



第6回NPO健康医療開発機構シンポジウム

バイオバンクが実現する個別化医療

オーダーメイド医療実現化プロジェクト プロジェクトリーダー
理化学研究所 ゲノム医科学研究センター
久保 充明

日時: 2013年3月3日
場所: 東大医科研講堂

人間の多様性：体質の違い

●体型はみなそれぞれ違います



●お酒に強い体質の人もいれば、
弱い体質の人もあります

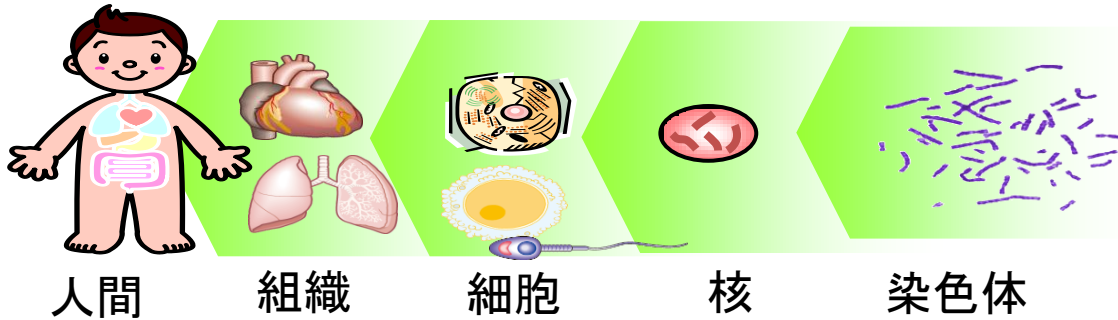


●同じくすりを飲んでも、
効きやすい人・効きにくい人・副作用が出やすい人がいます



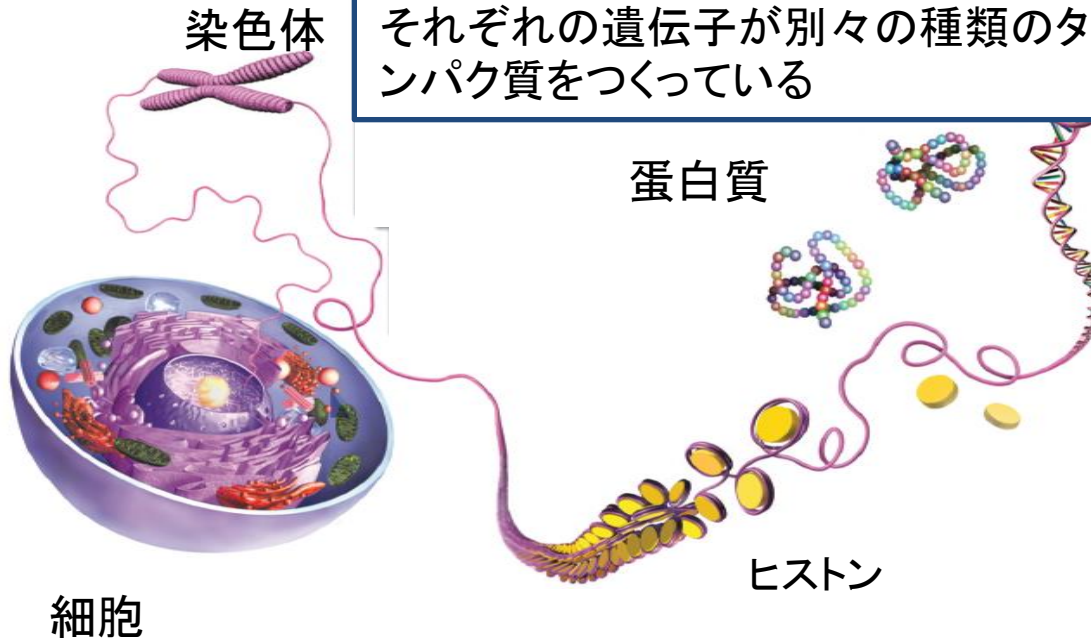
ヒトゲノムとは

ゲノム＝生命の設計図

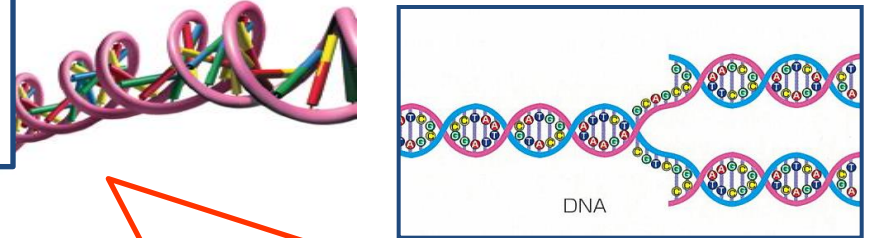


ヒトゲノムは、A・G・C・Tの4種類の暗号文字(塩基)でできており、全部で30億文字(体細胞には父親と母親からそれぞれ30億塩基対、合計60億塩基対＝2ゲノムが存在する)

