

2025年2月3日

## 第3回次世代医療実現のための基盤形成に関する作業部会

# バイオバンクを活用した 新規診断法開発・ 創薬研究支援体制の提案

山内 敏正(東京大学大学院医学系研究科)

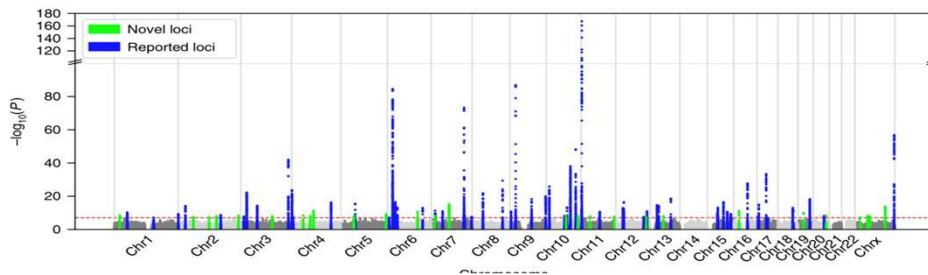
鈴木 顕(東京大学大学院医学系研究科)

# 背景

## バイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク等 オールジャパン体制で日本のゲノム研究コミュニティは世界を リードする成果を創出してきた

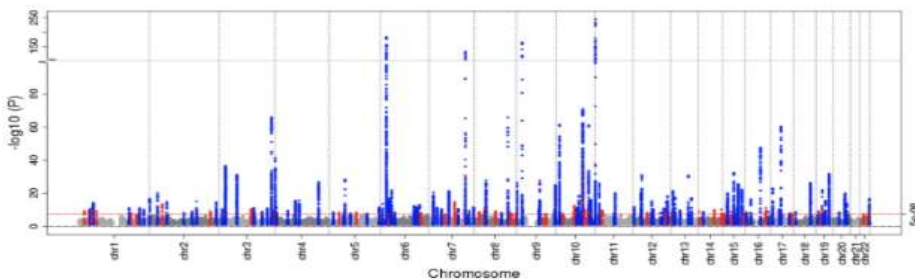
Letter | Published: 04 February 2019

### Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population



Article | Published: 06 May 2020

### Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals



全世界に広がる共同研究

日本人集団20万人・東アジア人集団40万人・多民族集団250万人の大規模GWAS  
を主導し、1289の2型糖尿病リスクバリエントを同定し、病態解明、プレシジョン・メ  
ディシンの確立に向けて貢献してきた

Suzuki, Yamauchi et al. *Nature* 2024, Spracklen, Suzuki, Yamauchi et al. *Nature* 2020,  
Suzuki, Yamauchi et al. *Nat Genet* 2019

# 大規模マルチオミクス解析による糖尿病の病態解明と個別化予防の社会実装 BMI低値群ではT2DのPRS予測が向上

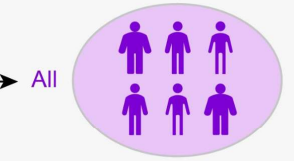
## BMI-stratified polygenic prediction model

Stratified random sampling based on BMI values

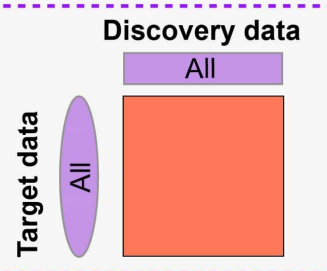
Original samples



All samples obtained by random sampling

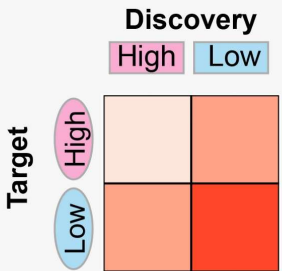
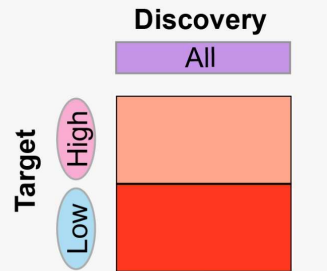
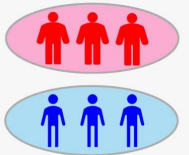


PRS Heatmap



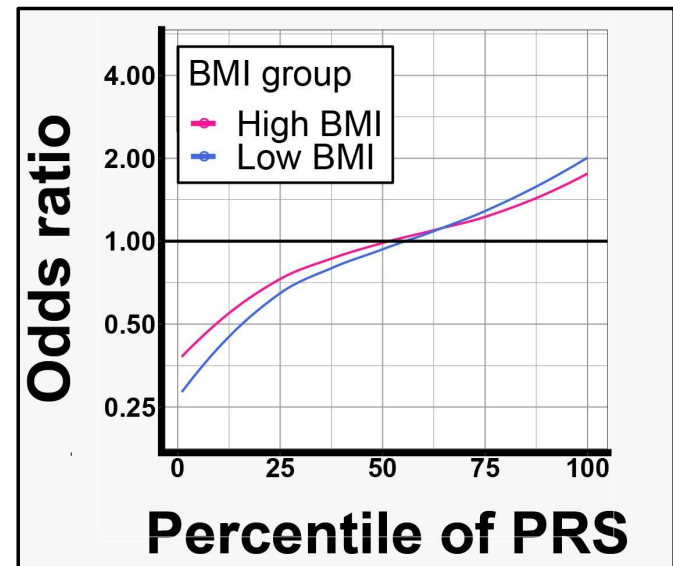
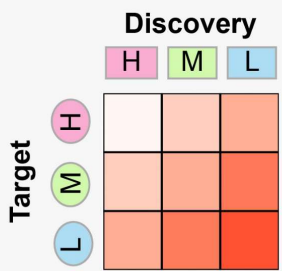
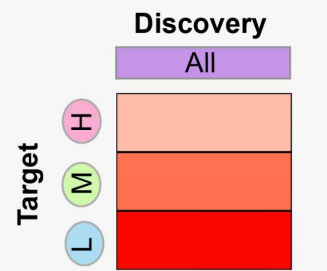
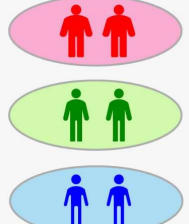
Stratified samples into two BMI groups

High BMI  
Low BMI



Stratified samples into three BMI groups

High BMI  
Middle BMI  
Low BMI



方法:対象集団をBMIで層別化することで、サブタイプを疑似的に分離してPRS予測

結果:

- PRSの予測精度はBMI低値群で向上した
- 日本に多い痩せ型T2Dは遺伝的な要因が強く、PRS予測に適することが示唆される

T. Ojima, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, Y. Okada et al.  
*Nat Genet* 56:1100-1109, 2024

# 250万人規模の多民族GWAS

民族集団	GWASの数	症例群 サンプル数	対照群 サンプル数	有効サンプル数 (前回実施分)	%
AFR	26	51,853	104,885	133,134 (32,593)	10.7
EAS	40	88,109	339,395	247,158 (139,728)	19.8
EUR	36	242,283	1,569,734	751,755 (251,740)	60.3
HIS	17	29,375	59,368	73,033 (27,417)	5.9
SAS	17	16,832	33,767	41,577 (40,737)	3.3
Total	136	428,452	2,107,149	1,246,658 (492,191)	

