

2025年3月26日

次世代医療実現のための 基盤形成に関する意見

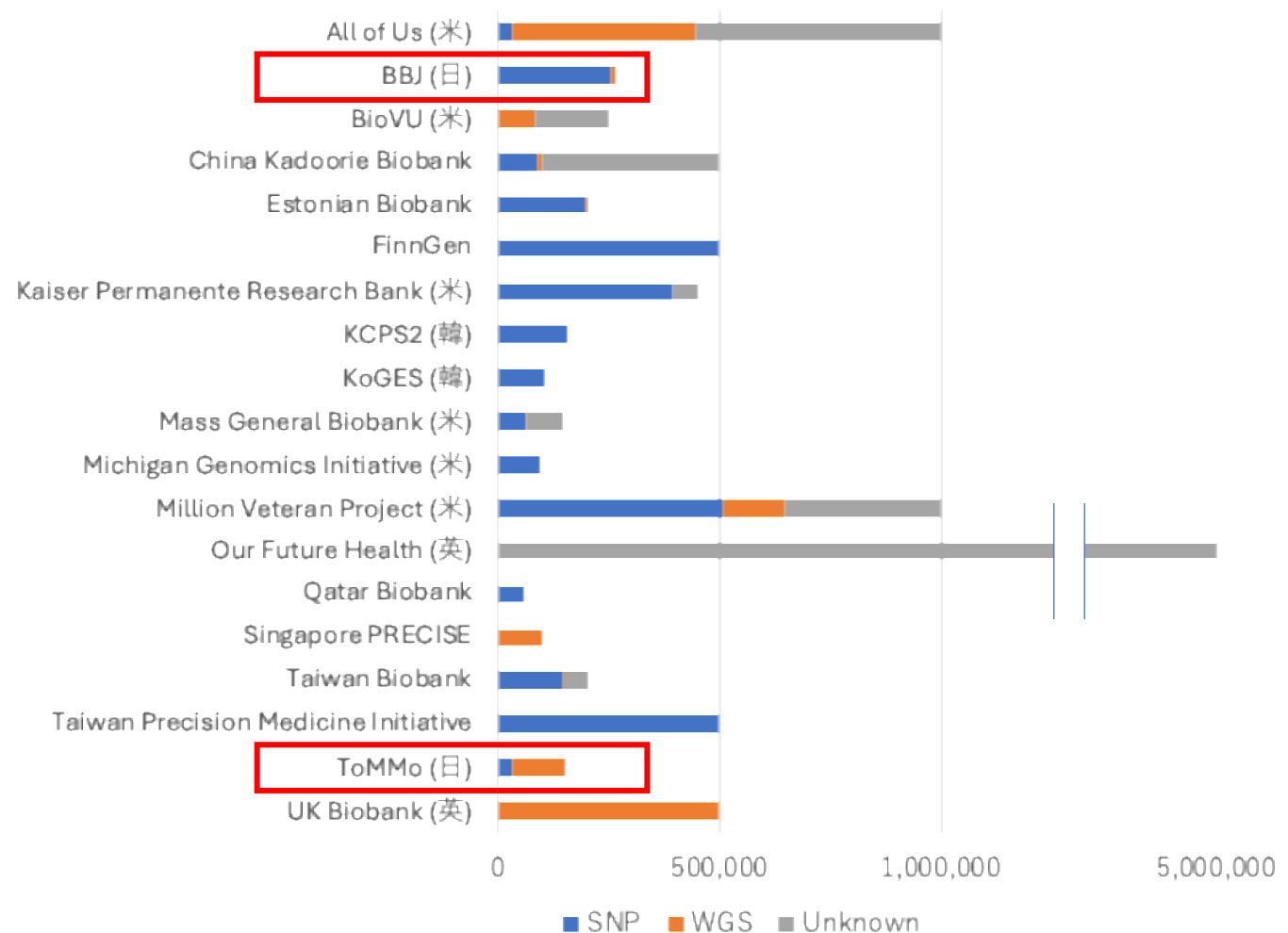
鎌谷 洋一郎

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

世界のバイオバンクなどゲノムデータ



Gallagher et al. Biobanking with genetics shapes precision medicine and global health. Nat Rev Genet 2025; 26: 191-202.