ヒトゲノムの一部に遺伝子が存在し、それぞれの遺伝子が別々の種類のタンパク質をつくっている



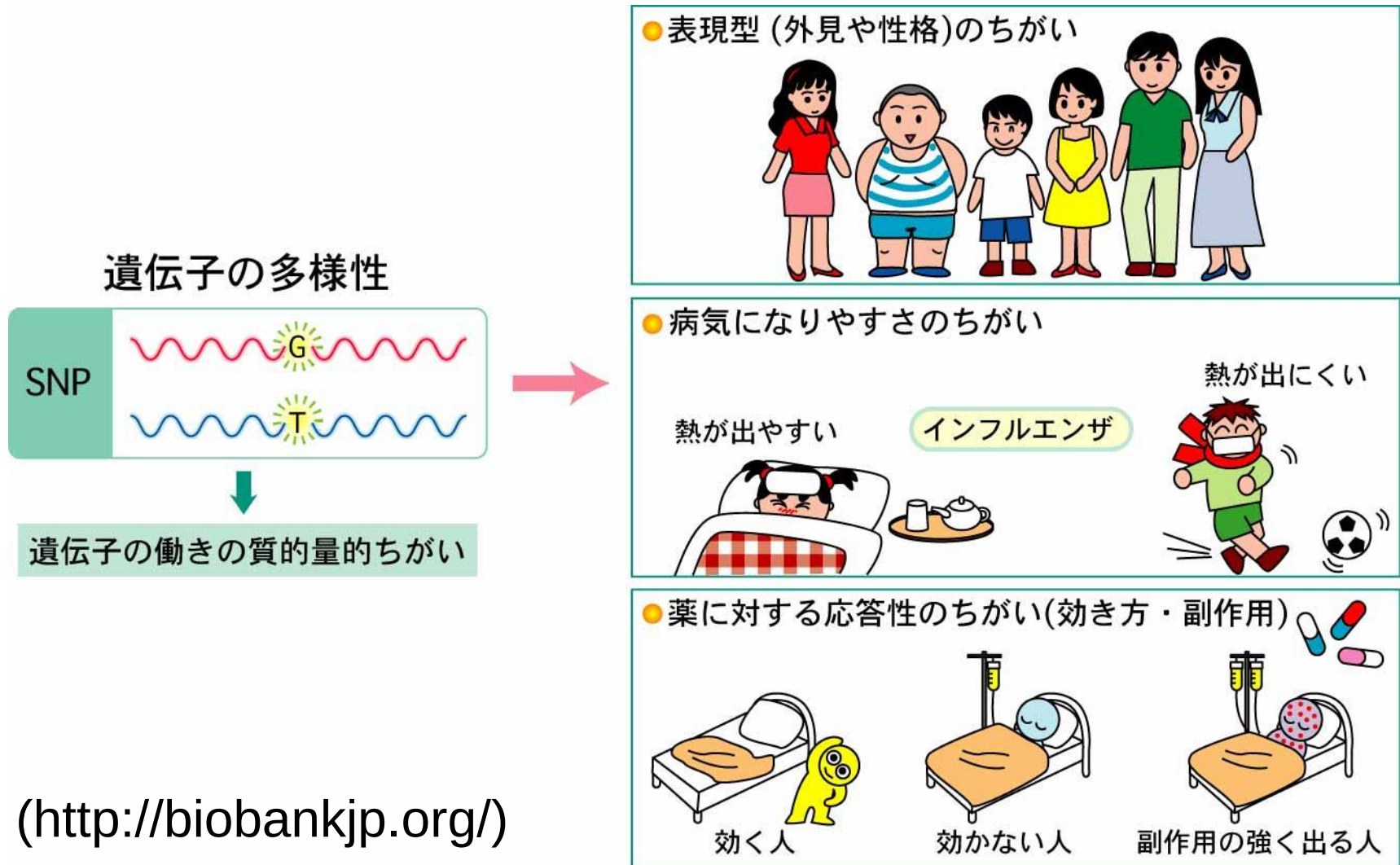
DNAの二重らせん構造



- ・1人のヒトゲノムは30億塩基対、約6GB
- ・誰もが少しずつ違う**パーソナルゲノム**(遺伝子多型:SNP)を授かっており(0.4%)、その中には病気をかないの確率で予測できる遺伝子変異もある。