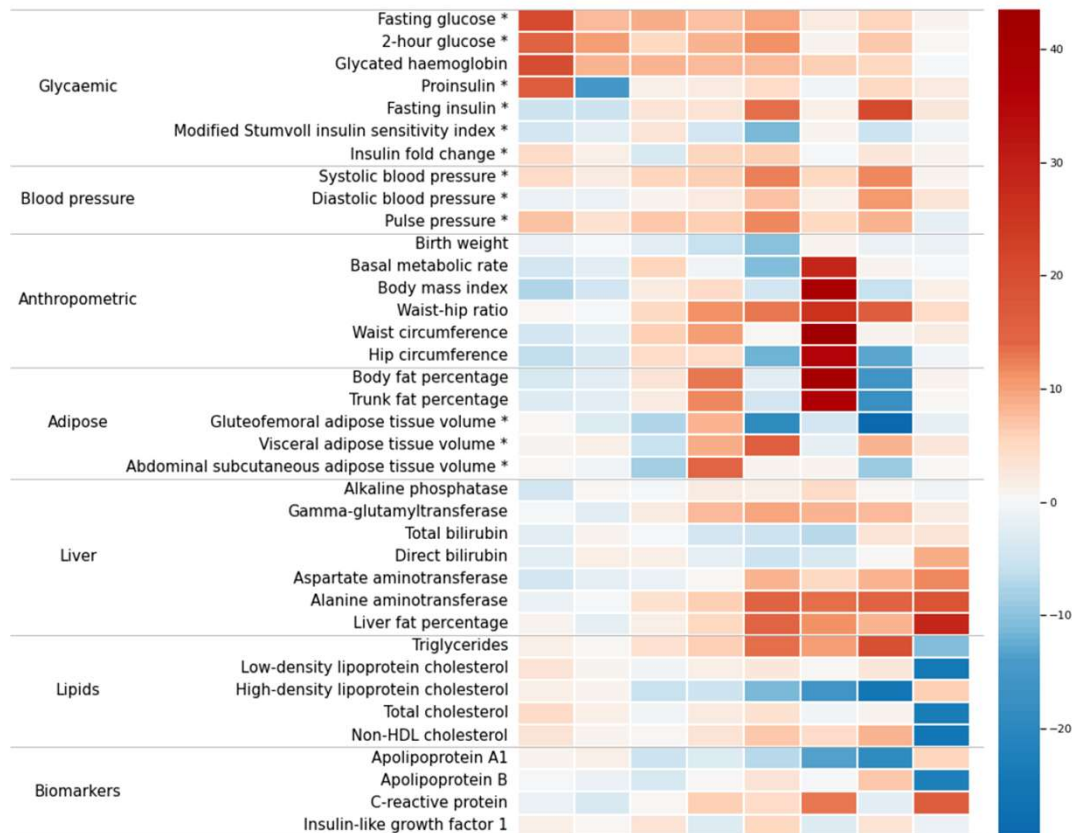
K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, T2D Global Genomics Initiative et al. *Nature* 627:347-357, 2024

## サブタイプ Genetic Risk Score(GRS)検証



- **世界最大の2型糖尿病GWASコンソーシアム** Type 2 Diabetes Global Genomics Initiative (T2DGGI) **250万人規模** (2型糖尿病43万人、非ヨーロッパ人40%)のGWASを実施し、有効サンプル数は2.5倍に拡大
- **BBJ/AMED GRIFINは東アジア最大、全世界でも3番目のサンプル数**
- **BBJ/AMED GRIFINは全コホート中唯一、サブタイプGRS解析の両方に貢献した**

• 611領域(内、145領域が新規)における**1,289の独立したシグナル**( $P < 5 \times 10^{-8}$ )を同定  
 • 37の心血管・代謝形質に与える効果に基づき、**1,289のシグナル**にクラスタリングを実施し**8個のクラスター**を定義した



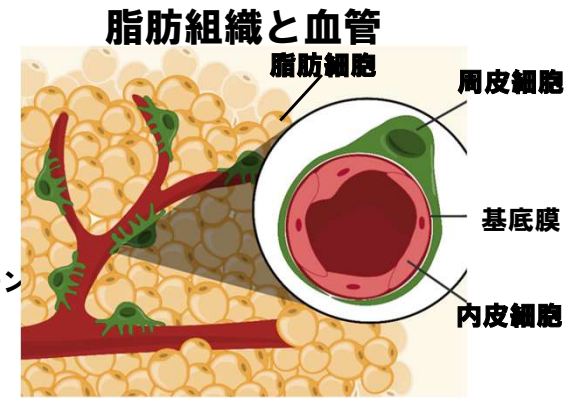
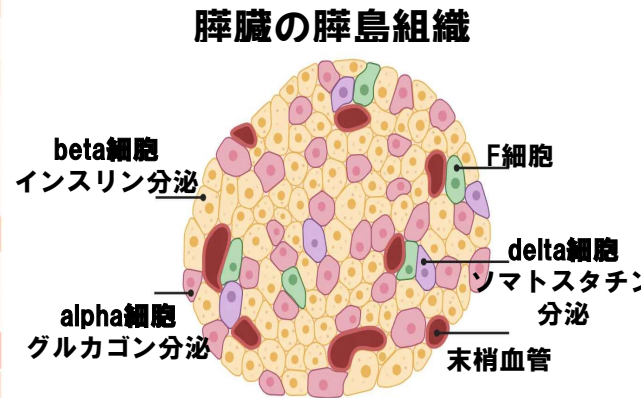
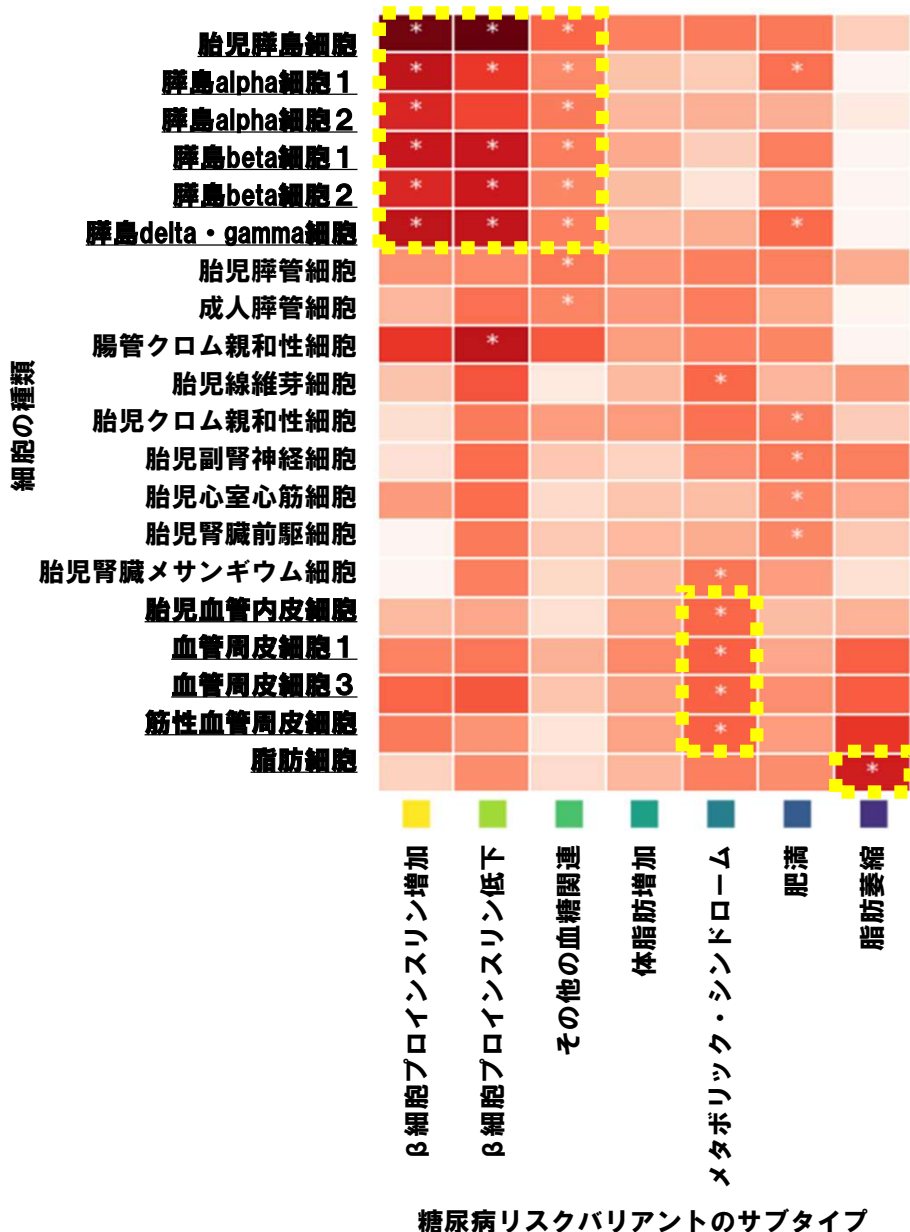
2型糖尿病リスクアレルが  
形質の値を  
上げる↑場合は赤  
下げる↓場合は青

