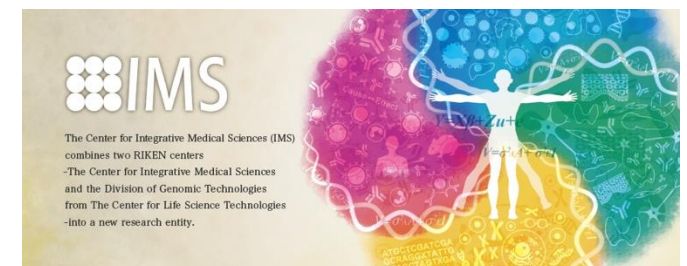


文科省管轄事業B-cure 次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会

研究開発事業の方向性

石垣 和慶

- 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室
- 理化学研究所 生命医科学研究センター ヒト免疫遺伝研究チーム



自己紹介

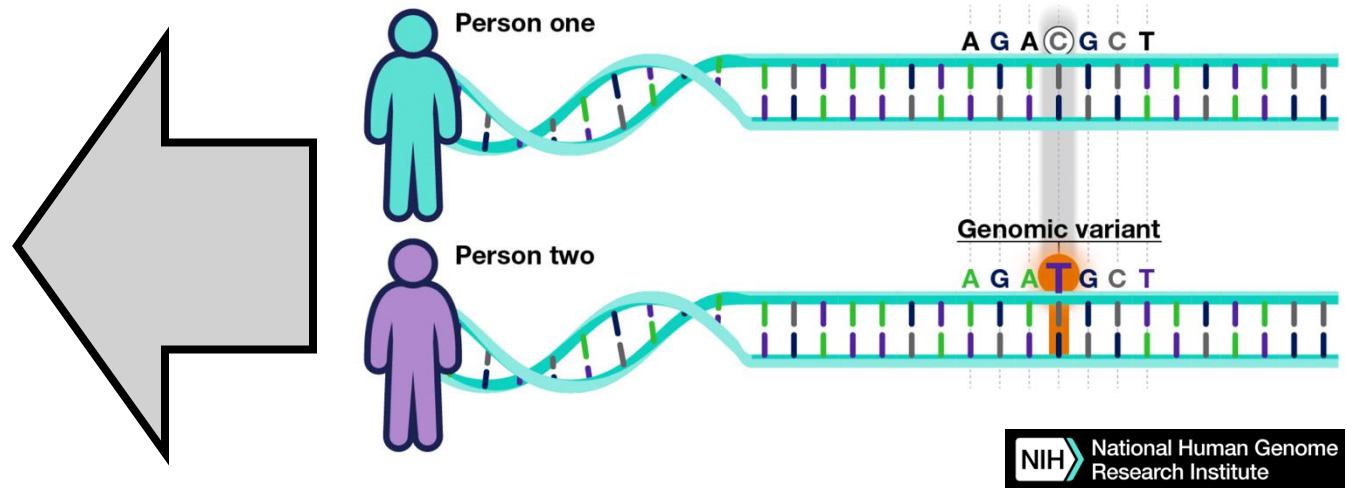
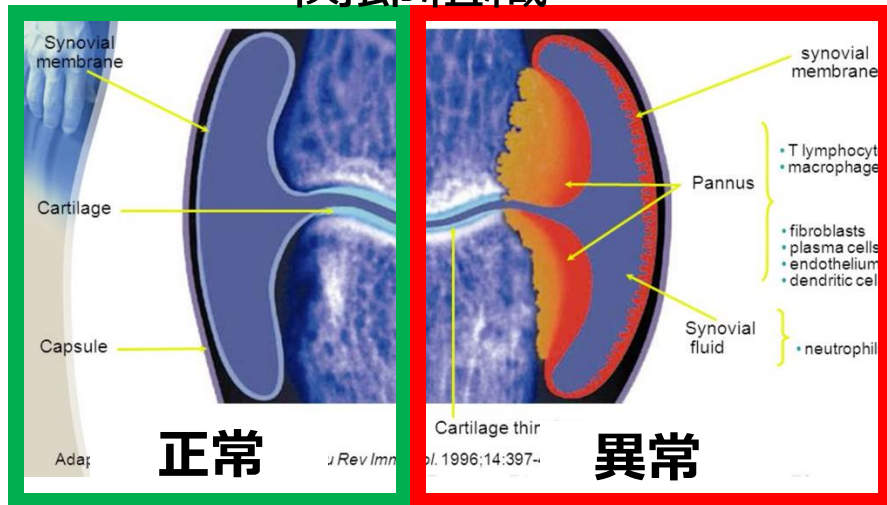


関節リウマチとは？



- 免疫反応による関節組織の**破壊**
- 高い有病率（約**1%**）
- 有効な**予防法**はない
- 不十分な治療薬：約**3**割は治療反応不良
- 高額な生物学的製剤（約**150**万円/年）
- 関節リウマチの発症リスクの**約半分**は多くの**多型（リスク多型）**の効果の総和で決まる。

関節組織



➡ **ゲノム医療**による**予防的介入方法**の確立や**新規治療標的**の同定が期待される

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) で多くの疾患感受性領域が同定された

日本人・欧米人の研究成果

欧米人の研究成果

- **関節リウマチ**はGWASが成功した代表的な疾患の1つ
- 病態に關与する**細胞集団**が容易に入手可能
- ゲノム医療を考えるうえで、**原型**となり得る

Ishigaki K et al,
Nat Genet 2022

AGR3-	LEF1
AHR	LINC00603-
AKAP11-	PTGER4
LINC02341	LINC01108-
ANTXR2	JARID2
ARHGAP26	LOC105374972-
ARID3A	NRSN1
C11orf21-	PCBP1-AS1
TSPAN32	PLGRKT
CASTOR3-	PSTPIP1
SPDYE3	SCAF11
DLGAP1	SIGLEC12-
FAM193A	SIGLEC6
FLT3	SKAP2-
GFI1	HOXA1
GNG4	TAMM41-
HAPLN4	SYN2
HIVEP3	TNFRSF11A
IKZF1	TNIP1
JDP2-	TPRA1
BATF	TPRG1-
KMT2B	TP63
KSR1	WISP1

Okada Y et al,
Nature 2014

CDK5RAP2	ACOXL	MED1
DPP4	C1QBP	MTF1
SFTPD	CD226	P2RY10
TNFRSF9	CDK2	PLCL2
	CDK6	PPIL4
ATM	CEP57	PRKCH
CFLAR	CLNK	RAD51B
FADS1	COG6	SYNGR1
FADS2	EOMES	TEC
FADS3	ETS1	TPD52
IFNGR2	ETV7	TXNDC11
IL20RB	GRHL2	UBASH3A
ILF3	IRF4	UBE2L3-
PVT1	JAZF1	YDJC
SH2B3-	LBH	WDFY4
PTPN11	LOC1005	ZNF438
10p14	- 06023	

Okada Y et al,
Nat Genet 2012

CD5
LOC339442
TYK2

ANXA3	IRF8
AIRE	LOC145837
ARAP1	NFKBIE
ARID5B	PLD4
B3GNT2	PTPN2
CD83	RASGRP1
CSF2	RCAN1
GATA3	RUNX1
IKZF3	RTKN2
IL6R	TNFRSF14
IRAK1	