(フランシス・S・コリンズ著
『遺伝子医療革命』より)

体質＝遺伝子の多様性(ゲノム配列の個人差)

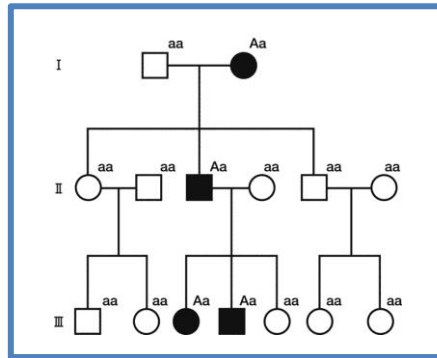


(<http://biobankjp.org/>)

ゲノム医学研究の劇的な進展

1980-90年代

単一遺伝性疾患
特定の家系のみが対象



連鎖解析
単一の遺伝子変異
遺伝要因＝決定因子

ゲノム研究の基盤構築

- ヒトゲノムプロジェクト
- 国際ハップマッププロジェクト



ありふれた疾患
すべての人が対象



ゲノム解析技術の進歩

- GWAS用SNPチップ
- 次世代シーケンサー

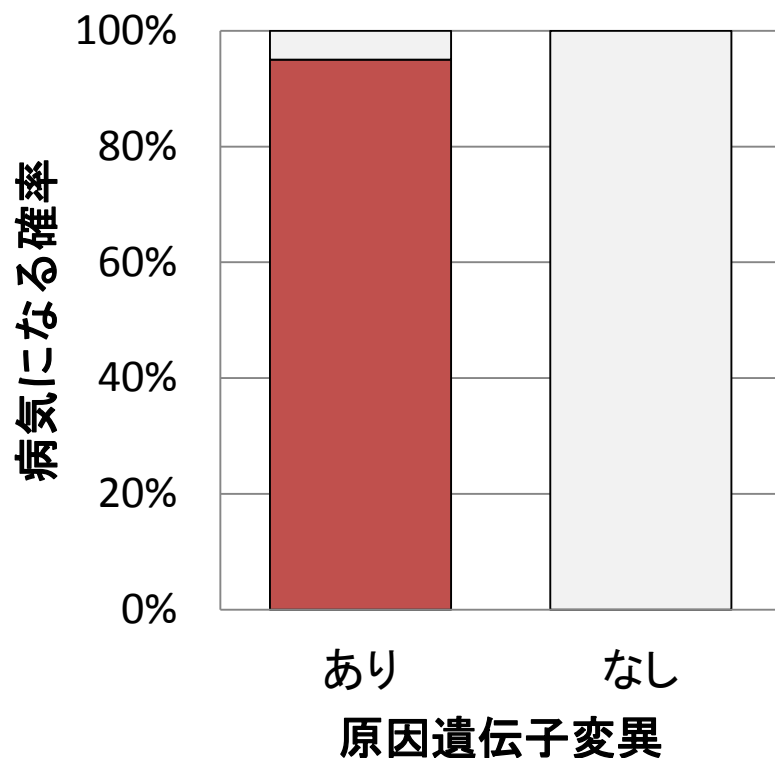


ゲノムワイド関連解析
多数の遺伝子多型
遺伝要因＝危険因子

ヒトゲノム研究の基盤構築と解析技術の進歩により、
あらゆる疾患を対象としたゲノム医学研究が可能となった

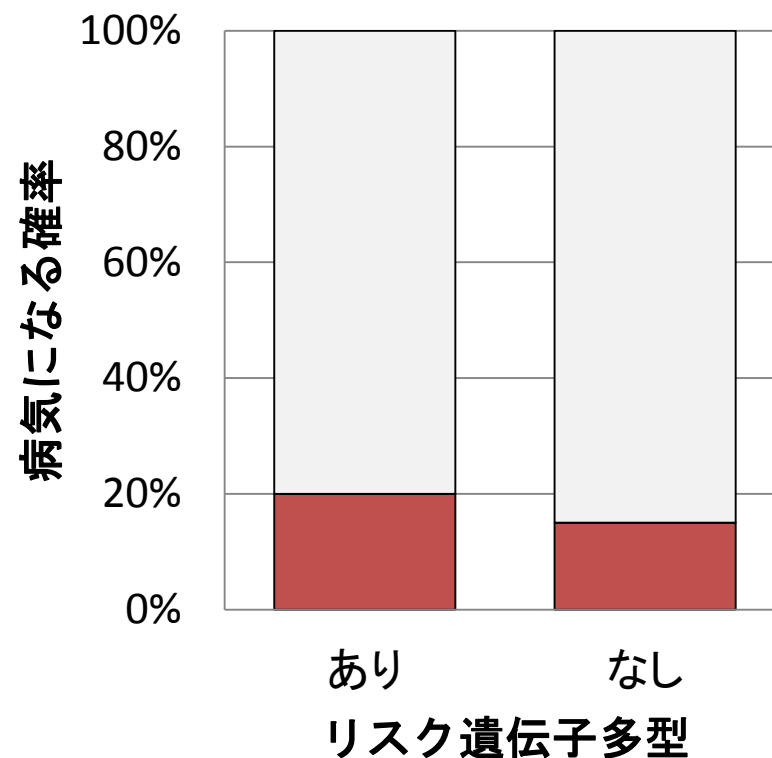
遺伝性疾患と多因子疾患の違い

遺伝性疾患



- 遺伝子変化があると非常に高い確率で病気になる
- 遺伝子変化がない場合、病気になる確率はほぼ0%
(浸透率が高い: 遺伝性疾患)

多因子疾患