* 2025-03-14付公開情報から。SNPの人数はWGSの人数を引いたもので、重複の有無は未確認

** Korea Biobank Project (KBP)はWGS 30x 34万例を予定 <https://www.kobic.re.kr/kobic/res/ngp>

イギリスのデータ

- UKBのマルチオミックスデータ
 - 50万人SNPアレイ
 - 50万人WGS
 - 50万人NMRメタボローム (Nightingale)
 - 5万人Olinkプロテオーム
 - **残り45万人のOlinkプロテオーム実施**がアナウンスされた。
 - 5万人のSoma – Illuminaプロテオーム実施もアナウンスされた。
 - **5万人ロングリード・シーケンス (ONT) 実施**がアナウンスされた。
- UKBの画像情報
 - MRI imaging of brain/cardiac/abdominal、DXA、carotid US
 - Repeat scan
- Our Future Health
 - リクルート中 (**500万人**目標)
 - PRS計算はGenomics Plc

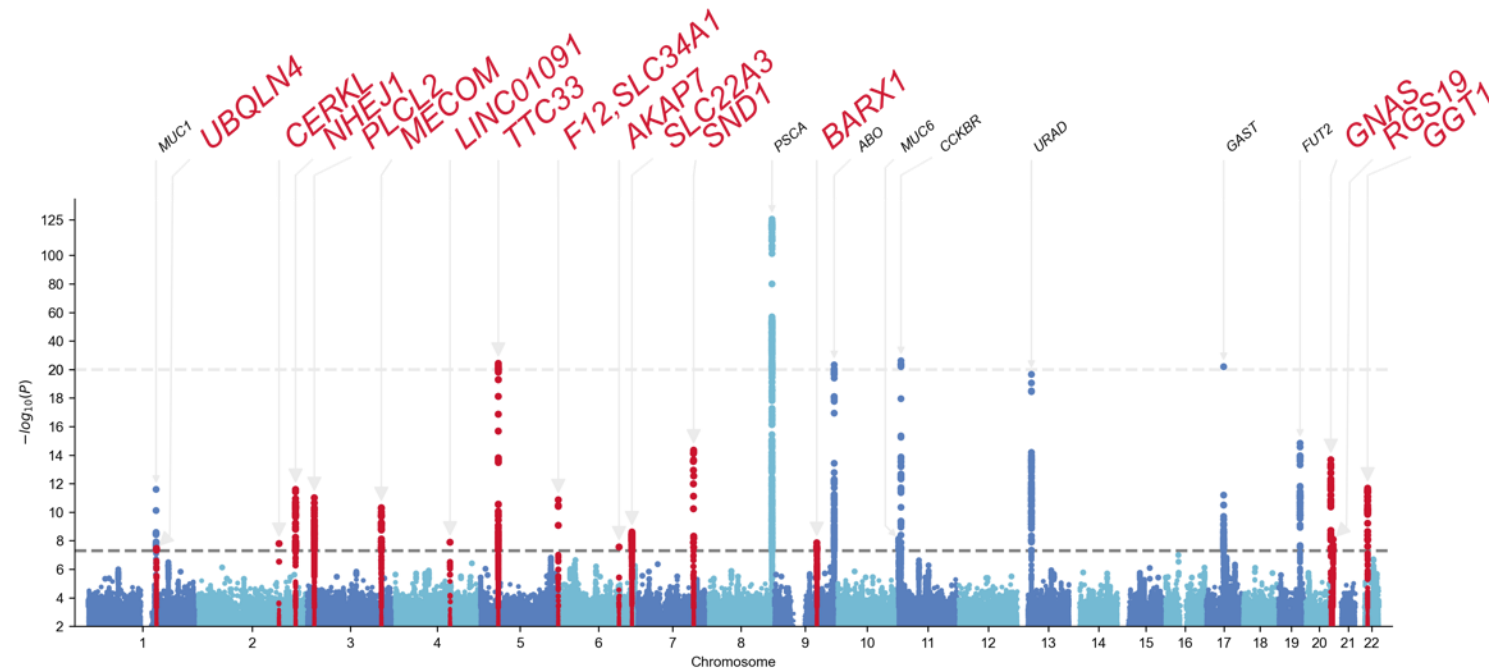
アメリカのデータ

- All of Usのデータ
 - 414,840人のWGS、もう少し多い人数のSNPアレイ
 - 2,800人のロングリード・シーケンス
 - 59,020人のFitbit
- TOPMedのマルチオミックスデータ (Freeze 9)
 - 54,943人のWGS
 - 16,967人のRNA-seq
 - 43,197人のMethylation
 - 37,500人のMetabolomics
 - 16,590人のProteomics
- Million Veteran Program (MVP)のデータ
 - 65万人のSNPアレイ
 - 14万人のWGS
 - 4万人のMethylationアレイ
- Regeneron Genetics Center (民間)
 - 250万人のWES

バイオバンクデータを用いた 実際の解析

胃・十二指腸潰瘍GWAS

- ポイント1： BBJ+ToMMo+UKB+FinnGenのGWASメタ解析
- 胃・十二指腸潰瘍はアジアで多いので、**日本の研究が検出力を稼ぎやすい**。この目的で、BBJデータを利用でき、ToMMo（IMM）のご協力をいただいたのはありがたかった。