## 2型糖尿病シグナルの各クラスターが 心血管・代謝形質に与える効果

- β細胞、プロインスリン増加 クラスター**  
↑空腹時血糖値、プロインスリン  
(TCF7L2,KCNQ1,CDKAL1, ...)
- β細胞、プロインスリン低下 クラスター**  
↑空腹時血糖値、↓プロインスリン  
(CDC123-CAMK1D,HNF1B,KCNJ-ABCC8, ...)
- その他の血糖関連 クラスター**  
↑空腹時血糖値、HbA1c  
(GCC1-PAX4-LEP,ANKRD55,GCKR,UBE2E2, ...)
- 体脂肪増加 クラスター**  
↑体脂肪、腹部皮下脂肪  
(ZMIZ1,HMGA2,CTBP1)
- メタボリック・シンドローム クラスター**  
↑内臓脂肪、中性脂肪、血圧  
(IGF2BP2,CCND2,HHEX-IDE, ...)
- 肥満 クラスター**  
↑肥満度  
(FTO,MC4R,MACF1, ...)
- 脂肪萎縮 クラスター**  
↑空腹時インスリン、↓鼠径大腿部脂肪、  
体脂肪  
(IRS1,GRB14-COBL1,PPARG)
- 肝臓・脂質代謝 クラスター**  
↑肝脂肪、肝胆道系酵素  
(TOMM40-APOE-GIPR,TM6SF2,PNPLA3)

K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, T2D Global  
Genomics Initiative et al. *Nature* 627:347-357, 2024

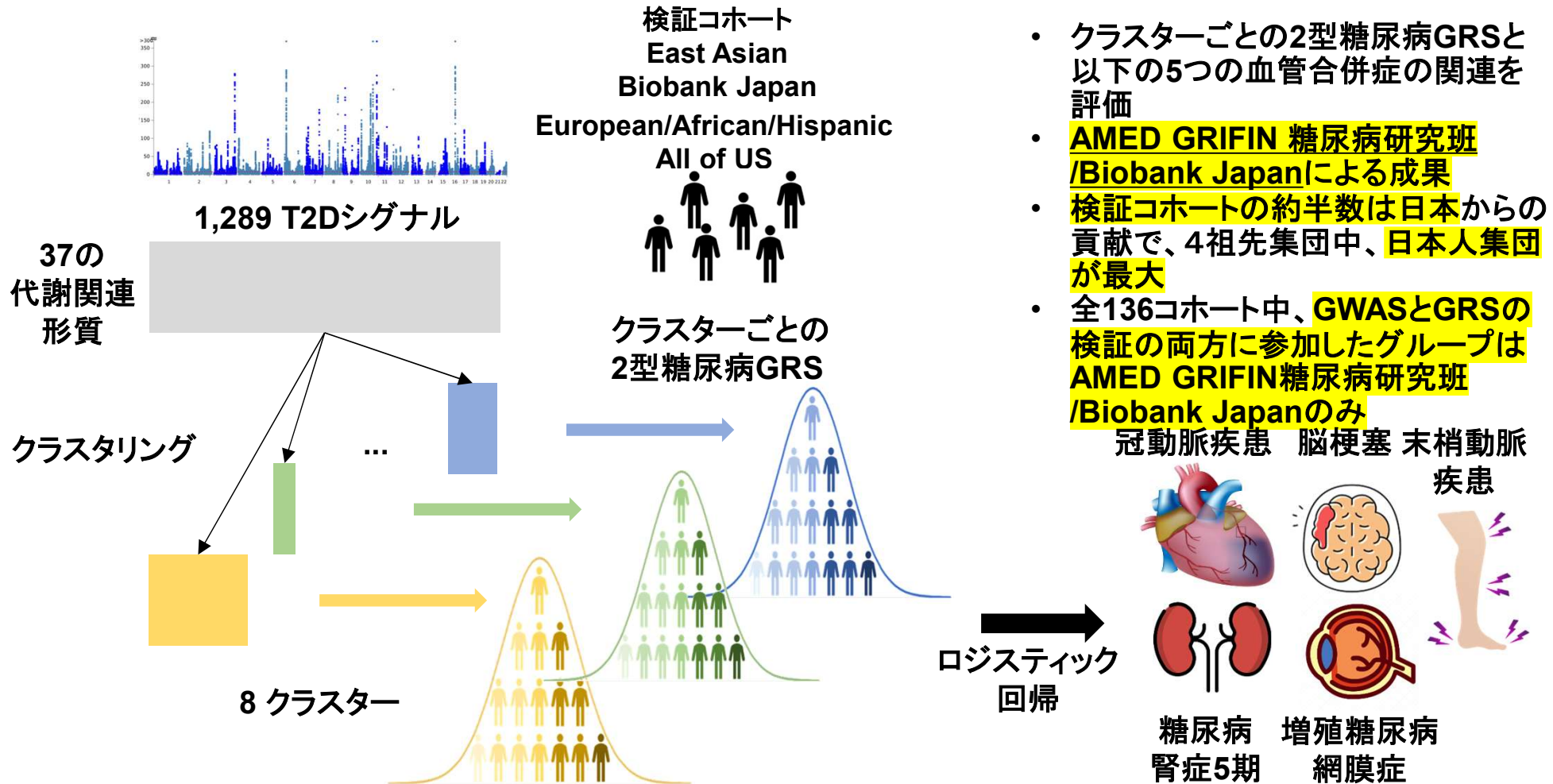
# 当科の取り組みの例: 1細胞解析による糖尿病バリエントの細胞特異性解析



- 8つのサブタイプと1細胞ATAC-seqデータとの統合解析を実施し、細胞種に特異的なオープンクロマチン領域への集積を同定
- インスリン分泌に関連するバリエントは、血糖値を調節するホルモンを分泌する膵臓の膵島細胞の遺伝子発現領域に集積。
- メタボリック・シンドロームに関連するバリエントは血管の内皮細胞、周皮細胞に集積。
- 皮下脂肪低下に関連するバリエントは、脂肪細胞に集積。

K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, T2D Global Genomics Initiative et al. *Nature* 627:347-357, 2024