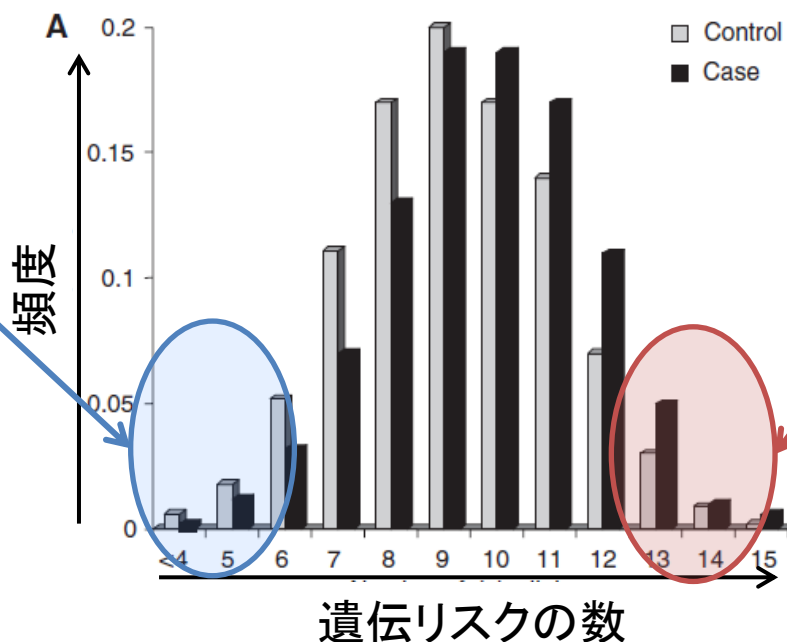
- 遺伝子変化があっても病気になる確率は低い
- 遺伝子変化がなくても病気になる可能性がある
(浸透率が低い: 多因子疾患)

浸透率 (penetrance): ある遺伝子型をもった人が、その病気を実際に発症する割合

ゲノムワイド研究からわかったこと：病気のなりやすさ

- 糖尿病、心筋梗塞、がんなどの一般的な病気には、多数の遺伝子の文字の違い(遺伝子多型)が関連する
- 一つ一つの文字の違いの影響は小さいが、遺伝リスクとなる文字の数の違いが病気のなりやすさの個人差に影響する
- つまり、すべての人に一般的な病気の遺伝リスク(体質)は存在しており、その程度が異なるため病気のなりやすさに個人差がある

遺伝リスクが低い人の
集団でも
病気になる人は
存在する



遺伝リスクが高い人の
集団でも
全員が病気になる
訳ではない

バイオバンクの必要性

■ バイオバンクの定義(OECD:経済協力開発機構)

ある集団または特定の集団に関する生体試料と関連する情報が、組織的に管理された状態で保管されているコレクション (Glossary of statistical terms, <http://stats.oecd.org/glossary/detail.asp?id=7220>)