GWAS手法の歴史（私家版）

- GWASの最初期：Armitage傾向検定などをやっていた
- 2006年～ 全ゲノムデータの主成分分析による集団構造化の補正法の発見（EIGENSTRAT; 米 Alkes Price）
- 2010年頃～ 全ゲノムデータから得られる個体間の遺伝的近縁度を変量効果とした高速な混合線形回帰モデルによる集団構造化・隠れた近縁関係の補正法の発見（EMMAX; 米 Hyun Min Kang、GCTA; 豪 Jian Yangなど）MLMeの有効性（Fast-LMM; 米 Microsoft社 Jennifer Listgarten）
- 2015年頃～ 大サンプルのバイオバンクのため無限遺伝子座モデルに基づき超高速化した混合線形回帰モデル（BOLT-LMM; 米 Po Ru Loh）
- 2018年～ 鞍点近似法によるスコア検定（SAIGE; 米 Wei Zhou）、リッジ回帰による多遺伝子回帰とFirth法による推定の2ステップ法（REGENIE; 米 Regeneron社 Joelle Mbatchou）といった手法を応用し、バイオバンクのための症例数・対照数インバランスを補正可能な超高速混合線形回帰モデル
- 他の関連解析手法の発展として、レアバリエント解析手法のSKAT（米 Seunggeun Lee）、SAIGE-GENE、STARR（米 Xihao Li）などがある。

* ほとんどの手法はアメリカで開発されたが、開発者はアジア人であることも多く、帰国したりもしている。

* 演者は医学部出身で、高等教育機関で数学のトレーニングを受けていないことを念頭にお聞きください

胃・十二指腸潰瘍GWAS

- ポイント2：胃潰瘍・十二指腸潰瘍の胃癌発症との関係には、メカニズム不明の関係性がある。
- ゲノム解析→メンデルランダム化による因果推論を実施した
(本研究では結論出ず)

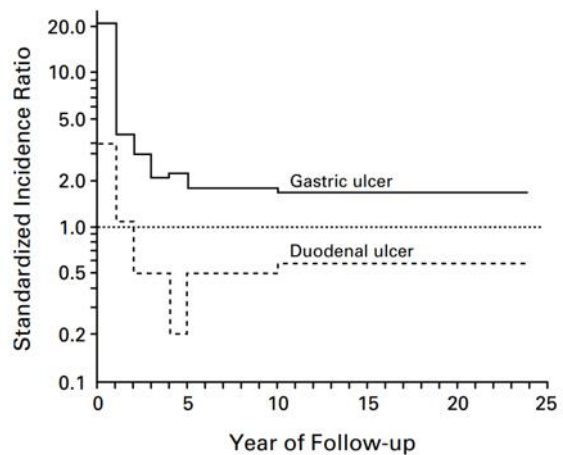
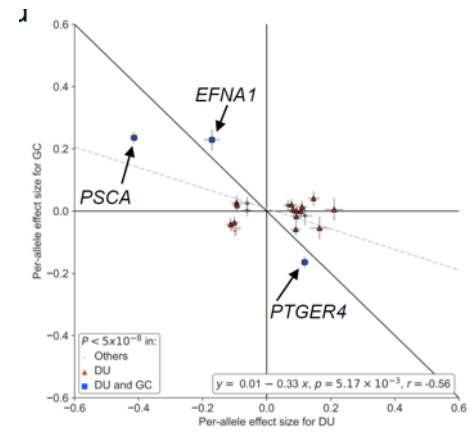
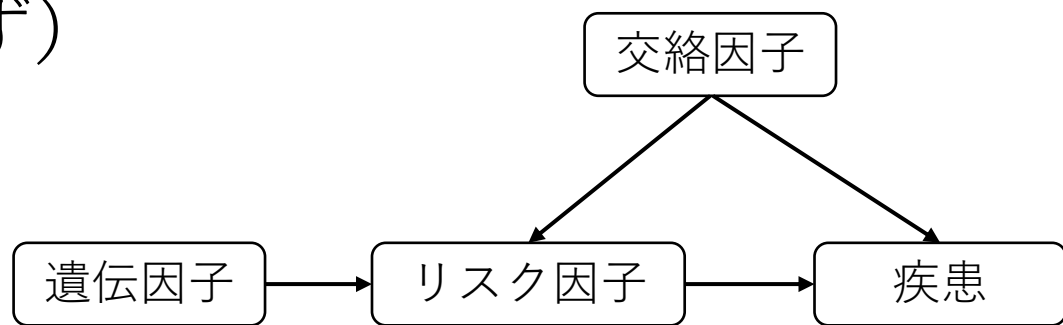


Figure 1. Standardized Incidence Ratio for Gastric Cancer in Patients with Gastric or Duodenal Ulcers, According to the Year of Follow-up.
The scale for the standardized incidence ratio is logarithmic.

Hansson, L. E., Nyrén, O., Hsing, A. W., Bergström, R., Josefsson, S., Chow, W. H., ... & Adami, H. O. (1996). The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *New England Journal of Medicine*, 335(4), 242-249.



