関連解析(GWAS)

Nature Geneticsに占めるGWAS(WGA)論文の割合



Nature Genetics 全論文に占めるGWAS論文の割合は、2010年は55%を占める。

個別化医療実現に向けた国内外の機関との主な連携研究



文科省委託事業
オーダーメイド
医療実現化
プロジェクト

国際がんゲノムプロジェクト
ICGC



International
Cancer Genome
Consortium

新たな治療、診断、予防法の開発に
繋がる世界共通の研究基盤を構築。

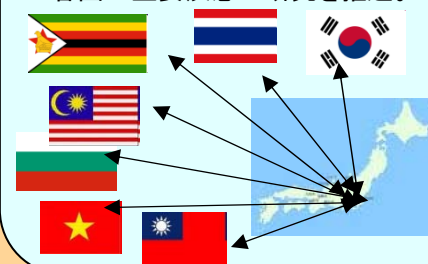
国際薬理遺伝学研究連合
GAP



米国国立衛生研究所(NIH)と設立。
薬剤の効果、副作用予測に向けた
研究を実施。(現在20課題)

国際連携SNP研究

アジアを中心とした国々と連携し、
各国の重要疾患の研究を推進。





オーダーメイド医療の実現へ

成果一覧(1/2)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
<p>(5)ゲノム医科学研究 ①基盤技術開発 平成22年度は、疾患遺伝子研究(ファーマコゲノミクス研究を含む)の情報基盤を構築するため、全ゲノムを対象としたSNP解析を実行する。また、病院で利用可能な簡便かつ高精度の遺伝子多型解析技術を開発するとともに、その技術を活用した解析機器を開発する。 さらに、網羅的な血清プロテオミクス研究を推進し、未病と呼ばれる段階で異常を見つけ、病気の早期発見や予防等の診断に繋がるバイオマーカーを同定するための基盤技術を民間企業等と共同で開発する。</p> <p>②統計解析・技術開発 平成22年度は、多型情報に、臨床情報、検査情報、発現情報を加えた統合的な解析を実現するアルゴリズムとソフトウェアを開発する。</p>	<p>(5)ゲノム医科学研究 ①基盤技術開発 ●全ゲノム上の約70万箇所の大規模SNP解析により、<u>疾患遺伝子研究(ファーマコゲノミクス研究を含む)の情報基盤を構築し、解析結果を提供した。</u> ●病院で利用可能な簡便・高精度な多型解析技術とそれを活用した解析機器を開発した。 ●病気の早期発見や予防に繋がる<u>バイオマーカー同定のための基盤技術を開発、また高度化した。</u></p> <p>②統計解析・技術開発 ●大量のSNP解析データを用いた遺伝統計学的なデータ解析により、<u>本事業の疾患研究やファーマコゲノミクス研究の基盤情報を産出、当該研究チームへ提供した。</u> ●薬剤効果等の個人差を複数遺伝子の組合せにより数学的に解く方法、及び、複数因子の相互作用による疾患リスク予測システムの検出力を高める新たな方法を開発。 ●コピー数の多様性を用いた疾患研究は、一塩基多型と別に行う必要があることがわかった。</p>	<p>(5)ゲノム医科学研究 ①基盤技術開発 ●オールジャパン体制の疾患関連遺伝子研究を中核的な立場で推進し、<u>今年度は、Nature Genetics8報、Human Molecular Genetics10報など世界のトップジャーナルに多数報告したことは、想定外の成果であり、非常に高く評価できる。</u> ●病院で利用可能なSNP解析装置を企業と共同開発し、抗凝固剤ワルファリン・HIV治療薬ネビラピン・乳がん治療薬タモキシフェンのPGxに関連する遺伝子多型について、迅速・簡便・高精度な測定法を開発したことは高く評価できる。</p> <p>②統計解析・技術開発 ●臨床検査値・身長などの連続値をとる量的形質の<u>ゲノムワイド関連解析を行い、量的形質に関連する多数の遺伝子を同定したことは想定外の成果である。</u> ●多型情報に臨床情報や検査情報を加えた統合的な解析を行うアルゴリズムを開発し、複数の多型をもとに疾患罹患性を予測するモデルのプロトタイプを作成したことは高く評価できる。 ●次世代シーケンサーを用いて、世界初の日本人ゲノムの解読と多様性の包括的解析を行い、医学上収容な知見を報告したことは想定外の成果である。</p>