遺伝要因は、絶対的ではなく確率的(リスク)
環境・治療など遺伝リスク以外の影響もある



膨大な数の患者・健常者を用いたゲノム疫学研究の必要性



患者・健常者の協力を全国レベルで得るための大規模な
システム(バイオバンク)が必要

世界の主なバイオバンク (住民バンク・患者バンク)

① LifeGene (スウェーデン)
住民約50万人、2010年～

① Estonian Genome Project
(エストニア)
住民5万人、2003年～

① UKバイオバンク(英)
住民50万人(2010年登録完了)、
2006年～

Biobanking and Biomolecular Resources
Research Infrastructure (BBMRI、欧州)
バンク試料・データのネットワーク
2008年～

② バイオバンク・ジャパン(BBJ、日)
患者20万人(2008年登録完了)、
2003年～

① Korea Biobank Network (韓)
患者(20万人)・健常者(30万人)、
2008年～

① CARTaGENE(カナダ)
住民約2万人、2009年～

② BioVU(米)
患者30万人(現在約12万)
2007年～

① Kaiser biobank (RPGEH、米)*
保険加入者50万人(現在17万人)、
2011年～

① Million Veteran Program (MVP、米)
退役軍人100万人、2011年～

* 8万人のGWAS解析済

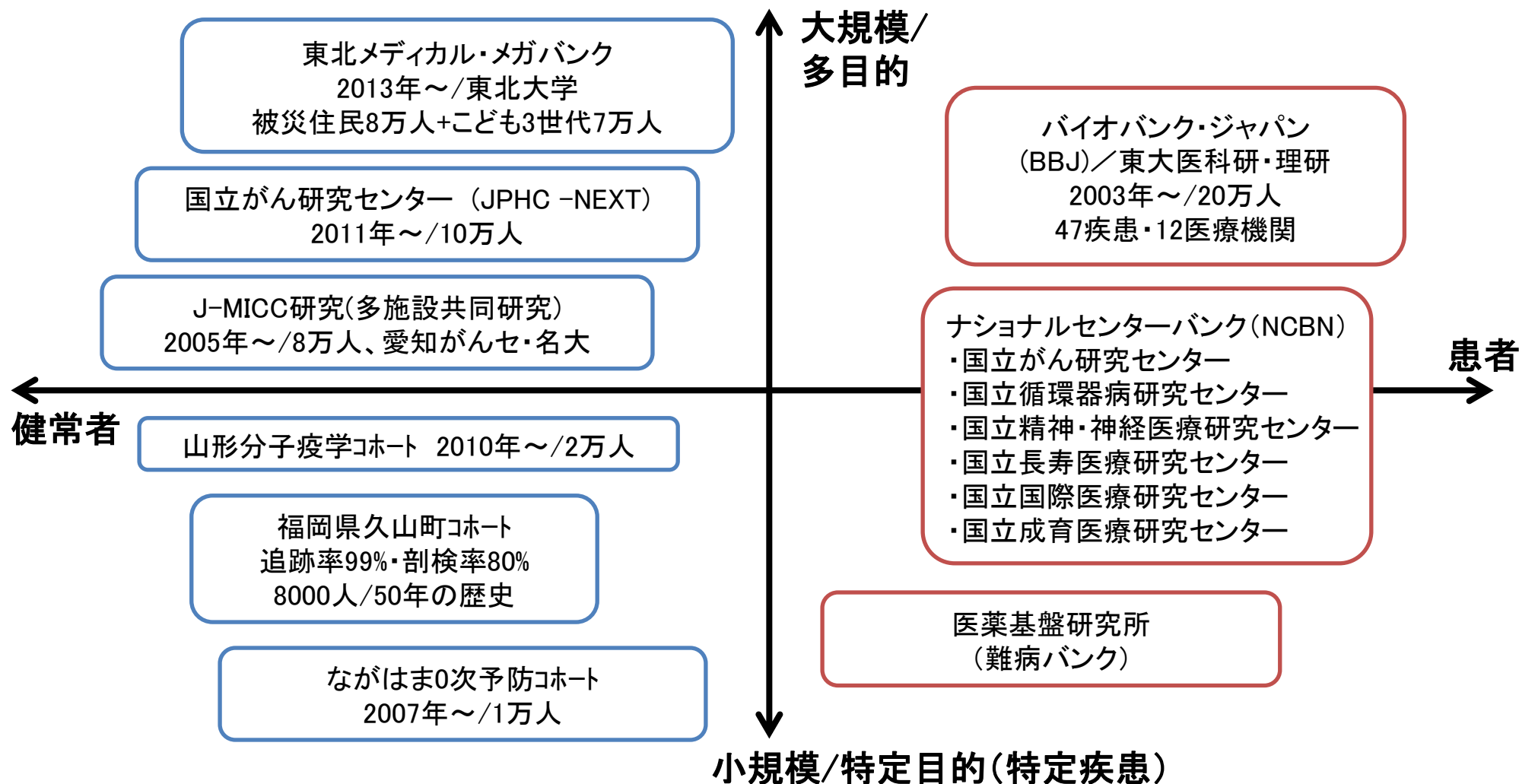
①住民バンク

②患者バンク

Personal medicine-the new banking crisis (Scott CT. Nat Biotech. 2012;30:141-147)を基に、
各国の代表的なバイオバンクを東京大学医科学研究所公共政策研究分野がまとめた。
なお、試料集積型のバイオバンク(Coriell Cell Repositories、Genethon DNA and Cell Bank等)
は除外している。