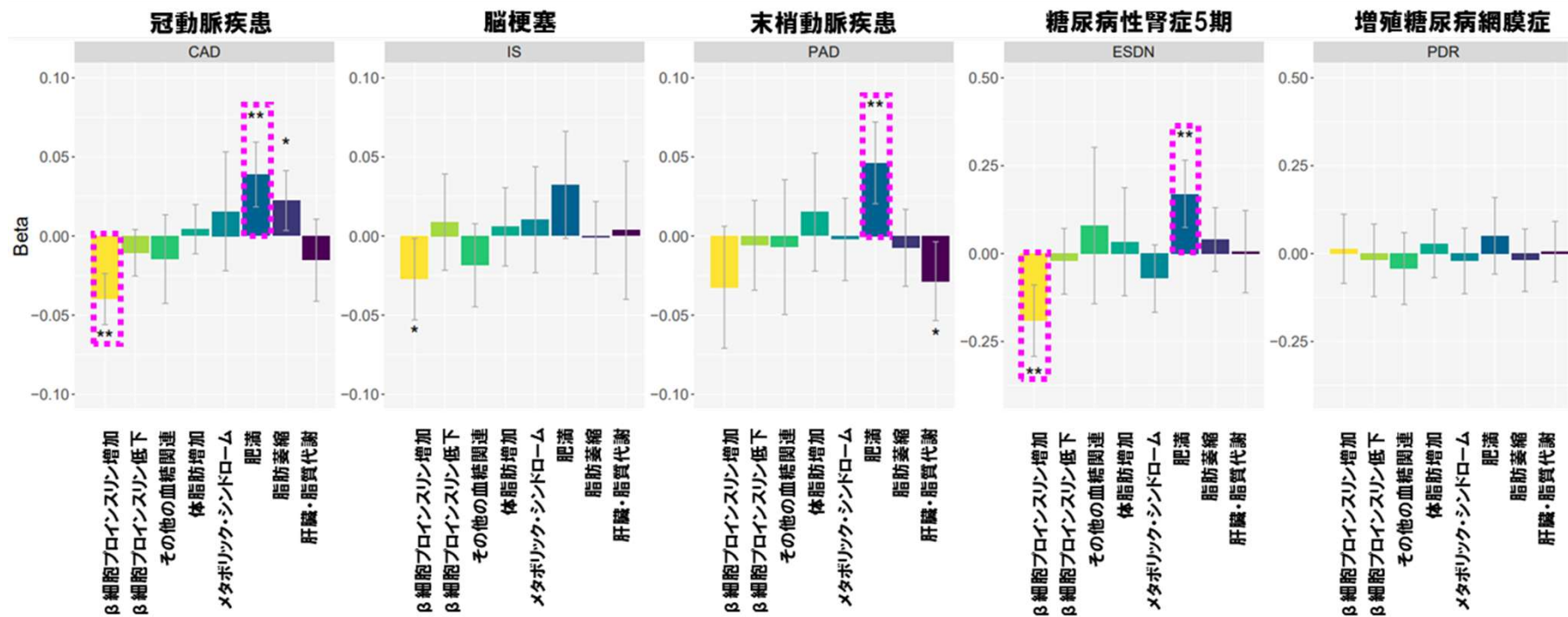
# クラスターごとの2型糖尿病genetic risk score (GRS)と 糖尿病合併症との関連(方法)



- クラスタごとの2型糖尿病GRSと以下の5つの血管合併症の関連を評価
- **AMED GRIFIN 糖尿病研究班/Biobank Japanによる成果**
- 検証コホートの約半数は日本からの貢献で、4祖先集団中、**日本人集団が最大**
- 全136コホート中、**GWASとGRSの検証の両方に参加したグループはAMED GRIFIN糖尿病研究班/Biobank Japanのみ**

K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, T2D Global Genomics Initiative et al. *Nature* 627:347-357, 2024

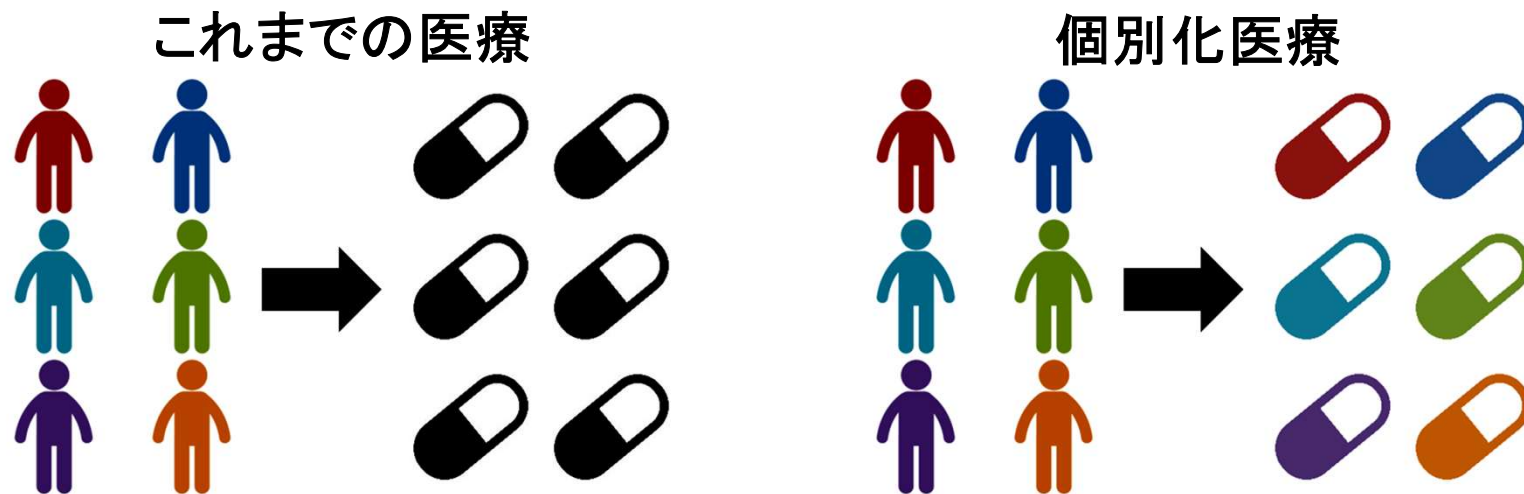
# 包括的ゲノム解析による糖尿病合併症の個別化予防のエビデンス確立 2型糖尿病subtype polygenic risk score (PRS)と糖尿病合併症との関連



- **肥満クラスターは冠動脈疾患、末梢動脈疾患、糖尿病性腎症5期に正の効果**を有した
- **β細胞プロインスリン増加クラスターは冠動脈疾患、糖尿病性腎症5期に負の効果**を有した
- **増殖糖尿病網膜症ではT2D全体PRSで補正するとサブタイプPRSの効果は無かった**
- **糖尿病網膜症の予防には血糖コントロールが最重要**である一方、**糖尿病性腎症は遺伝素因によって約半分の方が守られている**という臨床的「謎」の原因の解明に世界で初めて成功
- **遺伝的要因のサブタイプと糖尿病の治療薬の血糖値改善作用の関連も解析中**