Supplementary Table 26. Outlier-corrected MR using MR-PRESSO method.							
Outcome	Exposure	MR Analysis	Causal Estimate (BETA)	SD	T statistics	P	Horizontal pleiotropic outliers (SNPID)
GC	PUD	Raw	-0.471	0.148	-3.185	4.45E-03	13:28499583:ccctctctc:c,13:28567808:aaac:a,20:57471283:a:at,22:25000229:a:t,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t
GC	PUD	Outlier-corrected	-0.067	0.097	-0.694	4.98E-01	13:28499583:ccctctctc:c,13:28567808:aaac:a,20:57471283:a:at,22:25000229:a:t,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t
GC	GU	Raw	-0.458	0.224	-2.046	5.35E-02	1:155133066:g:ggg,13:28499583:ccctctctc:c,17:39913256:a:g,22:25000229:a:t,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t
GC	GU	Outlier-corrected	-0.009	0.126	-0.068	9.47E-01	1:155133066:g:ggg,13:28499583:ccctctctc:c,17:39913256:a:g,22:25000229:a:t,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t
GC	DU	Raw	-0.359	0.100	-3.597	1.60E-03	1:155133066:g:ggg,13:28499583:ccctctctc:c,20:57471283:a:at,22:25000229:a:t,3:169136565:c:g,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t
GC	DU	Outlier-corrected	-0.056	0.071	-0.796	4.39E-01	1:155133066:g:ggg,13:28499583:ccctctctc:c,20:57471283:a:at,22:25000229:a:t,3:169136565:c:g,5:40729974:t:c,8:143761931:c:t