Kochi Y et al,
Nat Genet 2010

FCGR2B
CD2
FCGR2A
PTPRC

ANKRD55
CXCR5
C4orf52
PXK

CCR6
C5orf30
IRF5
SPRED2

ATG5-	PRDM1
BLK	CD28
REL	TAGAP
TRAF6	

Suzuki A et al,
Nat Genet 2008

IL2-	IL21
------	------

STAT4	TNFAIP3
TRAF1-	C5

AFF3	CCL21
CDK4	CD40
IL2RA	IL2RB
PRKCQ	

Kochi Y et al,
Nat Genet 2005

CTLA4	FCRL3
-------	-------

Suzuki A et al,
Nat Genet 2003

PADI4	PTPN22
-------	--------

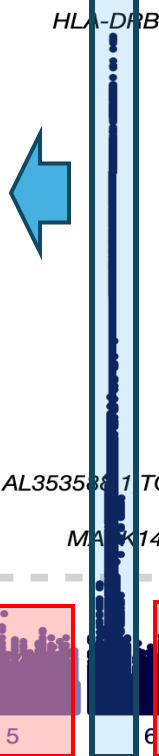
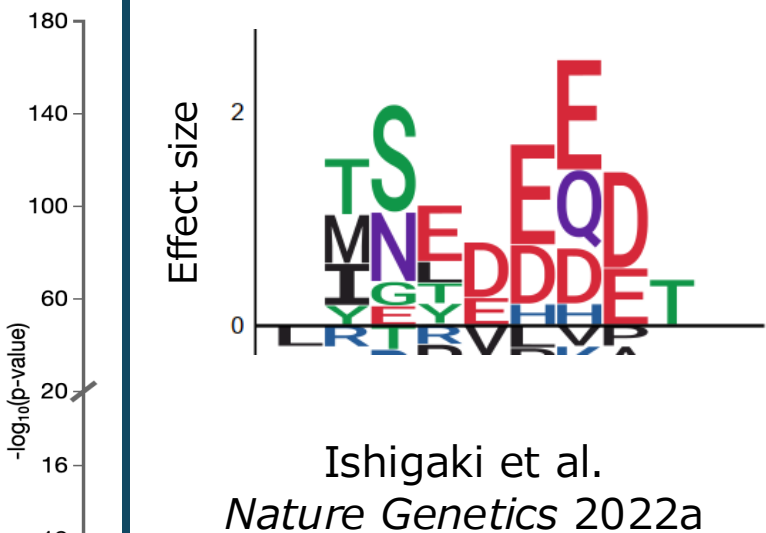


関節リウマチのリスク多型の機能や分布は**2種類**に分かれる

遺伝的リスクの**50%**

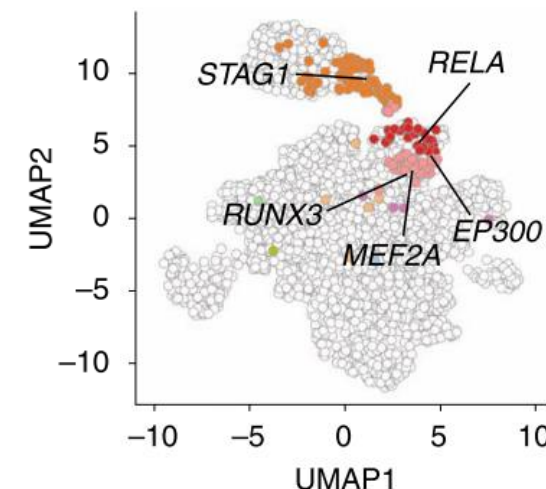
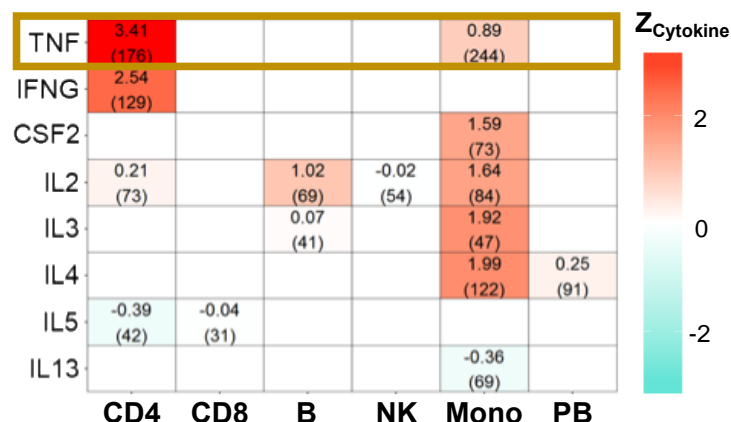
HLA遺伝子多型 (coding variant)

T細胞受容体

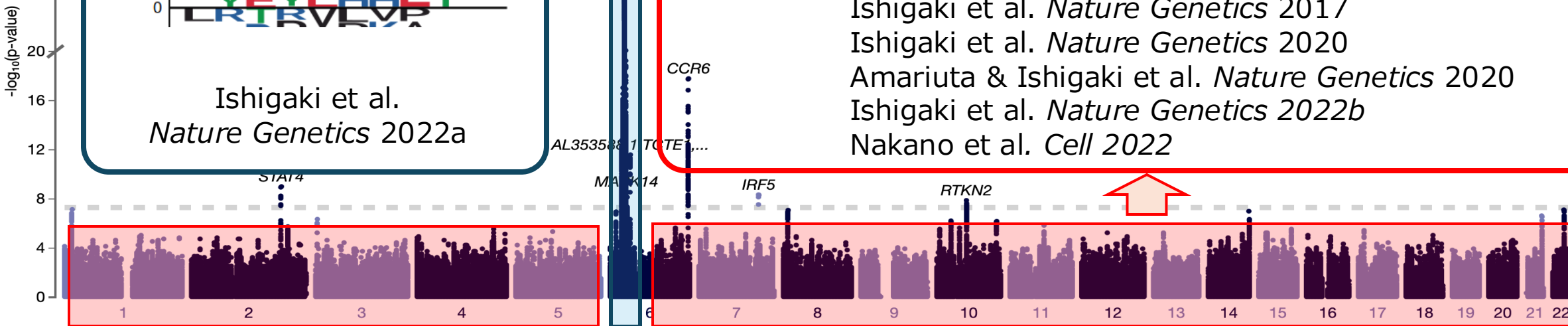


遺伝的リスクの**50%**

遺伝子発現制御領域の遺伝子多型



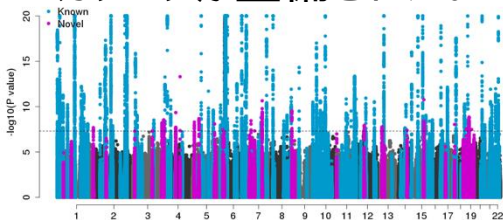
Ishigaki et al. *Nature Genetics* 2017
 Ishigaki et al. *Nature Genetics* 2020
 Amariuta & Ishigaki et al. *Nature Genetics* 2020
 Ishigaki et al. *Nature Genetics* 2022b
 Nakano et al. *Cell* 2022



ゲノム医療実現に向けた2つのパス

従来のゲノム研究

全ゲノムシーケンス・各種大規模GWAS
によって日本人集団におけるリスク多型の
カタログが整備された。



研究資源の再配置
(大きな方向転換)

ゲノム医療の実現

何が**ボトルネック**なのか？



	予測・層別化	病態解明
具体例	<ul style="list-style-type: none"> 将来の発症リスクの予測 将来の重症化の予測 遺伝情報に基づく患者群の層別化 	<ul style="list-style-type: none"> リスク多型の分子機能解明 創薬標的の同定 予防的介入方法の開発 バイオマーカーの同定
解析対象	<ul style="list-style-type: none"> 多くの多型の統合スコア (polygenic risk score) 個々の多型の遺伝子型 (効果サイズの大きな多型) 	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子発現量などの分子レベルの情報 iPSやオルガノイドなどの細胞・組織レベルの情報
タイムライン	<ul style="list-style-type: none"> 前方視的研究は重要だが時間を要する。後方視的研究は短期間で実施可能。 	<ul style="list-style-type: none"> 基礎的な研究の積み重ねが必要なテーマ。 時間を要する。
欧米との比較	<ul style="list-style-type: none"> 議論が遅れている。 	<ul style="list-style-type: none"> 技術面で大きく遅れている。 試薬・機器等は輸入に依存。
何が必要？	<ul style="list-style-type: none"> ゲノム情報を用いた臨床研究の推進。 臨床研究者が主体の研究。 リアルワールドでの評価。 	<ul style="list-style-type: none"> 基礎的研究の価値の再評価 (IL6・PD1などの大きな産業的価値を生み出した経緯) 実験技術の向上が必要。

ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

難病における成功例

難病情報センター
Japan Intractable Diseases Information Center

文字サイズの変更
標準 大 特大

サイトマップ

お知らせ 国の難病対策 指定難病一覧 患者会情報

HOME >> 診断・治療指針 (医療従事者向け) >> 家族性地中海熱 (指定難病266)

家族性地中海熱 (指定難病266)

かぞくせいちちゅうかいねつ

病気の解説 (一般利用者向け) 概要・診断基準等 (厚生労働省作成) よくある質問

[「厚生労働省作成の概要・診断基準等及び臨床調査個人票」\(PDF版\)はこちらにあります。](#)

○ 概要

1. 概要

家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever : FMF) は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを抑えるパイリンの異常で発症する自己炎症性疾患である。発作性の発熱や随伴症状として漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

2. 原因

MEFV遺伝子が疾患関連遺伝子として知られているが、その発症メカニズムは明らかになっていない。また、浸透率が高くないことや典型的な家族性地中海熱の症状を呈しながらもMEFV遺伝子に疾患関連変異を認めない症例が少なくないことから、発症には他の因子も関与していると考えられている。

3. 症状

典型例では突然高熱を認め、半日から3日間持続する。発熱間隔は、4週間毎が多い。随伴症状として漿膜炎による激しい腹痛や胸背部痛を訴える。胸痛によって呼吸が浅くなる。また、関節炎や丹毒様皮疹を伴うことがある。非典型例は、発熱期間が1~2週間のことが多く、上肢の関節症状などを伴いやすい。検査所見は、発作時にCRP、血清アミロイドAの著明高値を認め、間歇期にこれらは劇的に陰性化する。

4. 治療法

根治療法はなく、副腎皮質ステロイド薬は無効であり、発作の抑制にはコルヒチンが約90%以上の症例で奏効する。コルヒチンの無効例では高IL-1療法 (カナキマブ) やTNF α 阻害剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト)、サリドマイドなどが有効であると報告されている。

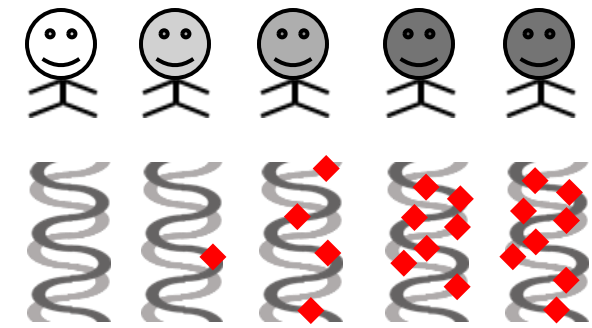
2. MEFV遺伝子解析

- 1) 臨床所見で必須項目と、補助項目のいずれか1項目以上を認める場合に、臨床的にFMF典型例と診断する。
- 2) 繰り返す発熱のみ、あるいは補助項目のどれか1項目以上を有するなど、非典型的な症状を示す症例については、MEFV遺伝子の解析を行い、以下の場合にFMFあるいはFMF非典型例と診断する。
 - a) Exon10の変異 (M694I, M680I, M694V, V726A) (ヘテロの変異を含む) を認めた場合には、FMFと診断する。
 - b) Exon10以外の変異 (E84K, E148Q, L110P-E148Q, P369S-R408Q, R202Q, G304R, S503C) (ヘテロの変異を含む) を認め、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF非典型例とする。
 - c) 変異がないが、コルヒチンの診断的投与で反応があった場合には、FMF非典型例とする。

- 家族性地中海熱などの難病は、特定の遺伝子の低頻度な遺伝的変異が診断に有用。
- 変異の有無が診断だけでなく、病態の理解や創薬標的の同定にも役立つ。
- これらの疾患は比較的**シンプル**な病態を有する疾患群と言える。
- 対象的に、関節リウマチなど有病率の高い疾患は**複雑形質**と呼ばれ、遺伝的リスクの構成が非常に**複雑**であり、難病とは全く**異なる戦略**が求められる。

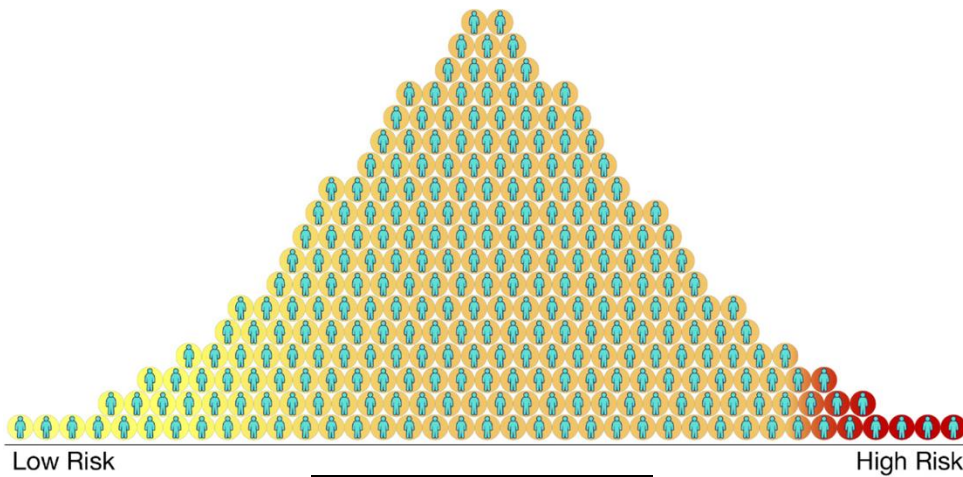
ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

複雑形質では**PRS**の有効活用が鍵になる



$$PRS_i = \sum_j^M \hat{\beta}_j \times dosage_{ij}$$

生体に与える影響の強さ (効果サイズ) リスクアレルの個数(0,1,2)



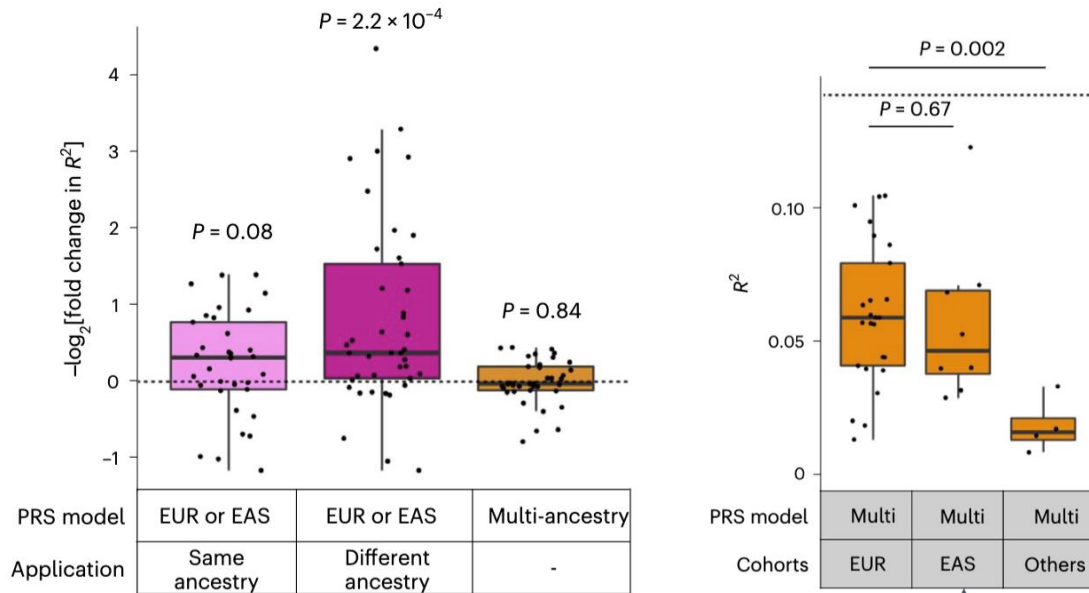
- 関節リウマチなど有病率の高い疾患は**複雑形質**と呼ばれる。
- 遺伝的リスクは**生体に与える影響が小さい多型**の影響が蓄積することで遺伝的リスクが複雑に構成される (“チリも積もれば”)。
- そのため、個々のSNPではなく多くのリスク多型の遺伝子型情報から計算される**polygenic risk score (PRS)**を用いることが重要である (ここはコンセンサスが得られている)。
- しかし、PRSの計算方法、対象とすべき集団、適応すべき臨床的場面などは、まだ**議論が未熟な状態**である。

ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

PRSを扱う現在の学術論文の多くは**臨床的価値**の検証には不向き

“インパクト”が高いと評価される論文やプレスリリースから情報を得る際の**注意喚起**

石垣・坂上・寺尾・岡田ら。
Nature Genetics 2022



左：PRSの計算に**転写因子の機能学的情報**を付与した方が精度が上がるという知見を報告。

右：PRSの計算に**多人種で実施したGWAS**の結果を利用した方が精度が上がるという知見を報告。

- 現状、本邦からのゲノム研究成果の大半は、**研究的価値**で評価された業績である。
- 例えば、欧米人が中心で行われたゲノム研究において、東アジア人のデータを発信していることに対する評価、などである。
- **研究的価値**が高い研究成果はゲノム医療実現への重要な基盤情報になるが、実臨床における**臨床的価値**に関しては、評価・検証が不十分なのが現状である。



【注意】

- **研究的価値**が高いインパクトのある論文に掲載されても、**臨床的価値**が保証される訳ではない。
- **研究的価値**を適切に評価できる研究者が、**臨床的価値**を適切に評価できるとは必ずしも限らない。

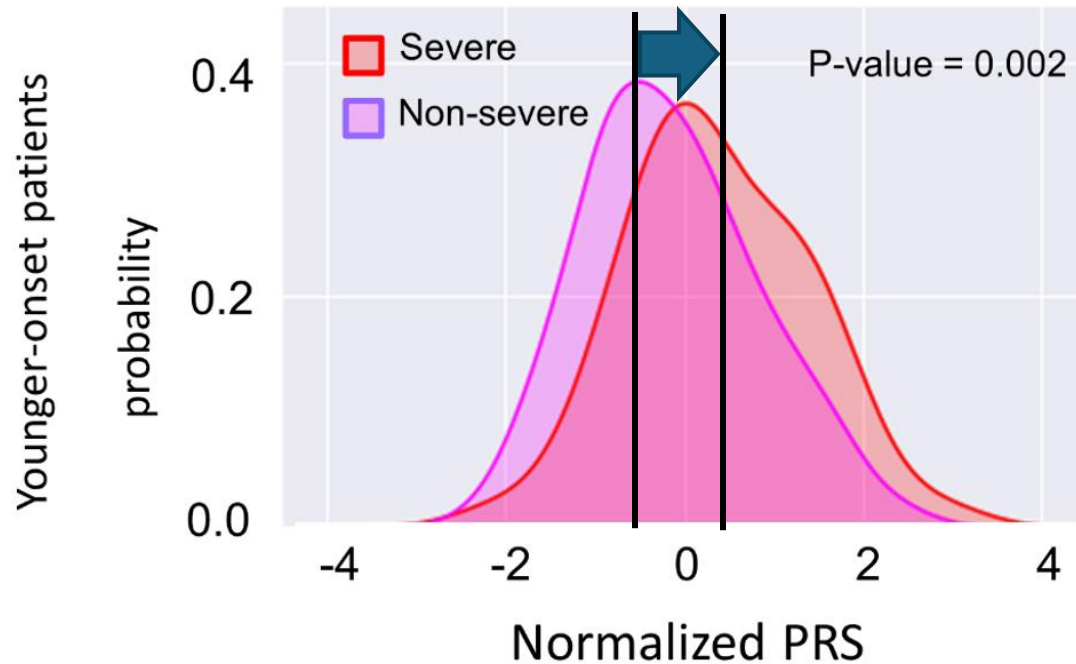
ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

PRSの臨床的有用性を検証するための研究資源確保や技術的サポート体制が鍵

臨床的価値に関して適切な評価が可能な研究者・グループに本議論・研究に参入してもらう重要性

本田・高地・針谷ら.

Arthritis and Rheumatology 2021



- 関節リウマチでは骨破壊が重要な臨床的指標
- PRSが骨破壊を予測できることを初めて報告

- **臨床研究者**が本議論・研究に参入することが重要。
- 複雑形質のゲノム研究は専門外の研究者には難解な要素が多いため、参入に消極的な研究者は多い。
- しかし、PRSは他の臨床スコアと同様に扱えるため、**PRSはゲノム学の専門ではない臨床医が十分に解釈可能な指標**である。

提案する研究体制

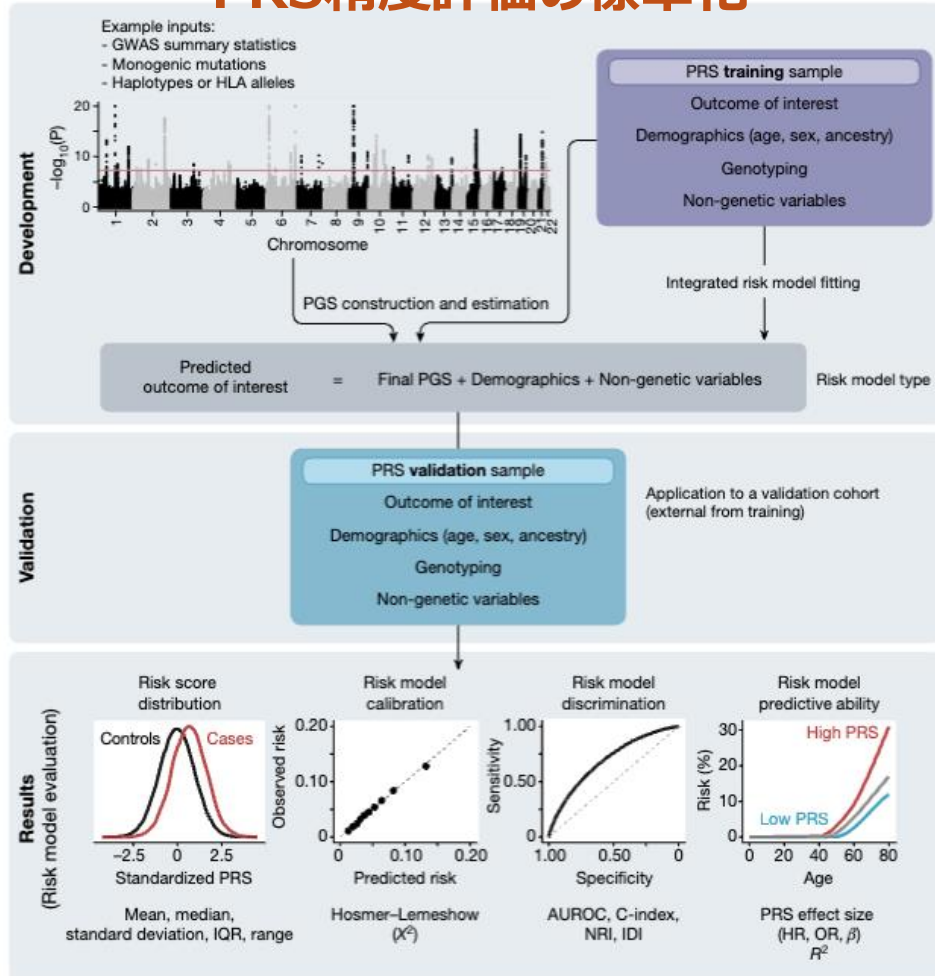


ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

PRSの臨床的有用性を検証には評価指標の標準化が必須

Wand et al. *Nature* 2021

PRS精度評価の標準化



"Drawing on the input of experts in epidemiology, statistics, disease-specific applications, implementation and policy, this comprehensive reporting framework defines the minimal information that is needed to interpret and evaluate PRSs, especially with respect to downstream clinical applications."