成果一覧(2/2)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
<p>(5)ゲノム医科学研究 ③疾患関連遺伝子研究 平成22年度は、国内の大学病院等の医療機関や研究機関、並びにアジアを中心とした海外の医療機関・研究機関との連携の強化・拡大を図り、基盤技術開発、統計解析・技術開発で得られた結果をもとに、疾患の発症や重症化に関連する遺伝子を同定する。 また、薬剤の効果や副作用を予測し、個人にあったオーダーメイド投薬の実現に向けたファーマコゲノミクス研究を拡充し、個人の遺伝的要因と薬剤応答性との関連を解明する。 さらに、同分野における国際貢献を果たすため、国際的なポストゲノムプロジェクトとして各国の代表的な研究機関が集う「国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)」に参画して、「肝炎ウイルス関連肝臓がん」に関する各種ゲノム変異を高精度で解析する。</p>	<p>(5)ゲノム医科学研究 ③疾患関連遺伝子研究(ファーマコゲノミクス含む) ●新たに2型糖尿病、肺がん、大腸がん、前立腺がん、変形性膝関節症、関節リウマチ、子宮内膜症、ケロイド、カルバマゼピンによる重症皮膚副作用に関連する遺伝子をそれぞれ同定し、公表したことは、高く評価出来る。 ●国際連携SNP研究では、<u>タイ、マレーシア、ブルガリア、韓国、ジンバブエ、台湾の研究機関と連携し、のべ18名の若手研究者を受入、育成を図った。</u> ●国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)では、次世代シーケンサーを用い、1例のHapMap日本人サンプルと、さらには、<u>12例の肝臓がんのペア(がんと正常部)計25例の全ゲノムシーケンスが完了した。</u></p>	<p>(5)ゲノム医科学研究 ③疾患関連遺伝子研究(ファーマコゲノミクスを含む) ●「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」では、平成22年度は文科省が公募を経て選出した大学等とオールジャパン体制を構築(がん9機関、メタボリックシンドローム7機関、肝臓5機関、婦人科3機関、骨筋肉3機関)し、<u>中核的立場で推進した。</u> ●タイのマヒドン大学では、HIV 治療薬ネビラピンによる副作用(薬疹)の発症リスクの予測が可能な遺伝子診断法の検証を目的とした、前向き臨床研究が進行中である。 ●<u>タイ人における周期性四肢麻痺症やアスピリン耐性ジンバブエHIV患者におけるエファビレンツの血中濃度に関連する遺伝子を同定した</u> ●NIHと設立した国際薬理遺伝学研究連合(GAP)では、薬剤の効果予測や、副作用回避に向けて先端的研究を推進し、<u>開始当初は5課題だったものを、20課題まで拡大した。GAPの成果として初めて乳がん治療薬の副作用に関する論文が発表された。</u> ●国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)では、次世代シーケンサーを用い、1例のHapMap日本人サンプルと、さらには、<u>12例の肝臓がんのペア(がんと正常部)計25例の全ゲノムシーケンスが完了した。</u>HapMap日本人サンプルのゲノムを用いて情報解析アルゴリズムを開発し、<u>11例の肝がんの体細胞突然変異を同定した。</u></p>

国際がんゲノムコンソーシアムで25,000人分のがんゲノム解読進む

—日本など4カ国の機関による3種類のがんの解析結果を公開—

日本を含む4カ国の機関から3種類(乳がん、肝臓がん、膵がん)のがんのゲノム変異の解読データを、ICGCのホームページで公表。

これまでの参加国(オーストラリア、カナダ、中国、フランス、ドイツ、インド、日本、スペイン、英国、米国)に、新たにイタリアと欧州連合(EU)のプロジェクトが加わることが決まり、全身の臓器(血液、脳、乳腺、大腸、腎臓、肝臓、肺、すい臓、胃、口腔、卵巣)で起こるさまざまながんについて、10,000症例以上の解析を行うことを発表。

『Nature』(4月15日付)

CCR6遺伝子が関節リウマチの発症に関与することを発見

関節リウマチ(RA; rheumatoid arthritis)の発症に関与する新たな遺伝子「CCR6」を発見し、その遺伝子多型の違いには3種類のタイプがあり、最もRAにかかりやすいタイプの組み合わせと、最もかかりにくいタイプの組み合わせでは、約1.5倍の違いがあることを明らかに。

関節リウマチを始めとする自己免疫疾患に共通の治療法へとつながることも期待。

『Nature Genetics』オンライン版(5月9日付)

子宮内膜症の発症に関連する遺伝子を発見

子宮内膜症の発症にはCDKN2BAS遺伝子による癌抑制遺伝子の調節遺伝子の個人差が大きく関わっていることを発見。

子宮内膜症に対する新たな治療法の開発につながることを期待。

『Nature Genetics』オンライン版(7月4日付)