## 糖尿病の病態・合併症のリスク・薬剤反応性に基づく ゲノム個別化医療(精密医療)



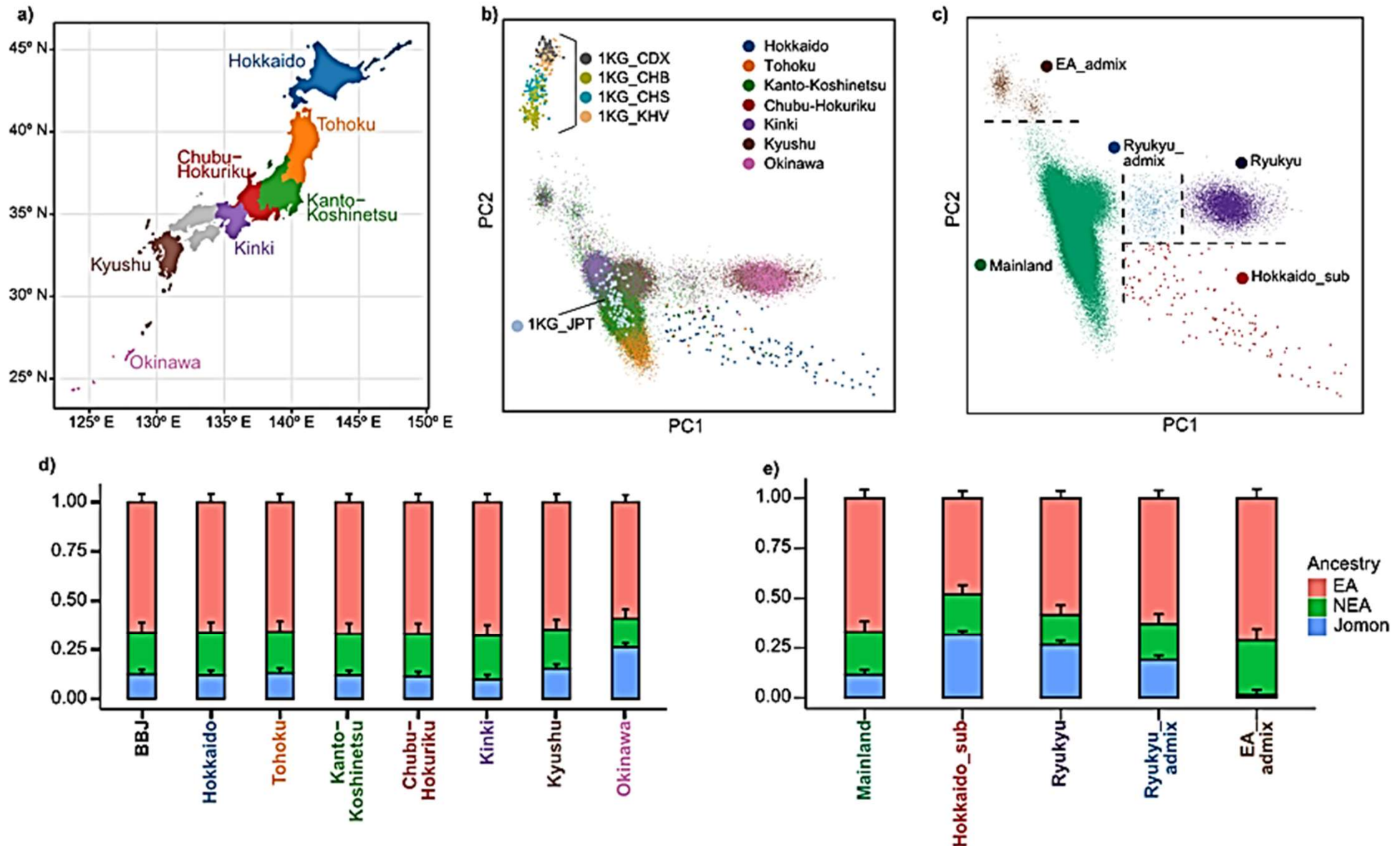
従来は**全員に画一的な標準治療(平均値の医療)**が行われてきた。

今後は、**個々人の病態・合併症のリスク・薬剤反応性に応じて最適化された治療法の選択(血糖マネジメント目標・薬剤)**が期待される。

K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, T2D Global Genomics Initiative et al. *Nature* 627:347-357, 2024

# Genetic Legacy of Ancient **Hunter-Gatherer Jomon** in Japanese Populations

K Yamamoto, • K. Suzuki, •T. Yamauchi, T. Kadowaki, Y. Okada et al. *Nat Commun* 15:9780, 2024



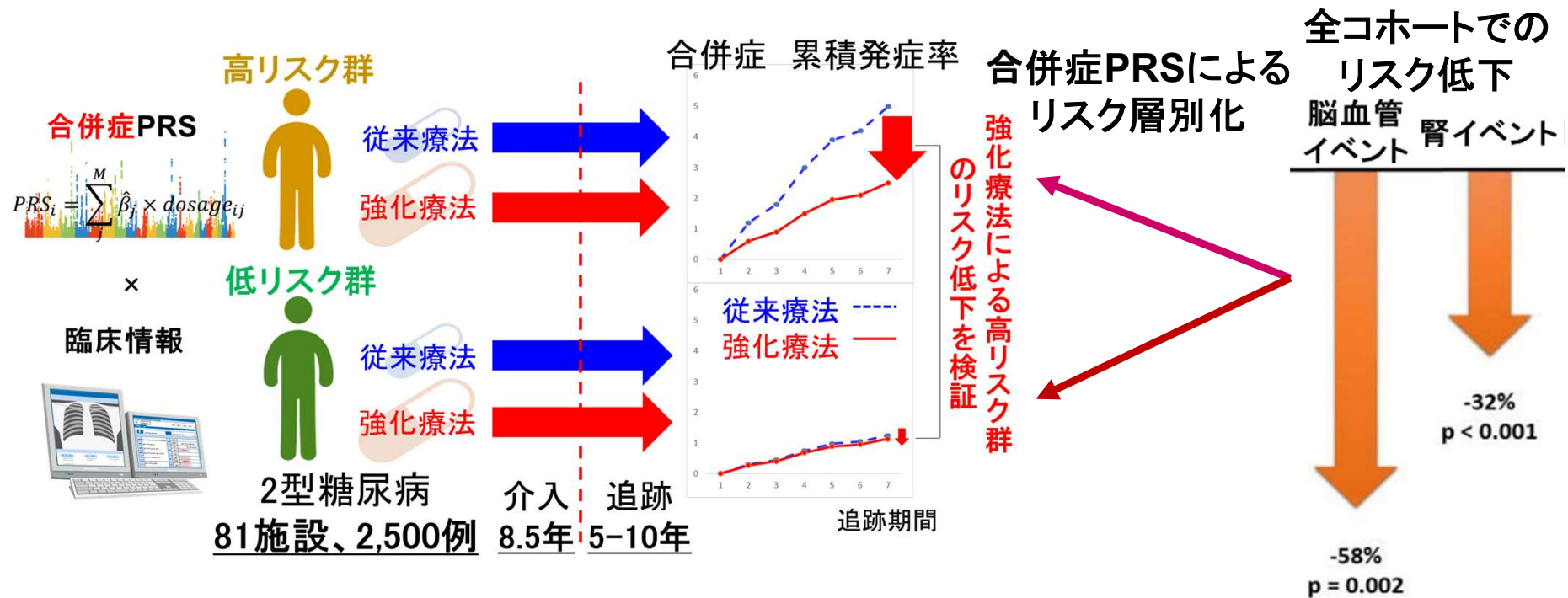
# 住民コホート・健診コホートにおける糖尿病PRSの検証

## ゲノム・臨床情報に基づく糖尿病個別化予防の社会実装



- 長期かつ詳細な問診、検査、糖尿病発症のアウトカム情報がある東大病院 予防医学センター、虎の門病院 健康管理センターにて、2型糖尿病PRS、サブタイプPRSからPRSプロフィールを算出し、個別指導を行い、糖尿病予防の個別化保健指導ガイドライン策定のための礎とする。