胃・十二指腸潰瘍GWAS

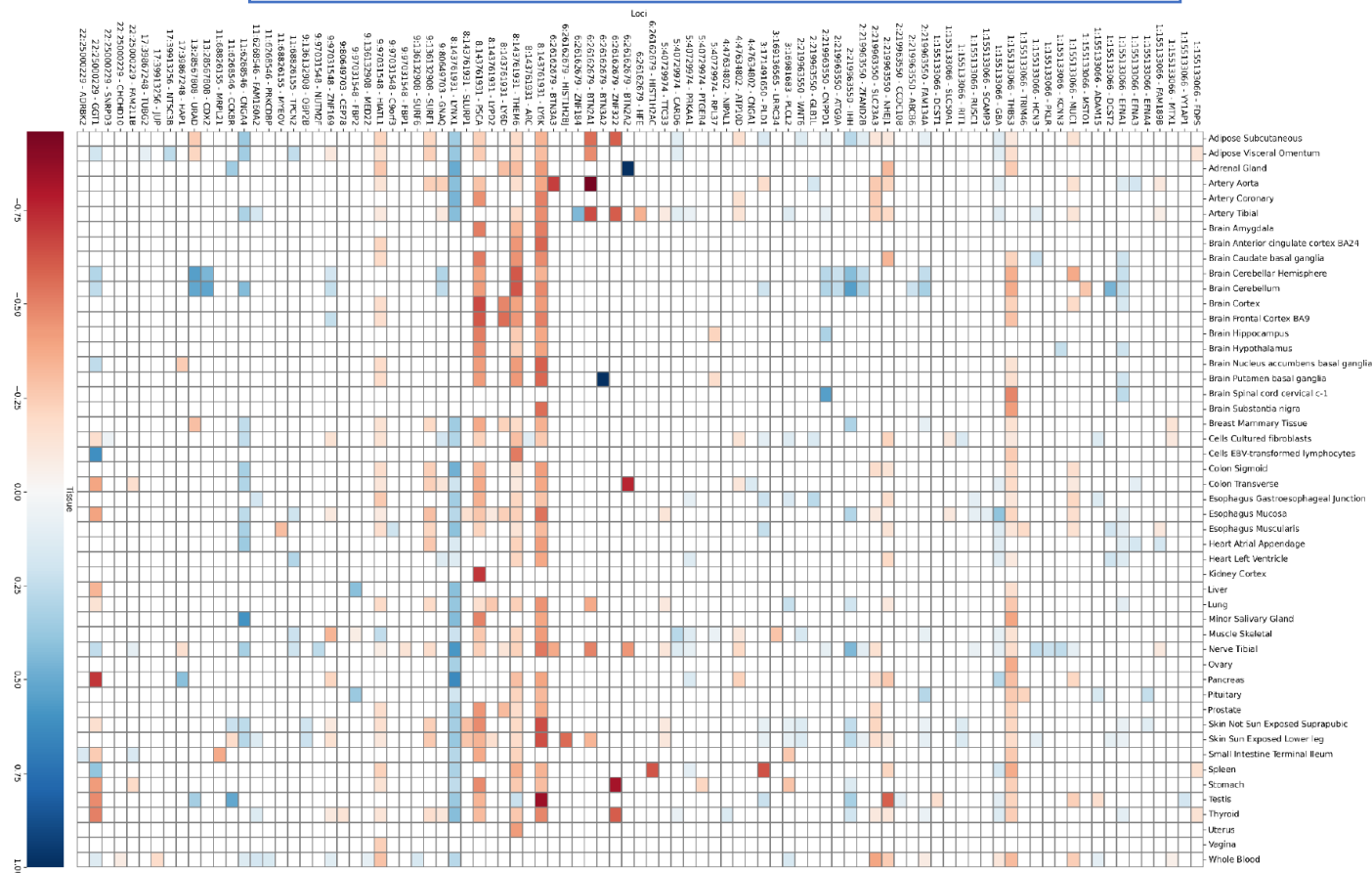
胃・十二指腸潰瘍関連SNP



SNP – 遺伝子発現 関連 (GTEx v8のeQTL)

- ポイント3：遺伝子発現形質関連座位（**eQTL**）を用いることでゲノムがバイオロジーに結びつく。*IHH*、*PLCL2*などが関連。
- タンパク質形質関連座位（**pQTL***）を用いた解析は方向性を持つ。*EFNA1*増加、*NHEJ1*減少が関連