前立腺がんの発症に関連する新たな5つの遺伝子多型を発見

・日本人の前立腺がんをゲノムワイドで遺伝子多型(SNP)関連解析。欧米人の前立腺がんに関連する31個のSNPのうち、19個が日本人とも関連することを発見。

・新たに発見した5つのSNPによる日本人の前立腺がんの発症リスクは1.15～1.26倍。

・種や民族間での前立腺がん発症の遺伝的素因の違いを示唆し、今後の日本人の前立腺がんの発症リスク評価の開発に貢献。

『Nature Genetics』オンライン版(8月1日付)

日本人集団で4つのケロイド感受性遺伝子座を発見

—日本など4カ国の機関による3種類のがんの解析結果を公開—

- ・ケロイドと有意な関連を示す4つのSNPを発見。
- ・ケロイド形成にかかわる病態の解明に新しい知見を与え、今後の治療法の開発に期待。

『Nature Genetics』オンライン版(8月15日付)

2型糖尿病に関連する2カ所の遺伝子領域を新たに発見

- ・2型糖尿病にUBE2E2 および C2CD4A-C2CD4B の2つの遺伝子座が新しい疾患感受性領域であることを発見。
- ・これら2つの遺伝子座と2型糖尿病との関連は、他の東アジア系集団において関連が見られたが、UBE2E2 については、ヨーロッパ系の集団では関連が見られなかった。

『Nature Genetics』オンライン版(9月5日付)

子宮内膜症の発症に関連する遺伝子を発見

- ・TP63 の遺伝子多型が東アジア人集団の肺腺がんの発症に関与することを発見。
- ・今後の治療法の開発に大きな期待

『Nature Genetics』オンライン版(9月26日付)

乳がん治療薬の副作用に関連する遺伝子多型を発見

乳がん治療薬であるアロマターゼ阻害剤が引き起こす骨筋肉系副作用の起こりやすさに関連する遺伝子多型を発見。
これは、理研ゲノム医科学研究センターと米国薬理遺伝学研究ネットワークが共同で実施している国際薬理遺伝学研究連合(Global Alliance for Pharmacogenomics: GAP)によるはじめての論文成果。

『Journal of Clinical Oncology』オンライン版(9月27日) 7

次世代シーケンサーで、 日本人の全ゲノム配列を包括的に解析

次世代シーケンサーを使って、世界初の日本人ゲノムの解読と多様性の包括的解析を行い、日本人男性1人の全ゲノム配列の高精度な解析を達成。

一塩基多様性、コピー数の多様性、構造の多様性を正確に調べる方法を提案。

ヒトゲノム計画による参照配列にない新規配列3百万塩基対を同定・解析。

全ゲノム配列の高精度な解析で、病気にかかわる未発掘の多様性の解明に期待。

日本人固有の多様性を検出することによって、日本人のための病気の研究への展開が期待。

『Nature Genetics』オンライン版(10月24日付)

IL6遺伝子がC反応性タンパク(CRP)測定値に 関与することを発見

炎症反応に関わる遺伝子として知られていたIL6(インターロイキン-6)遺伝子の遺伝子多型が、炎症反応マーカーであるC反応性タンパク(C-reactive protein:CRP)の測定値に関与することを発見するとともに、医療現場における基本的な検査項目として使用されている複数の血液学的検査値、生化学的検査値とも関連することを発見。

IL6は、関節リウマチをはじめとする炎症性疾患の治療標的分子として臨床研究が進んでおり、この研究で同定した遺伝子多型を用いることで、個々人に合わせたオーダーメイド医療への応用が期待

『Human Molecular Genetics』オンライン版(1月10日付)

前立腺がんの発症に関連する新たな5つの遺伝子多型を 発見

・ネフローゼ症候群に共通する疾患関連遺伝子を発見しました。研究グループはさらに詳しい機能解析を行い、この遺伝子が、血液の不要な成分のみを尿として排出する腎臓のフィルター構造の維持に関与していることを明らか

・蛋白尿発症の病態に共通するメカニズムは解明されておらず、今後、ネフローゼ症候群に対する新たな治療法や予防法、診断法の開発につながることを期待される。

『Nature Genetics』オンライン版(3月27日付)

○世界の研究動向に合わせて全ゲノム解析用SNPチップを更新し、一人あたり70万か所の全ゲノムSNP解析を大規模に実施したことは、想定を上回る成果である。中期目標より20万箇所多くSNP解析が可能となったことで、疾患関連遺伝子研究が加速したことは高く評価できる。また、多くの研究機関・グループと密接に協力して、疾患研究やファーマコゲノミクスの研究基盤情報を大量に産出したことは特筆すべき成果である。