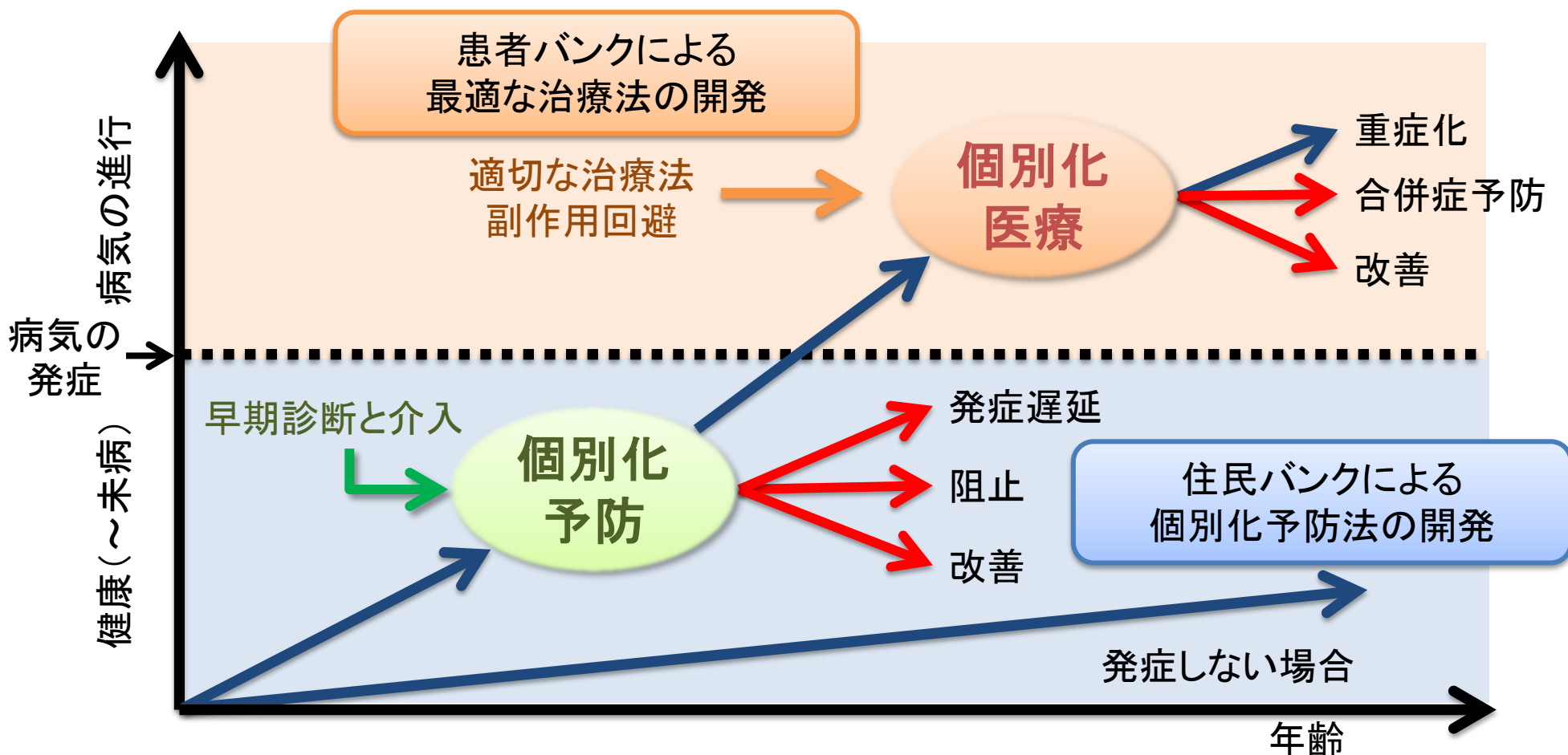
国内の主なバイオバンクの状況

我が国でも最近、住民バンクおよび患者バンクが急速に増加しつつある。
個別化予防・個別化医療の実現に向けて、これらのバイオバンクが連携していくことが重要



住民バンク・患者バンクと個別化予防・医療の関係

- 個別化予防: 健康なときから、ゲノムバイオマーカーを用いて早期に疾患発症リスクを予測し、介入することで、病気の発症を遅延または阻止
- 個別化医療: 病気発症後もゲノムバイオマーカーを用いて最適な治療法を選択し、合併症や重症化を阻止。薬や治療の効果・副作用をあらかじめ予測することで最適な医療を提供



オーダーメイド医療実現化プロジェクト

「個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト」



文部科学省リーディングプロジェクト
オーダーメイド医療実現化プロジェクト

Google カスタム検索

文字サイズ 小 中 大

トップページ リンク お問い合わせ 用語集 サイトマップ

実施概要 各種資料 ご案内 研究成果 試料配布にご関心のある研究者の方へ Q & A

ささらにひろがる みんなの思い

文部科学省が支援する『オーダーメイド医療実現化プロジェクト』にご協力いただき、ありがとうございます。これからご協力をよろしくお願いいたします。

いとうまい子

進捗状況

オーダーメイド医療実現化プロジェクトの進捗状況を紹介いたします。

試料収集の状況

▶ 疾患別の取得数(平成20年2月まで)

試料配布の状況

▶ 配布状況はこちらから

疾患関連遺伝子研究の状況

▶ 主な研究の成果はこちらから

HOT NEWS ホットニュース

- ▶ 2010.09.03 論文情報
- ▶ 2010.09.03 プロジェクト
- ▶ 2010.08.19 研究成果しました。
- ▶ 2010.08.05 バイオバンク
- ▶ 2010.08.05 前立腺がん
- ▶ 2010.08.02 研究成果「発見」を追
- ▶ 2010.07.27 関節リウマ

TOPICS

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」とは?

シンポジウム開催のご案内・ご報告

プロジェクトへの参加・協力について

ELSI委員会

(<http://biobankjp.org/>)

プロジェクトリーダー

- 中村祐輔（2003年4月～2011年3月）
- 久保充明（2011年4月～）