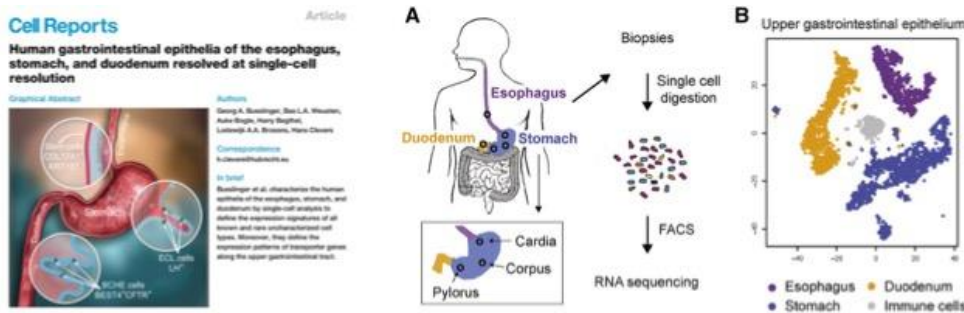
* この研究ではUK Biobank
のpQTL等を使用



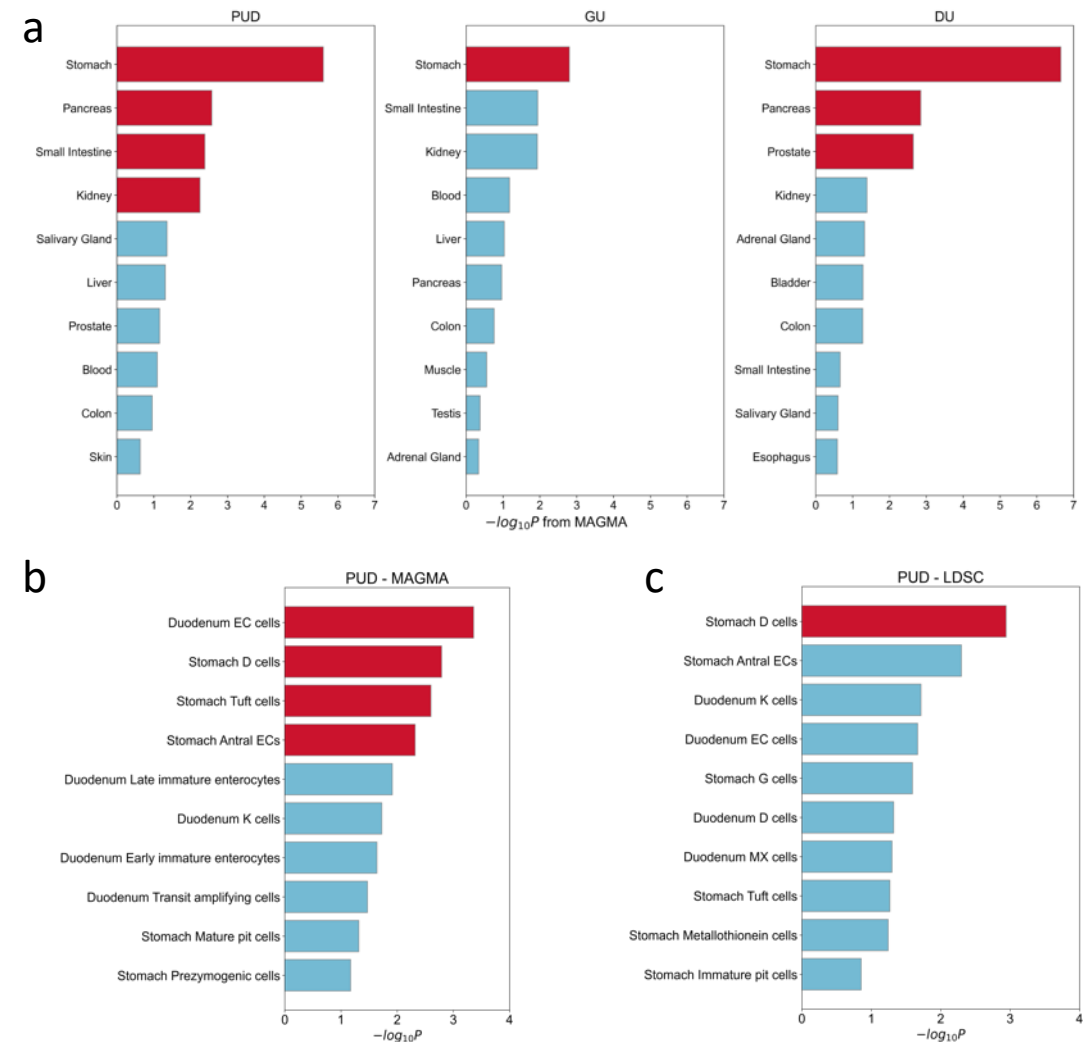
組織型・細胞種

胃・十二指腸潰瘍GWAS

- ポイント4：シングルセル解析結果を用いた**細胞種・組織特異性解析**は、消化管内分泌細胞が関与する可能性を示唆した。
- 胃・十二指腸シングルセルデータを**公開**してくれていた人がいたのでできた。



Busslinger, G. A., Weusten, B. L., Bogte, A., Begthel, H., Brosens, L. A., & Clevers, H. (2021). Human gastrointestinal epithelia of the esophagus, stomach, and duodenum resolved at single-cell resolution. *Cell Reports*, 34(10), 108819.



BRAIN HEDGEの体制 (AMEDゲノドラの支援)

BRAIN-HEDGE BRAIN HEmoDynamics and GEnetics study

健常者脳画像・ゲノム



九州大学
久山町研究
N=1500



京都大学
ながはま0次予防
コホート
N=2900



東北大学
ToMMo
N=12000

脳血管障害脳画像・ゲノム



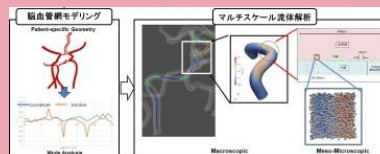
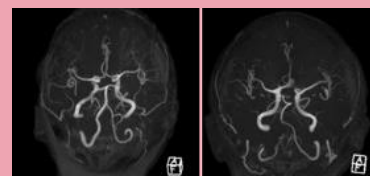
国立循環器病
研究センター
NCBN
N=2500



東京大学
BBJ
N > 2000



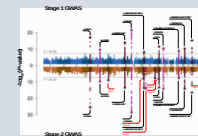
CFD解析
ニューラルネットワーク・
ヘモダイナミクス解析開発



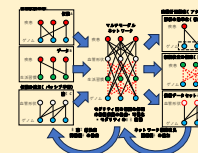
CH
IX

GWAS

ヘモダイナミクスワイド関連解析



マルチモーダル ネットワーク



大規模言語
モデル



マウス実験

診療での
実験的実装

出口

ポリジェニック
脳ドック

創薬シーズ

脳血管
血行動態検査
保険適用

BRAIN-HEDGEが目指す方向

脳血管障害とは

- **脳卒中**：我が国の**死因の4位**、**要介護認定（寝たきりなど）の最多の原因**、特にわが国を含む東アジア人には、**頭蓋内動脈狭窄を伴うアテローム血栓性脳梗塞**が欧米（白人）と比較して多い遺伝的要因あり
- **血管性認知症**：脳卒中と関連する**認知症**で、**アルツハイマー型に次いで頻度が高い**。**予防が重要**
- **脳動脈瘤**：日本人口の3%が保有するが、**破裂すると命に関わる**。破裂リスクは世界でも日本で高い



高速・自動化
脳血管形状・血流診断



疾患発症・重症化
リスク診断

精緻化した血流リスク+遺伝的リスク

層別化介入
脳血管死・
寝たきりの
少ない社会へ

ながはま0次予防コホート
久山町研究
東北メディカルメガバンク
バイオバンク・ジャパン
NCNVバイオバンク



GWAS

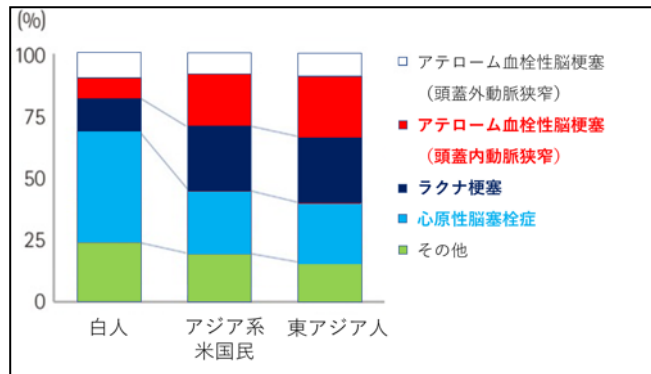
脳血管形状・血流
リスク因果推論（HWAS）

PRS

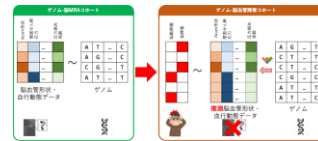
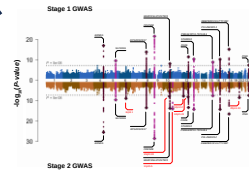
（疾患GWAS由来）