"疫学、統計学、疾患特異的応用、実施、政策の専門家による意見を参考に、この包括的な報告の枠組みでは、特に**下流の臨床応用**に関して、**PRSを解釈および評価するために必要な最小限の情報**を定義した。"

具体案：

- 研究費の採択要件として、予め定められた臨床的有用性の判断に重要な評価指標を公開・報告することを義務付ける。
- 報告バイアスを抑制するため、結果の成否に関わらず、全て報告することを義務付ける。

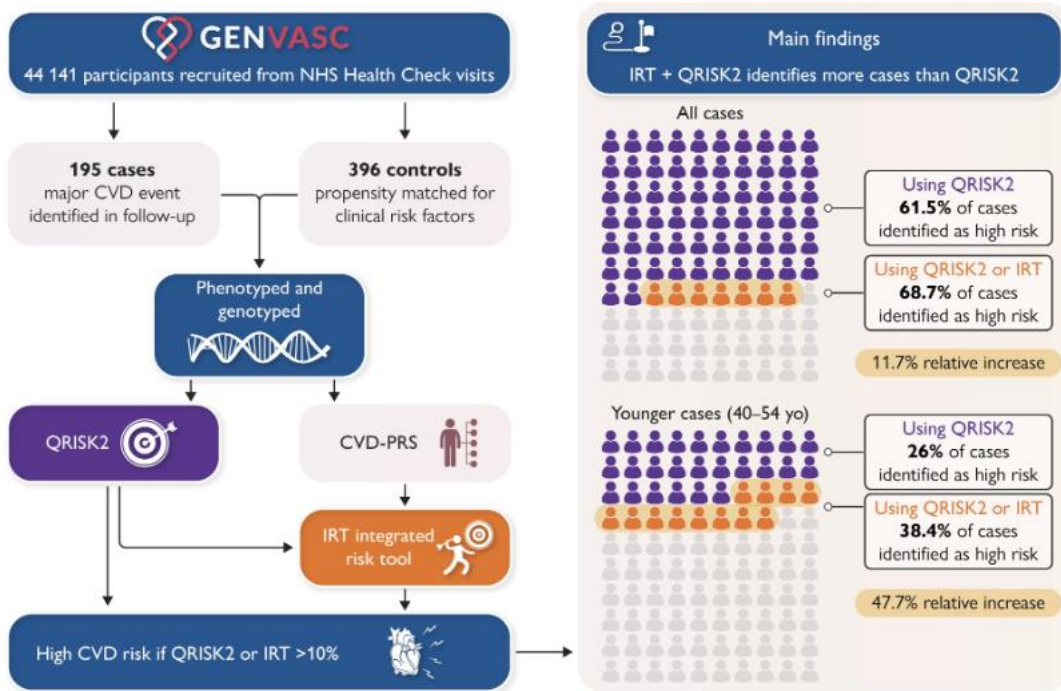
ゲノム医療実現に向けたパス①：予測・層別化

海外におけるゲノム情報を活用した臨床研究の例

後方視的研究

Samani et al.

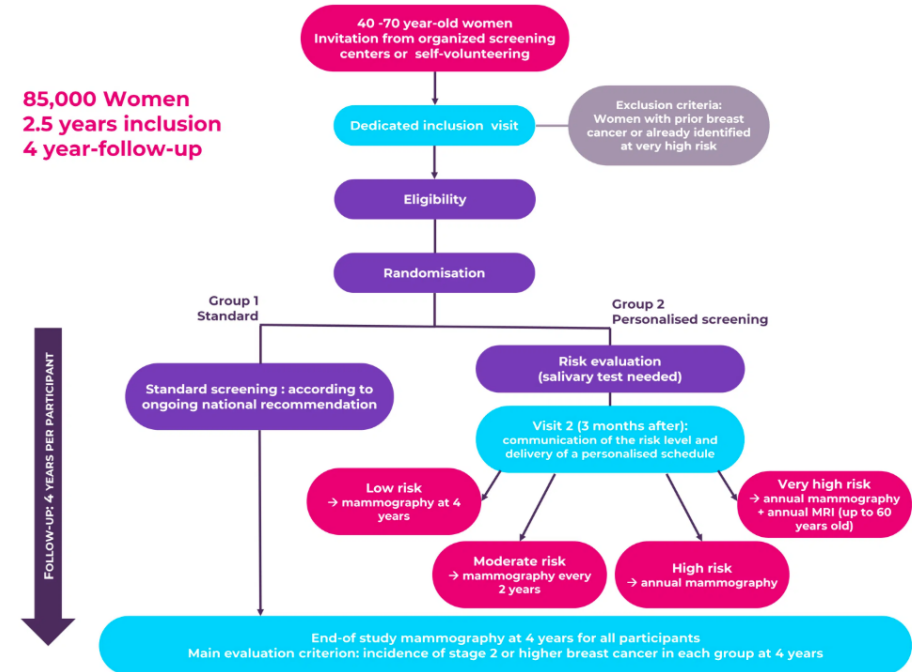
European Heart Journal 2024



- 虚血性心疾患を対象。
- 実際の臨床場面でのPRSの有用性を検証。
- 一般的なリスクスコアと比較して、PRSの併用は、11%多い（若年者では47.7%多い）患者を発症前に同定できる。

前方視的研究

<https://www.mypebs.eu/the-project/>
Study design



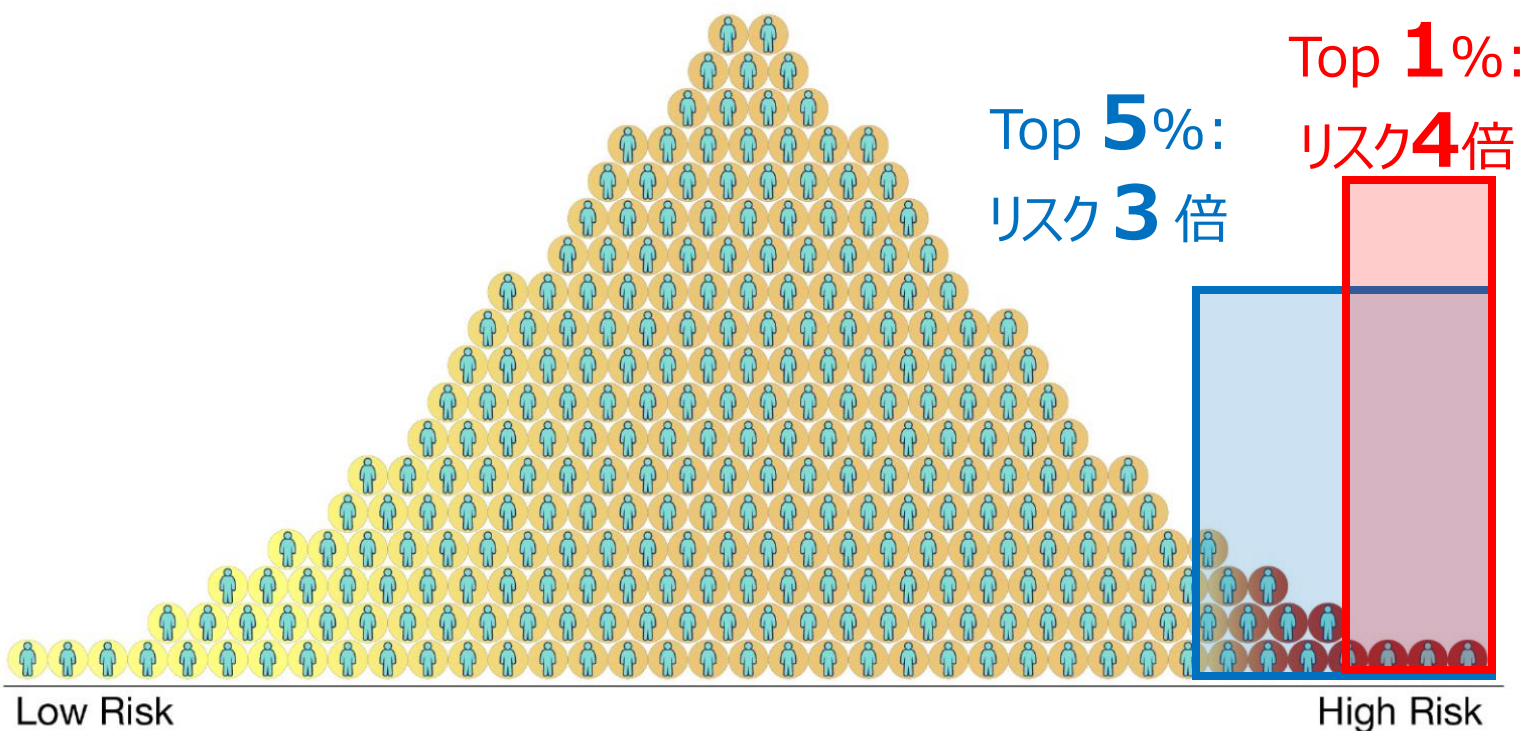
- 乳がんを対象。
- 従来リスクスコアにPRSを併用して高リスク群を同定し、精密検査による慎重な経過観察をすることで、進行期乳癌を減らせるかを評価。
- Nature Medicine誌の2025年の注目すべき11研究に選ばれる。