（第1期：2003-07年度、第2期：2008-12年度）

47疾患のDNA・血清・臨床情報を収集

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」

(第一期:2003年4月～2008年3月)

(第二期:2008年4月～2013年3月)

内容

1	バイオバンクジャパンの整備 (DNA、血清、臨床情報の収集)
---	--------------------------------

2	国際ハップマッププロジェクトへの貢献 (第1期)
---	--------------------------

3	全ゲノムSNP解析に基づく疾患関連遺伝子の解明
---	-------------------------

4	薬理ゲノム学による薬剤応答関連遺伝子の解明
---	-----------------------



BIOBANK JAPAN

協力医療機関一覧(第1期65施設、第2期56施設)

協力医療機関(12)

大阪府立成人病センター

癌研有明病院

順天堂大学

東京都健康長寿医療センター

日本医科大学

日本大学

岩手医科大学

徳洲会病院グループ

滋賀医科大学

複十字病院

大阪医療センター

麻生飯塚病院

沖縄県

宮古島徳洲会病院
ソフィア・メディカルサポートクリニック
(2010年4月 中部徳洲会病院に統合)
中部徳洲会病院
南部徳洲会病院

北海道

札幌東徳洲会病院
札幌徳洲会病院
札幌南青洲病院(第1期)
共愛会病院
静仁会静内病院
帯広徳洲会病院

岩手県

岩手医科大学付属病院

宮城県

仙台徳洲会病院

山形県

新庄徳洲会病院
庄内余目病院

福岡県

飯塚病院
福岡徳洲会病院

鹿児島県

鹿児島徳洲会病院
大隅鹿屋病院
名瀬徳洲会病院
瀬戸内徳洲会病院
屋久島徳洲会病院
喜界徳洲会病院
徳之島徳洲会病院
沖永良部徳洲会病院
与論徳洲会病院

愛知県

名古屋徳洲会総合病院

京都府

宇治徳洲会病院

滋賀県

滋賀医科大学医学部附属病院
近江草津徳洲会病院

大阪府

大阪府立成人病センター
大阪医療センター
岸和田徳洲会病院
八尾徳洲会病院
松原徳洲会病院
野崎徳洲会病院

兵庫県

神戸徳洲会病院
高砂西部病院

東京都

駿河台日本大学病院
日本大学歯学部附属病院(第1期)
順天堂大学医学部附属順天堂医院
日本医科大学付属病院
日本医科大学呼吸ケアクリニック(第1期)
がん研有明病院
東京都健康長寿医療センター
日本大学医学部付属板橋病院
日本大学医学部付属練馬光が丘病院
複十字病院
日本医科大学多摩永山病院