例：頭蓋内動脈狭窄リスク
RNF213 p.R4810Kバリエーション
（日本人の約2%が保有）

早期に発見できれば、スタチンなど薬剤が進行予防に有効
将来的には核酸医薬などによる遺伝子治療など根治療法も



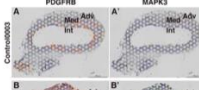
アジア系米国民の脳梗塞内訳は、東アジア人のそれに近いことから（上図）、脳梗塞の発症には、環境要因よりも、遺伝的要因が深く関わることが予想されている。



ゲノム創薬解析

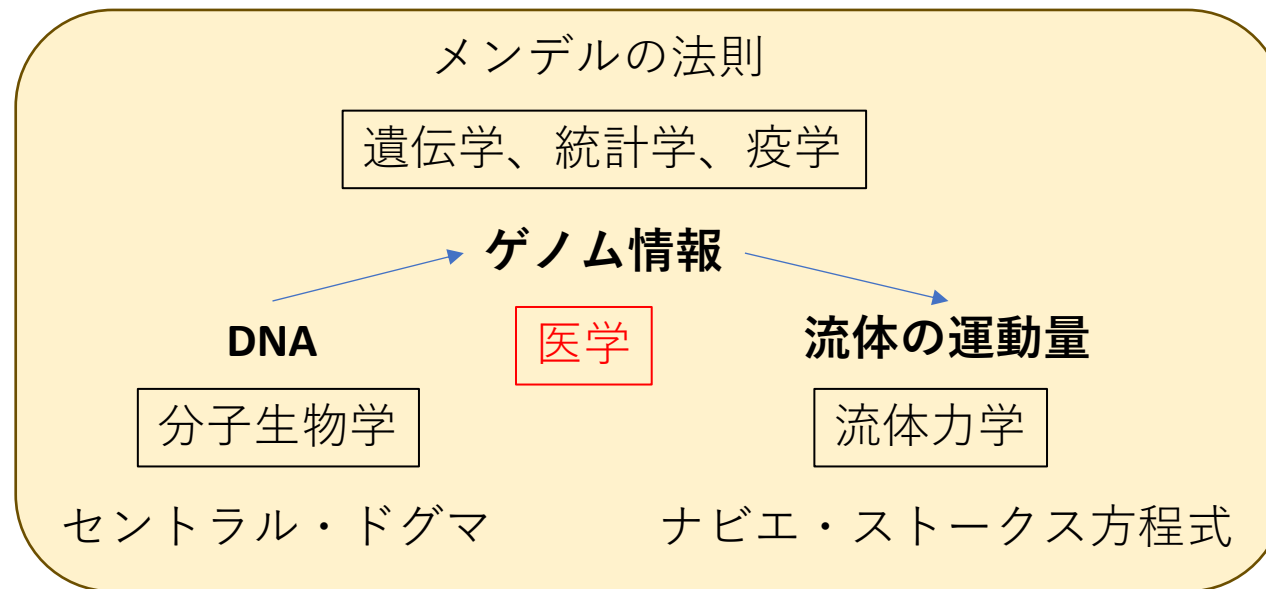


vascuGPT



iPS細胞、空間トランスクリプトーム

データ駆動型
創薬シーズ



生物学 × 情報学 × 物理学・統計力学



今後の方向性

データ解析の標準手法を日本から発信できないか？

- 遺伝統計学研究は学閥的なところが強い。日本の大学を出てあちらに行って、主流派のコミュニティにおいて中心的業績を挙げ、また帰ってくる研究者を増やすのが現状では現実的策か（中国Jian Yang先生、韓国Seunggeun Lee先生を例に）。また日本で良いゲノム論文を書いている医学系研究室に、生物情報系の専門の訓練を受けた学生がドメイン知識を身につけにきてもらう環境整備も必要か。
- そもそもゲノムに限らず**生物情報科学の人材がまだまだ需要と比較して少ない**。
- ソフトウェア開発には、研究要素だけでなくエンジニア要素も強く、研究施設への**ソフトウェアエンジニアのより一層の配置**も考えられないか。
- **国内バイオバンクデータのより自由かつ障壁の低い利活用**を進めることで、全国の幅広い若手研究者に力を付けて海外に送り出すこと、また海外で活躍する研究者が日本のデータに魅力を感じて帰国を検討できるようにする必要がある
 - **使いやすいインターフェース**の整備（UK Biobankを範に）
 - 数理・計算系の研究者がすぐにモデリングに取り掛かることのできる、**品質管理した生体データ**をあらかじめ整備
 - 利活用対応はもっと**システムの**。利活用スピードを早めるため、AIの積極的活用？
 - 書くのは簡単だがやるのは大変。バイオバンクそのものも含め、**これらを整備し、実施する人たちやシステムにもっとリスペクト**があると良いなと思います
- 例えば**BBJとToMMoはワンストップで、一箇所で解析できる**ようにするのはどうか。