ゲノム医療実現に向けたパス②：病態解明

PRSが生体に与える影響は解明されていない

問題点：

- PRSにもとづいて高リスクな個人を選択した後にどのように**予防・治療介入**すべきか？
- PRSの**生体に与える影響**が解明されていないため、**介入方法**は確立していない。



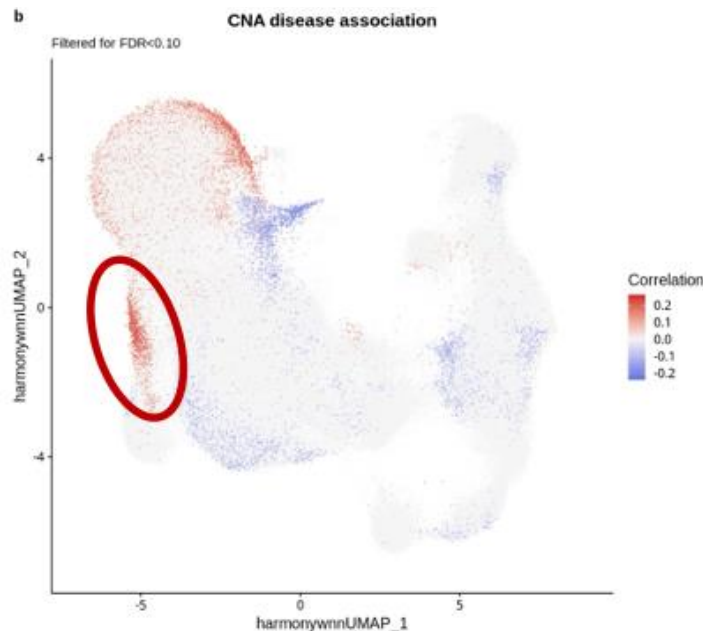
- 現時点での医療では、関節リウマチのPRSが高い（発症リスクが高い）健常人を同定しても、経過観察以外にできないことがない。
- PRSが高い人の中で生じている未病状態を分子レベルで理解することが必要。

ゲノム医療実現に向けたパス②：病態解明

PRSが生体に与える影響を解明するには新しい実験アプローチが必要

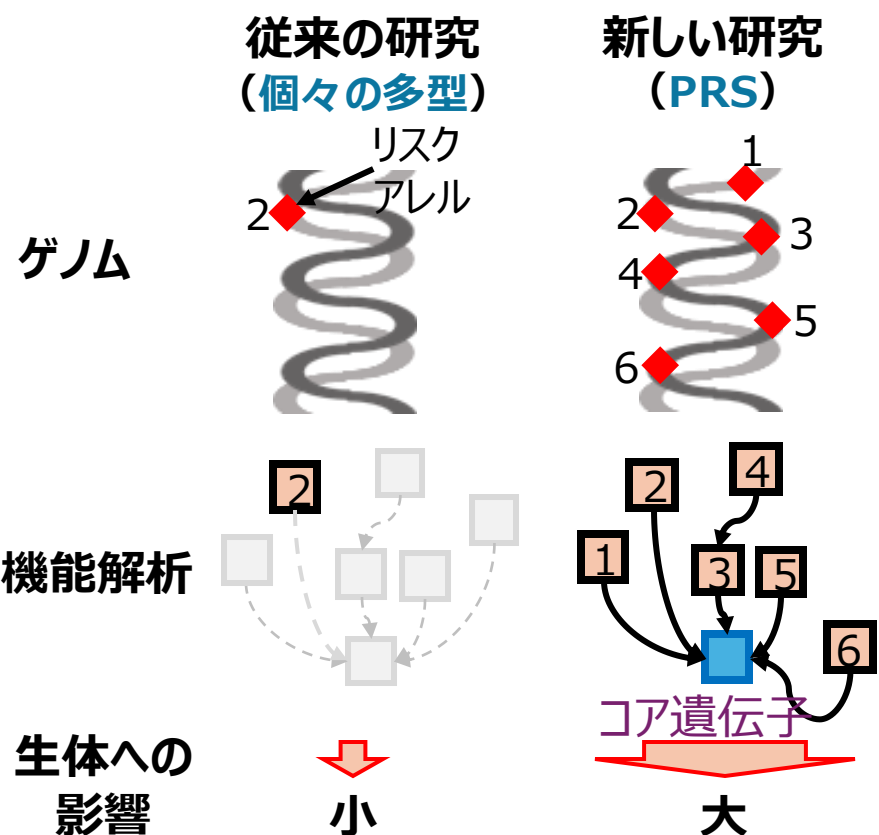
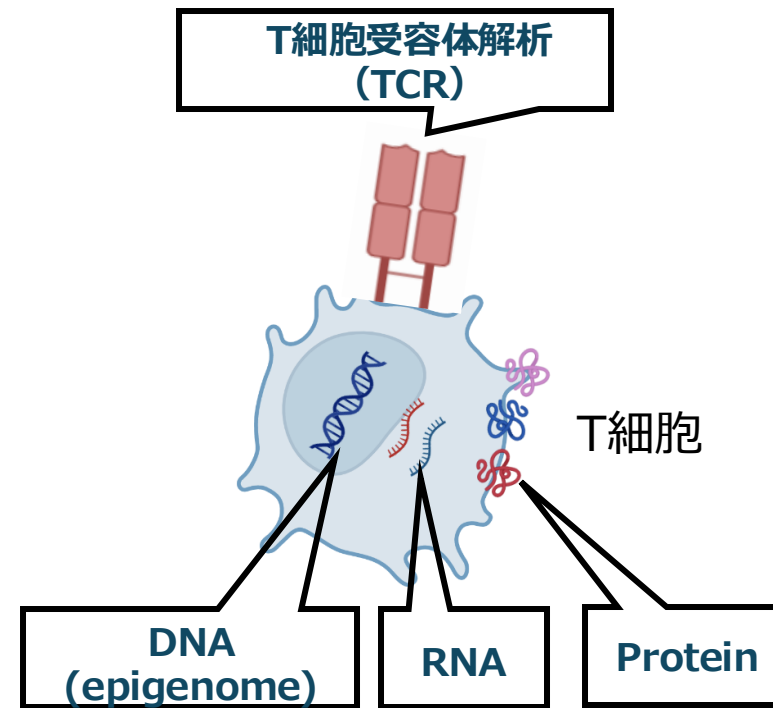
1. 細胞集団の量的変化