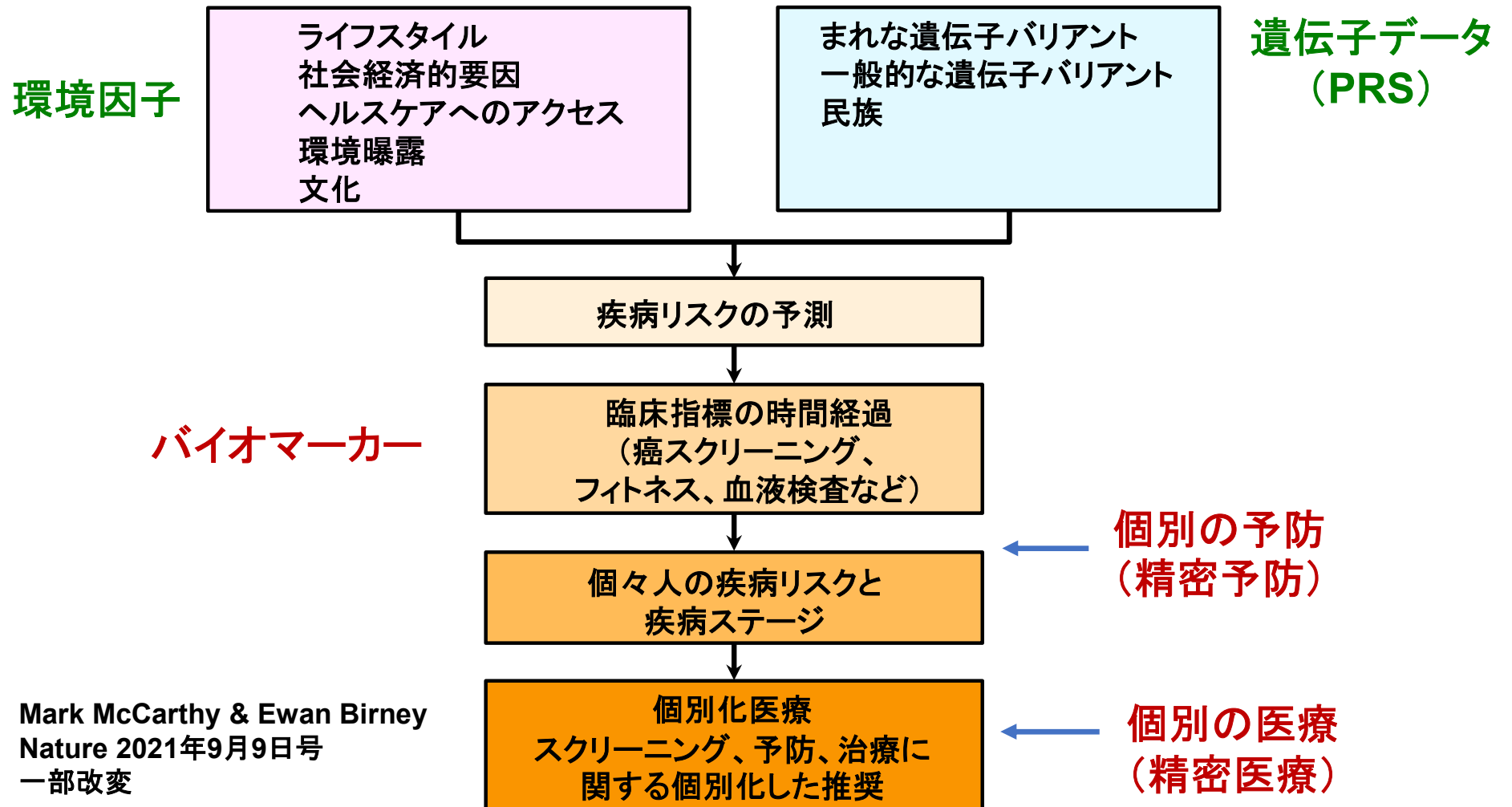
# 方法: 大規模臨床試験J-DOIT3における糖尿病合併症PRSの検証



(Lancet Diabetes Endocrinol 2017)

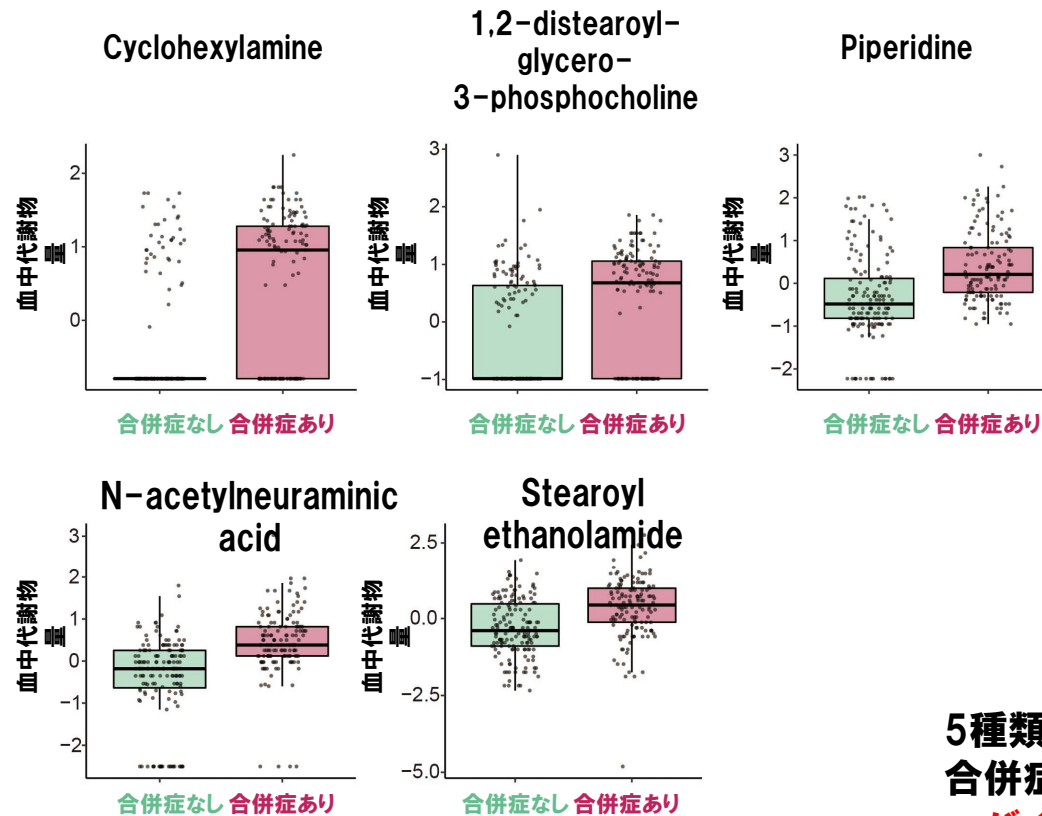
- **J-DOIT3は強化療法が2型糖尿病患者の糖尿病合併症を減らす**ことを示した。
- **一律の強化療法は医療資源・患者の負担が大きく、合併症リスクにより患者を層別化し、高リスク群に強化療法を選択的に実施**することで、**効果的、効率的な治療効果**が得られかつ、**患者のQOLが向上し医療費が適正化**される。
- J-DOIT3で**糖尿病合併症PRS解析**を行い、**臨床的実用性を検証・確立**をめざす。