新しい実験技術を日本で開発できないか？

- 海外標準の技術による計測：同じ計測手法による標準的な大規模ゲノム・オミックスデータ整備は、**各国固有の遺伝因子・環境因子**と合わせて解析し、比較することで、**世界の健康に関わる知の創出、並びに国際貢献**のため必要である。また、これまでの歴史によれば、研究成果も格の高い雑誌が採択してくれる傾向にある。
- その上で
- 多くの大規模解析技術はアメリカ発だが、ONT社はイギリス、Nightingale社はフィンランド、Olink社はスウェーデンである。**このレベルの日本発の技術の創出を積極的に支援すべき**
 - もしそれが素晴らしいもので、新たなバイオロジーにつながるデータを出すものなら、測定し解析した第一論文がとても評価されるだろうから、研究者側にもメリットある
 - **国産新規計測データ**であれば、**国内情報系研究者**もそれで新規手法を開発したいというモチベーションが高いだろう（論文書きやすいため）。小さな規模でなく、バイオバンクレベルでの計測に向けた技術の創成と測定を支援できないか
 - 実際に、CAGE法を中心に組み立てたFANTOMプロジェクトが世界的に名が知られている。
 - この**国産新規計測技術と新規情報解析のパッケージ**が海外で使われることで、産業育成となる
 - 今AIの発展がいくらすごいと言っても、全く新しい計測技術を発明する、というようなことはなかなかないのでないか（と信じたい）
- 標準データをきちんと整備した上で、さらに**日本が世界標準を取ることができるようなバイオバンクレベル計測技術を支援すべき**と思います

新技術にはどう言うものがあり得るか？

- 日本のバイオバンクにおいて、日本発技術として何を計測していくべきか
 - 日本のプライド、**iPS細胞・オルガノイド**とバイオバンクはリンクさせるべき。日本の得意分野を伸ばすバイオバンク。**ゲノム以外**の素因の研究へ
 - **日本で開発されたシーケンス解析技術**は複数以上ある（ReapTECとか、RADICL-seqとか、RamDA-seqとか）。バイオバンクレベルでの計測の可能性
 - 亡くなった方の検体を大規模に収集するGTExやNYGCのやり方は日本人に合わない気がする。むしろ人々から**より低侵襲に、かつ大規模にさまざまな生体データを計測する技術**を支援してはどうか。
 - スマホでできる3Dスキャンとか、
 - **幸福度**の計測技術の研究：何を幸福と感じるか、にも国の間で違いがあるはず
 - バイオバンク参加者周辺の**環境DNA計測**を大規模に進めることで、遺伝・環境要因の研究を進めることができないか

社会実装としての貢献

- がんと難病は診療的価値を見る全ゲノム等実行計画が実施されている。
- GWASによるPRSは社会実装が可能か？
 - **層別化がんスクリーニングの予防効果を評価する臨床試験**は複数実施されている
 - アメリカではeMERGE研究により、**全土の様々な病院がPRSの効果を検証中**
 - 英国Our Future Healthの500万人は、**PRSを評価する**ことが目的の一つ
- 上でわかるように、検証が必要である。さらにいうと、**特定の予防・診療シナリオにおける介入研究による有効性の検証**が必要だと思います
- (1) PRSには臨床試験を実施するだけの価値があるか、(2) 臨床試験はどのように行うべきか、(3) どのように資金援助し、実装への道筋をつけるか。を国レベルで議論し始めても良いのでは。
- PRSの有効性の評価指標は何か？個人についての効果がそれほど大きいとは思えない。**医療経済的コスト削減**ではないかと演者は考えます。
- 医療実装を見据えたバイオバンクを整備する**学会**があり、**診療実装にはガイドライン整備が不可欠**であることを考えると、このトピックの主体は学会かもしれない。

今後の方向性への提案をまとめると

- データ解析研究者を育てるため、**もっと障壁の低いバイオバンクデータへのアクセス**を。
- 引き続き、しかも人数を増やして、**国際標準的な計測手法によるゲノム・オミックスデータベースの拡充**が必要。しかしそれに加えて、**バイオバンクレベルの計測をする国産の新技術の創出**を支援できれば
- バイオバンクが解明した成果を用いて、**臨床介入試験の実施による予防医療・診療への実装**を行うシステムの整備を