PRSが高いドナーではどのような細胞集団が増えるのか？



2. 細胞集団の質的变化

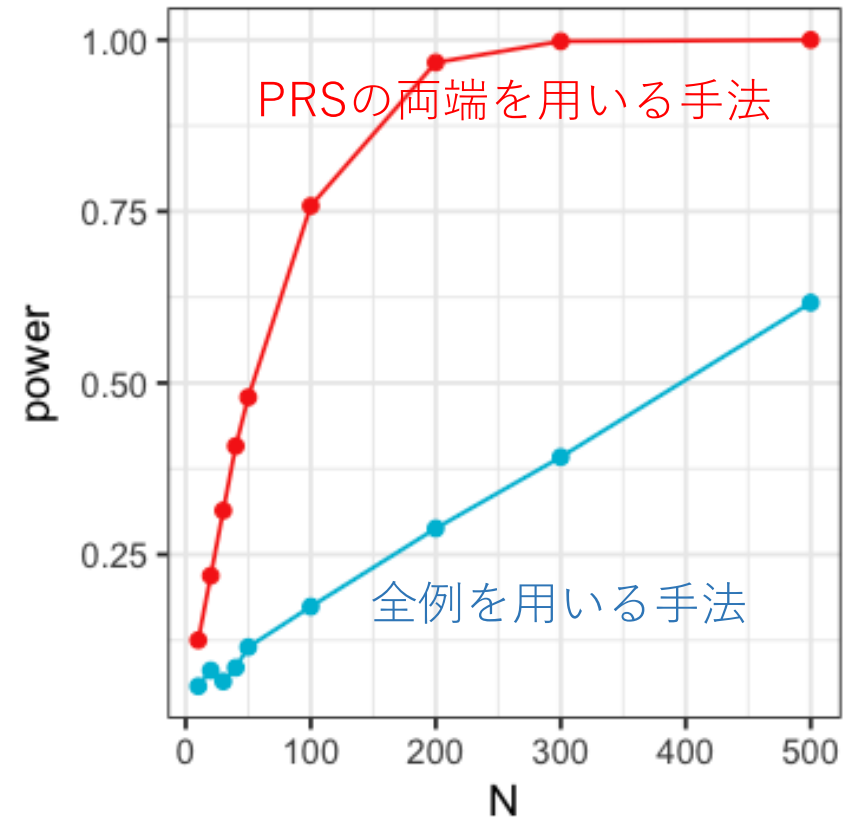
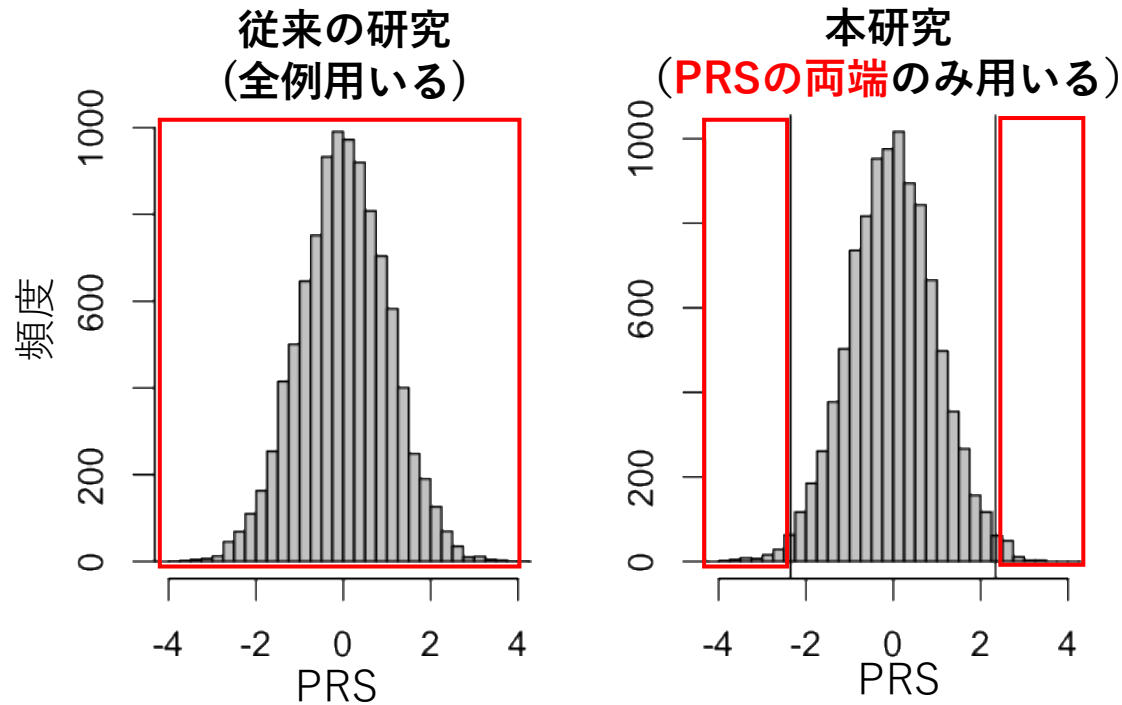
PRSが高いドナーではどのようなオミックス情報の変化が生じるのか？