# 個別化介入による予防は遺伝子リスクスコアのみならず 変化する環境因子と疾病ステージの把握が重要



Mark McCarthy & Ewan Birney  
Nature 2021年9月9日号  
一部改変

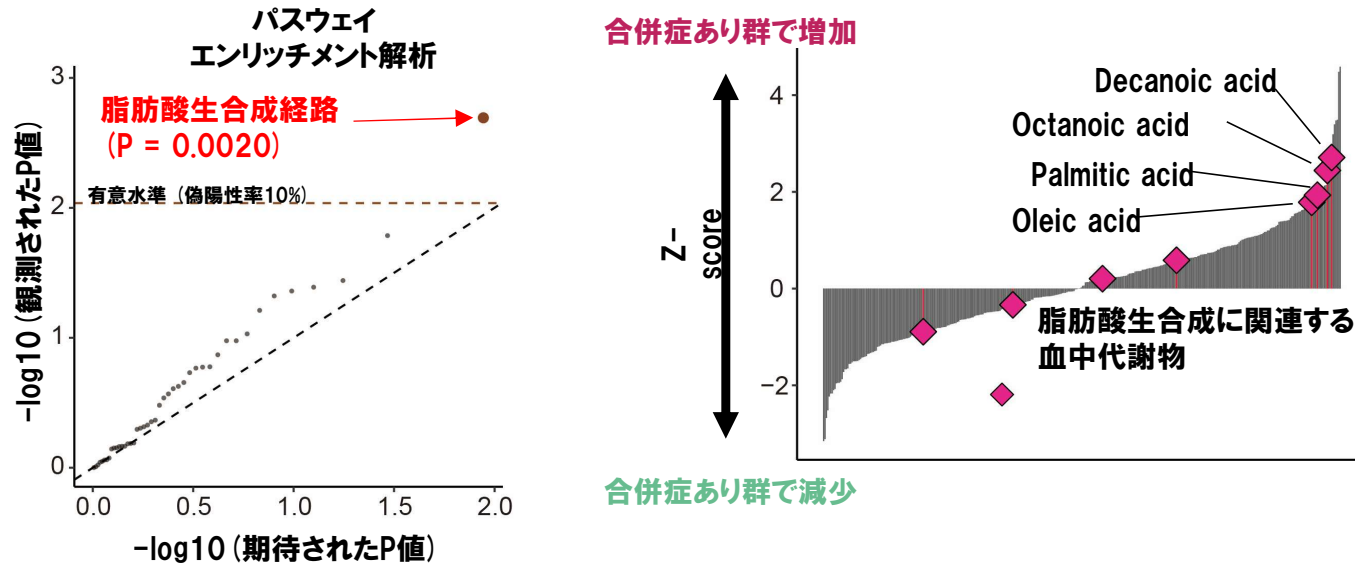
## メタボローム解析による 2型糖尿病合併症に関連する血中代謝物の同定



5種類の血中代謝物について、  
合併症との有意な正の関連が認められた  
→ **バイオマーカー・治療標的としての可能性**

Tomofuji Y, Okada Y, Yamauchi T, Kadowaki T et al. *Commun. Med.* 3:5, 2023

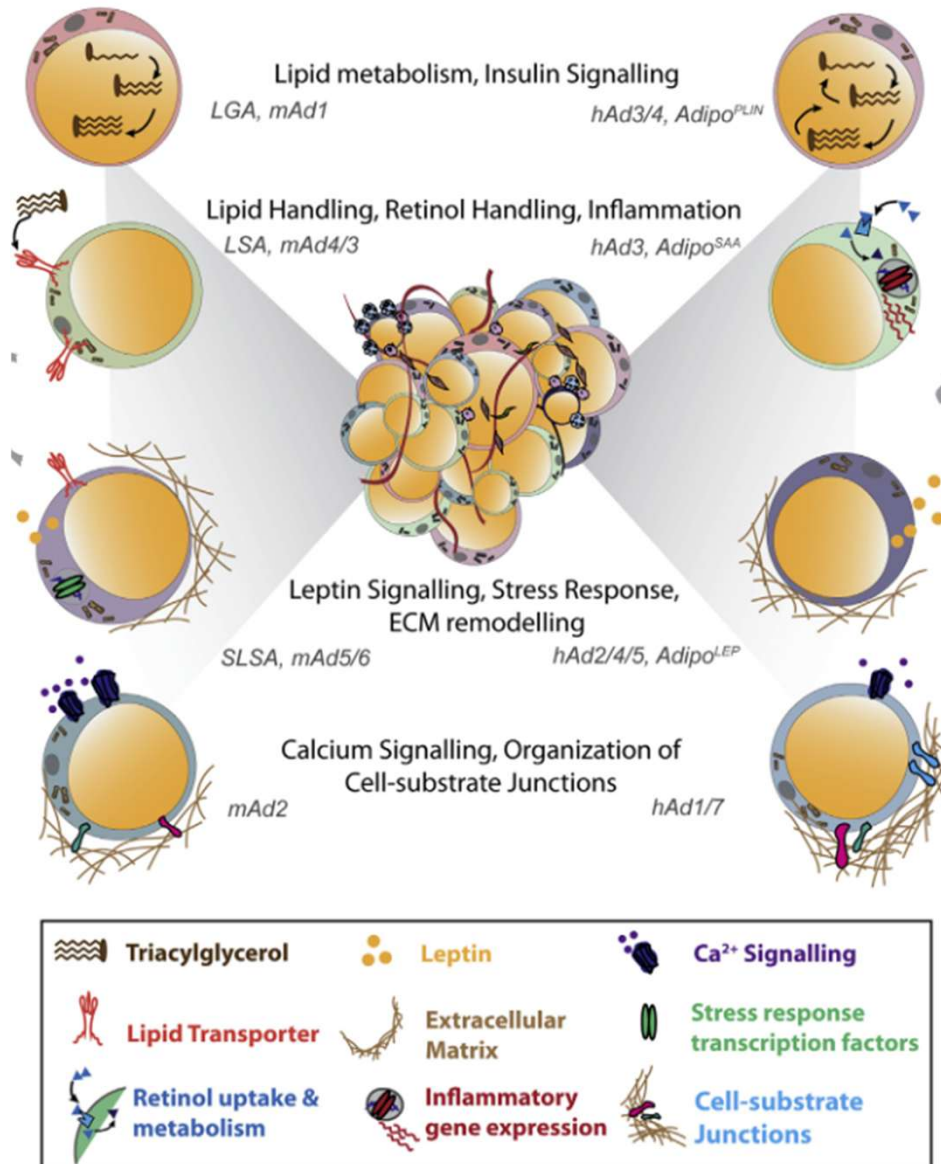
## メタボローム解析による 2型糖尿病合併症関連パスウェイの同定



パスウェイエンリッチメント解析を実施した結果、脂肪酸合成経路に関連する血中代謝物が2型糖尿病合併症と関連をもつ傾向が有意に見られた  
→脂肪酸合成経路が合併症治療のターゲットになる可能性

Tomofuji Y, Okada Y, Yamauchi T, Kadowaki T et al. *Commun. Med.* 3:5, 2023

# 脂肪組織空間トランスクリプトーム解析



- 2型糖尿病に細胞特異性を示した線維芽細胞、血管周皮細胞、血管内皮細胞、および脂肪細胞、は脂肪組織に存在する
- 脂肪細胞にはサブタイプが存在する
- 脂肪組織空間トランスクリプトーム解析による組織分画の遺伝子発現とゲノムから算出するサブタイプPRSの関連を明らかにする