○オールジャパン体制の疾患関連遺伝子研究を実施し、解析したSNPタイピングデータを疾患別に研究実施機関に提供することにより、中核的機関として研究を積極的に推進した。これにより、肺がんにおけるTP63遺伝子、前立腺がんに関連する遺伝子群、子宮内膜症に関連する遺伝子群、2型糖尿病に関連する遺伝子群などが新たに同定され、オーダーメイド医療の実現に向け大きく前進したことは、Nature Genetics 8報、Human Molecular Genetics 10報など世界のトップジャーナルに多数掲載されたことからも非常に高く評価できる成果である。

○今年度は、ネフローゼ症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸癌、脳動脈瘤、前立腺癌、非小細胞性肺癌、肺腺癌、心筋梗塞、膝の変形性関節症、末梢動脈障害、タイプII糖尿病、ケロイド、子宮内膜症、関節リウマチ、脳塞栓症、川崎病に関連する遺伝子を同定した。疾患関連遺伝子研究を大規模で網羅的に解析が可能な施設では日本で唯一である。

今年度は、ネフローゼ症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、大腸癌、脳動脈瘤、前立腺癌、非小細胞性肺癌、肺腺癌、心筋梗塞、膝の変形性関節症、末梢動脈障害、タイプII糖尿病、ケロイド、子宮内膜症、関節リウマチ、脳塞栓症、川崎病に関連する遺伝子を同定した。疾患関連遺伝子研究を大規模で網羅的に解析が可能な施設では日本で唯一であり、世界でも、サンガー研究所(英国)、ブロード研究所(米国)と並ぶトップクラスの研究センターである。

○国際がんゲノムコンソーシアムに参画し、日本人に多い肝がんについて担当している。平成22年度は、次世代シーケンサーを用い、HapMap日本人サンプルの12症例(2例は多重がん)、計14個の肝がんについて全ゲノムシーケンスが終了した。また、このために新規に情報解析アルゴリズムを開発し、12例の肝がんの全ゲノムレベルでの体細胞突然変異を同定したことは、昨年度の解析実績2例と比べると想定外の大きな成果であるとともに、コンソーシアムの目標であるデータベースの公開による、医療への応用に大きく貢献したことは非常に高く評価できる。

○、今年度は、タイ、マレーシア、ベトナム、ジンバブエなどからのべ18名を受入、疾患関連遺伝子研究や薬理遺伝学研究の支援を行った。タイ人における周期性四肢麻痺症やアスピリン耐性、ジンバブエHIV患者におけるエファビレンツの血中濃度に関連する遺伝子を同定したことは、それぞれの国が抱える問題の解決(罹患率の減少、医療費の削減などで解決等)につながる国際貢献でありため、高く評価できる。

○平成22年度、臨床検査値・身長などの連続値をとる量的形質のゲノムワイド関連解析も行い、量的形質に関連する多数の遺伝子を同定したことは、臨床検査値等の量的形質もオーダーメイド医療には、重要な要因となることを示す、想定外の成果であり、高く評価できる。また、そのための遺伝的要因と環境的要因を考慮した疾患発症予測モデルを構築したことは、特に高く評価できる。

特筆すべき業績等(センター等のマネジメント等)

1)国内外研究ネットワーク

○次世代シーケンサーを用いた発の国際プロジェクトで、がん研究の世界共通の基盤構築を目指した「国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)」へ参画し、ウイルス性肝がんのゲノム変異を高精度に解析、今年度12症例のウイルス性肝がんの体細胞突然変異と構造変化を同定、ICGCに大きく貢献した。

○米国国立衛生研究所(NIH)と設立した国際薬理遺伝学研究連合(GAP)において、薬剤の効果予測や副作用回避に向けて先端的研究を推進し、昨年度15課題から19課題まで拡充。今年度は、乳がん治療薬の副作用に関連する遺伝子多型を発見、GAP設立後初めての論文成果となった。

○、今年度は、タイ、マレーシア、ベトナム、ジンバブエから11名を受入、疾患関連遺伝子研究や薬理遺伝学研究の支援を行った。タイ人における周期性四肢麻痺症やアスピリン耐性、ジンバブエHIV患者におけるエファビレンツの血中濃度に関連する遺伝子を同定した等は高く評価できる。

○国際連携チームを設置しており、国際連携SNP研究を今年度も引き続き推進。タイ、マレーシア、ブルガリア、韓国、ジンバブエなどの研究機関と包括的な研究協定を締結しており、のべ18名の若手研究者を受入、育成。

2)「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」への参画

文科省委託事業「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」では、平成22年度は文科省が公募を経て選出した大学等とオールジャパン体制を構築(がん9機関、メタボリックシンドローム7機関、肝臓5機関、婦人科3機関、骨筋肉3機関)し、中核的立場で推進した。また、国立大学法人東京大学医科学研究所バイオバンクとの密な連携により、委託業務「疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化」を推進。