ゲノム医療実現に向けたパス②：病態解明

PRSが生体に与える影響を解明するには新しい実験アプローチが必要

遺伝子型に基づくサンプル回収



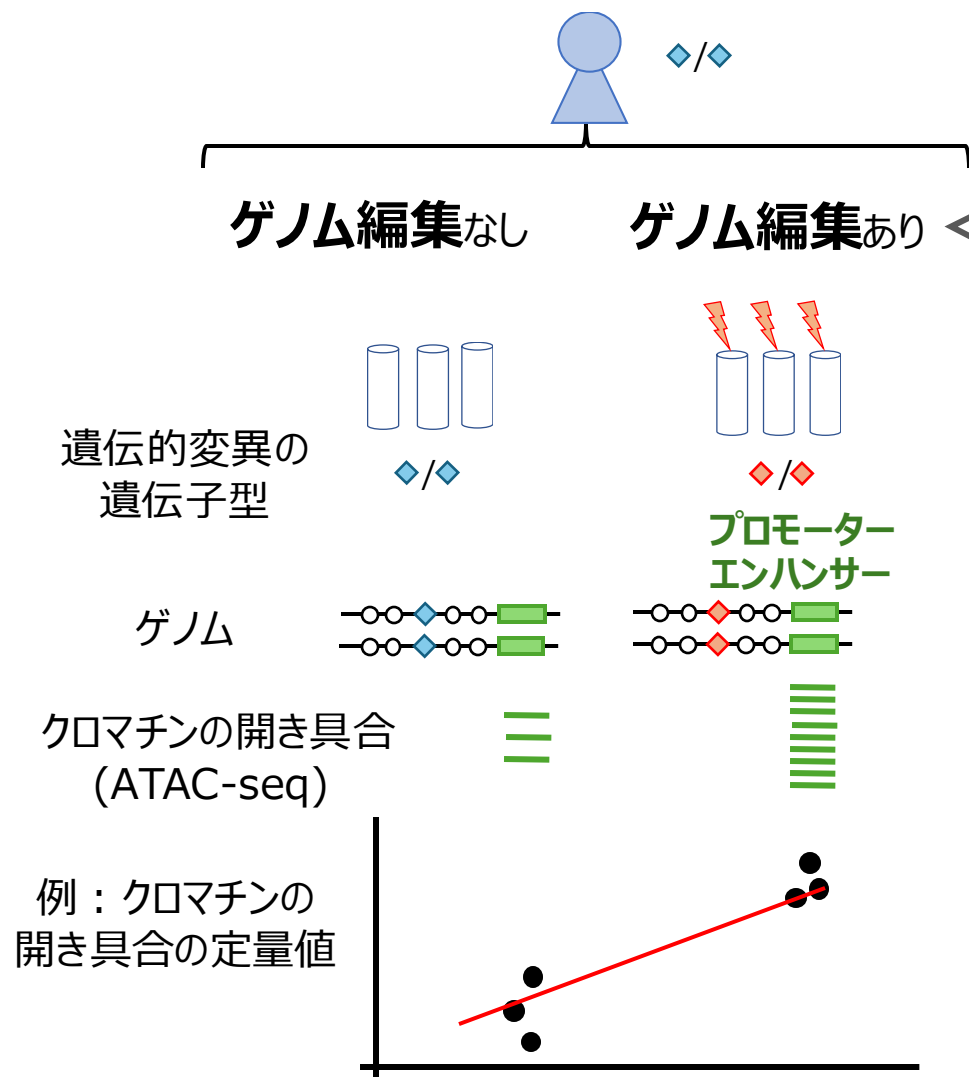
従来的手法より検出力が向上



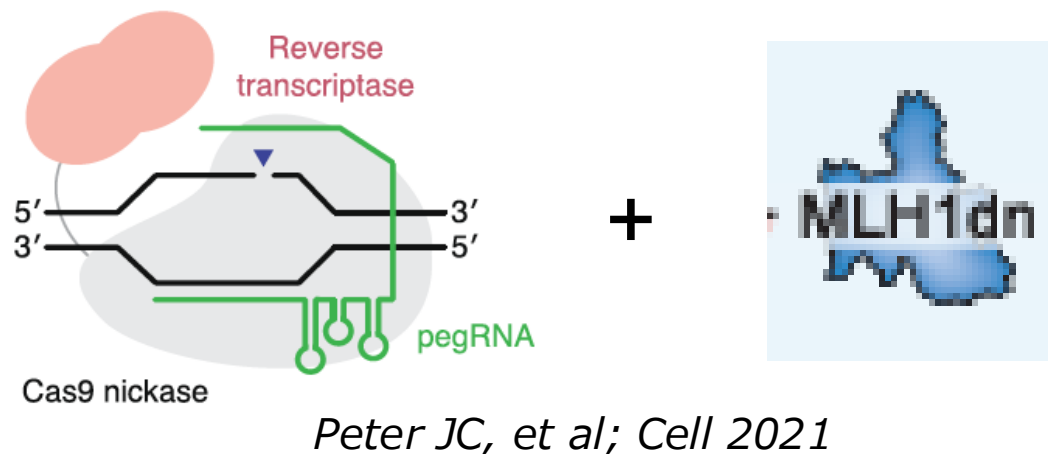
バンクの既存情報・試料の有効活用が重要

ゲノム医療実現に向けたパス②：病態解明

リスク多型が生体に与える影響を解明するには新しい実験技術が必要



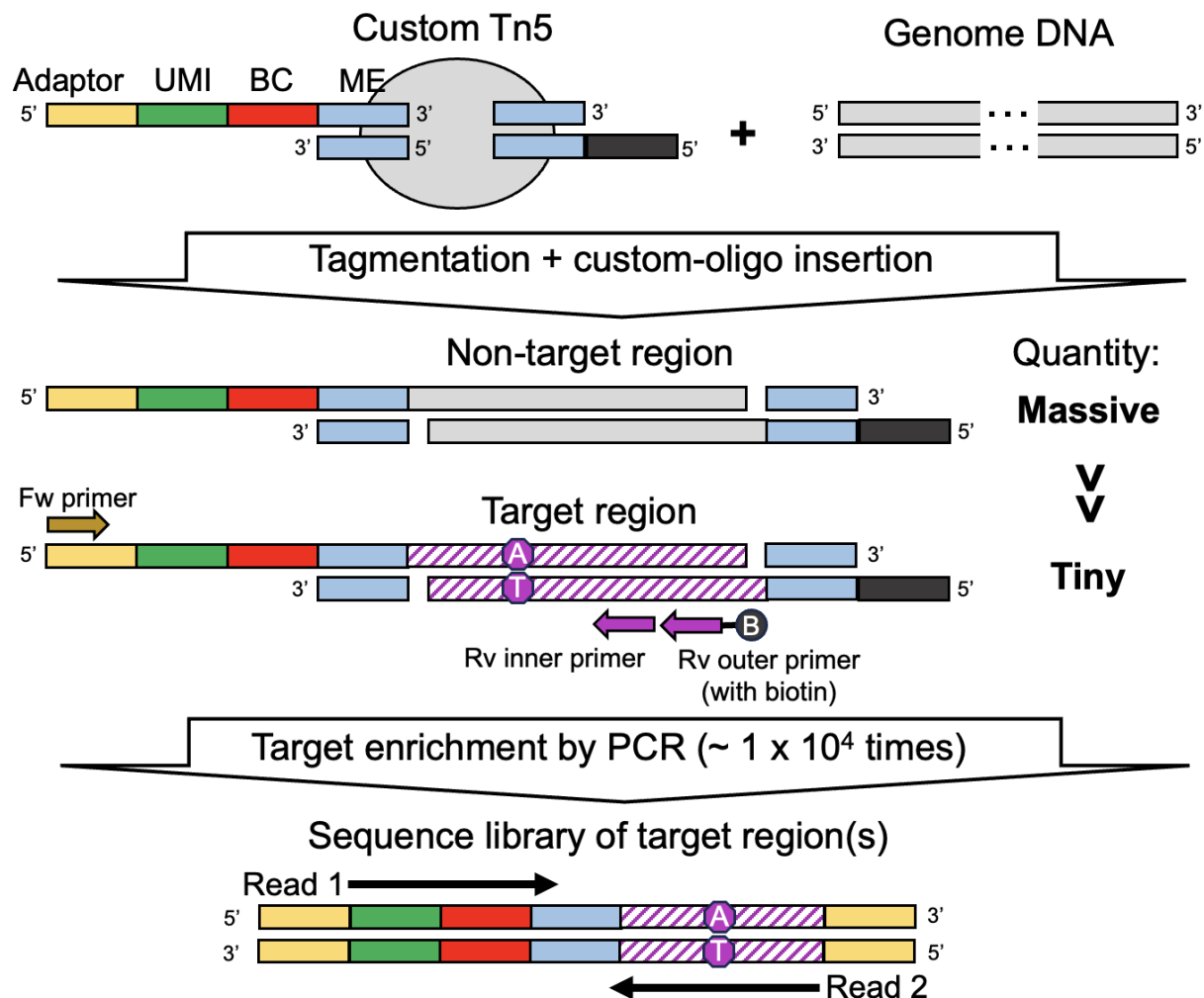
- **ゲノム編集技術**を活用した実験システムの推進が必要。
- 自由度が最も高い**prime editing**の有効性。
- 編集効率を高めるため**MLH1dn**の併用。
- **ヒトリンパ球**での編集は可能



- ゲノム編集を用いれば、編集した細胞と、しない細胞の**2群比較**が可能となる
- 遺伝的変異の機能評価を**効率的**に実施できる

ゲノム医療実現に向けたパス②：病態解明

リスク多型が生体に与える影響を解明するには新しい**実験技術**が必要



UNICHO-seqの開発

UNIque molecular identifier counting of regional **CHRO**matin openness with **SEQ**uencing

- 特定の遺伝的変異を編集した後に、その人工変異が**クロマチン開閉具合**に与える効果を高い**“効率”**で、高い**“精度”**で、評価する新しい実験系を開発
- 分子標識である**UMI**、**サンプル標識であるバーコード** (図のBC) をクロマチンが開いている部分に挿入
- 目的の領域を特異的に増幅することで、通常的手法 (ATAC-seq) に比べて目的領域のリードを**数万倍濃縮**することができる

まとめ

- 従来のゲノム研究で得られた成果を**医療に還元**するためには大きな**方向転換**が必要である。
- PRSを活用した臨床転帰の**予測**や患者の**層別化**は、ゲノム医療実現のための重要な方向性になる。
- そのためには、PRSを取り入れた**臨床研究**が重要であり、**臨床研究者**を中心とした**研究体制の整備**が急務である。
- PRSやリスク多型の**機能解明**は病態理解の基盤情報となり、医学・医療の発展を支える重要な柱となる。そのためには**実験アプローチ**や**実験技術**の改良が必須。
- ゲノム研究においても**基礎的研究の価値**を再評価する必要がある。
- PRSの臨床的な有効活用に関する議論と**並行**して、機能解明を推進することが重要。
- 機能解明には時間を要するため、**長期的（5年以上）な研究サポート**が必要。研究資金サポートのサイクルを見直す必要がある。