# 1,000万とおりの個別化医療構築に向けたアプローチの概念図

## 個々人の病態

## 最適医療・精密医療

**生活習慣の定量的な把握**  
IoT技術  
スマートフォン  
ウェアラブル端末

**臨床検査・生体指標**  
内臓脂肪 体組成 血液・尿  
異所性脂肪

**バイオマーカー**  
膵β細胞機能  
インクレチン  
アディポネクチン  
炎症マーカー

**メタボローム**  
リポドーム  
糖尿病  
合併症

**エピゲノム**  
ヒストン  
メチル化  
アセチル化  
DNAメチル化

**メタゲノム**  
腸内  
細菌叢

**ゲノム**  
iPS細胞

KCNQ1	発症遺伝子
UBE2E2	重症化遺伝子
TCF7L2	合併症遺伝子
PPARγ	薬剤反応性遺伝子



## 診療録直結型全国 糖尿病データベース事業



## AI・機械学習を活用した 診断アルゴリズム

**食事療法**  
(内臓脂肪減少・  
サルコペニア防止)

**運動療法**  
(内臓脂肪減少・  
サルコペニア防止)

**薬物療法**  
(新規機序の薬物・  
アディポカイン・  
ヘパチオカイン・  
マイオカイン)

分子標的薬  
エピゲノム創薬  
メタゲノム創薬など



ICT技術  
七福神アプリ  
(PRISM-J)  
改良など

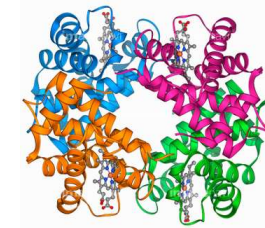
## SaMDやAIロボティクス開発

# 現状と課題

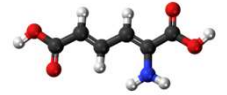
- バイオバンク活用の新たなニーズ
  - DNAはもちろんのこと、疾患特異的組織が重要
  - 多層的オミクス解析の必要性
  - ライフログ、持続血糖測定等の精密臨床データ



DNA/RNA



タンパク質



代謝物

- 主な連携対象
  - 製薬企業を中心とした産業界
  - アカデミア研究機関



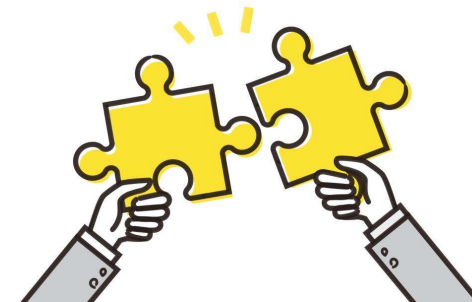
製薬企業



大学・研究機関等

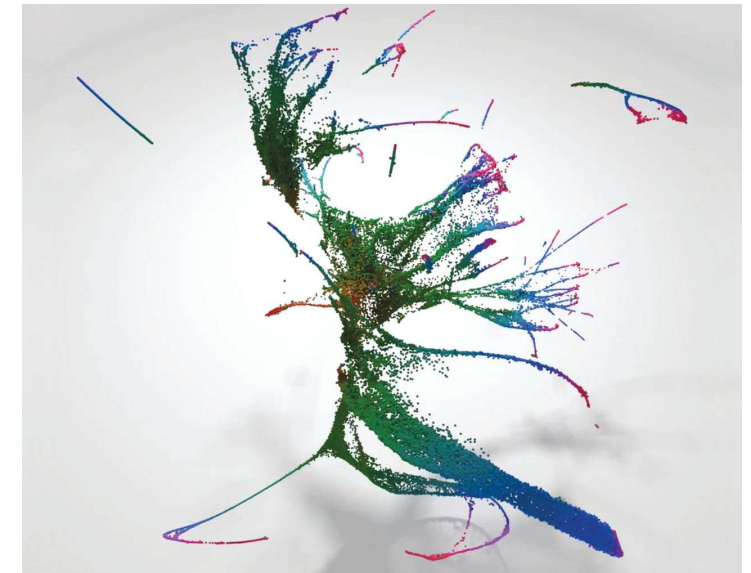
# 新たな研究支援体制の構築

- 戦略的な試料収集
  - 企業・研究者ニーズの事前調査
  - 需要の高い組織の優先的収集
- 柔軟な研究計画受付
  - 公募による計画募集
  - 研究者、企業双方から提案の受入
  - 企業と研究者のマッチング

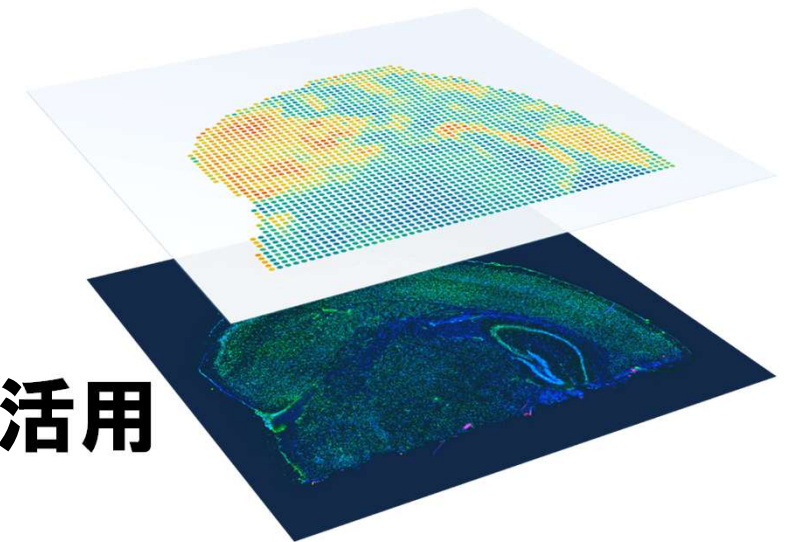


# 最先端解析プラットフォーム

- 統合的オミクス解析の実現
  - シングルセル解析
  - 空間トランスクリプトーム
  - PRS
  - eQTL解析
- 創薬標的分子同定への応用
- ヒトiPS細胞由来オルガノイドの利活用
  - 疾患メカニズムの解明
  - 新規創薬ターゲットの探索



シングルセル解析



空間トランス  
クリプトーム解析

# 創薬研究支援の具体策

- 創薬シーズ評価システム
  - 企業・研究者からのシーズ募集
  - 収集組織やヒトiPS細胞由来オルガノイドを用いたオミクス解析による効果判定
- AMED BINDS等、創薬支援プログラムとの連携
  - 既存創薬プログラムとの効果的な連携
  - リソースの相互活用



# 持続可能な運営モデル

- **民間投資の活用**
  - **企業からの投資受入れ**
  - **論文公開前のデータへの製薬企業のアクセスを可能にする**
- **利用料金体系**
  - **アカデミア、投資元企業にはデータ、試料を無償提供**
  - **その他の企業には有償提供**

# 期待される成果と展望

- 研究成果の最大化
  - 創薬標的の効率的同定
  - シーズ評価の迅速化
- 産学連携の深化
  - 持続的な研究基盤の確立
  - グローバル競争力の強化



- 1. 新たな研究支援体制の特徴**
  - ニーズベースの試料収集
  - 最先端解析技術の統合
- 2. 創薬研究との強力な連携**
  - 企業ニーズへの対応
  - 創薬シーズ評価システムの構築
- 3. 持続可能な運営モデル**
  - 適切な利用料金体系
  - 民間投資の活用