神奈川県

日本医科大学武蔵小杉病院
湘南鎌倉総合病院
葉山ハートセンター
茅ヶ崎徳洲会病院
茅ヶ崎駅前クリニック(第1期)
大和徳洲会病院

千葉県

千葉徳洲会病院
千葉西総合病院
日本大学松戸歯学部附属病院(第1期)
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
すいかクリニック(第1期)
中沢病院(第1期)
日本医科大学千葉北総病院

埼玉県

合羽生総合病院
皆野病院(第1期)

静岡県

順天堂大学医学部附属静岡病院

山梨県

白根徳洲会病院

バイオバンク登録症例数(199,998名、336,978症例)

疾患名	症例数
高脂血症	53,376
糖尿病	44,088
白内障	25,663
脳梗塞	18,650
不整脈	18,803
安定狭心症	17,540
心筋梗塞	13,931
心不全	9,824
気管支喘息	9,503
骨粗鬆症	8,235
大腸・直腸癌	7,563
胃癌	7,104
尿路結石症	6,993
乳癌	6,604
C型慢性肝炎	6,371
子宮筋腫	6,193

疾患名	症例数
花粉症	6,173
緑内障	6,062
前立腺癌	5,631
不安定狭心症	5,213
関節リウマチ	4,430
肺癌	4,348
歯周病	3,958
ASO	3,745
COPD	3,439
肝硬変	3,297
アトピー性皮膚炎	2,997
脳動脈瘤	2,977
てんかん	2,695
バセドウ病	2,488
肝癌	2,458
子宮内膜症	1,898

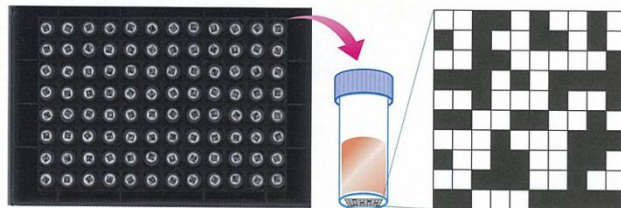
疾患名	症例数
B型慢性肝炎	1,500
造血器腫瘍	1,464
食道癌	1,442
子宮頸癌	1,256
ネフローゼ症候群	1,173
肺線維症	1,110
子宮体癌	1,079
肺結核	1,004
卵巣癌	922
ケロイド	888
ALS	785
薬疹	734
膝癌	544
胆嚢・胆管癌	486
熱性けいれん	341
(2013年1月時点)	

第2期同意撤回者(2008年4月～2012年12月:15例)は症例数に含まれない。

DNAバンク 全自動化システム

100万本のチューブが保存可能 (20万人分、約60万本を保管)

すべてのサンプルは2次元バーコードによる
匿名化IDで管理されている



DNAまたは血清

2次元バーコード

10×10=100カ所の
マス目それぞれが白と
黒のいずれか
2¹⁰⁰=約10³⁰とおりの
パターンを識別可能

血清バンク

270万本のサンプルを保存可能

(約62万人分、176万本を保管:2012年5月時点)



50 液体窒素(-150°Cで保存)

ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

ゲノム全体の1文字の違い (SNP) を測定し、病気と関係する遺伝子を探す方法

病気をもつ人の集団

病気をもたない人の集団

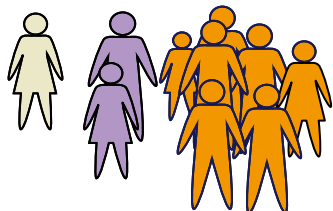
① ゲノムワイド解析 (50-100万 SNP)



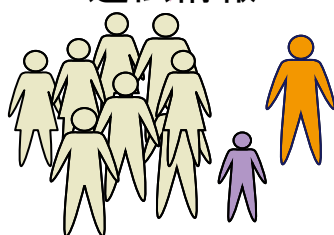
SNPタイピング

② 集団間で頻度の異なる SNP (候補 SNP) を選択

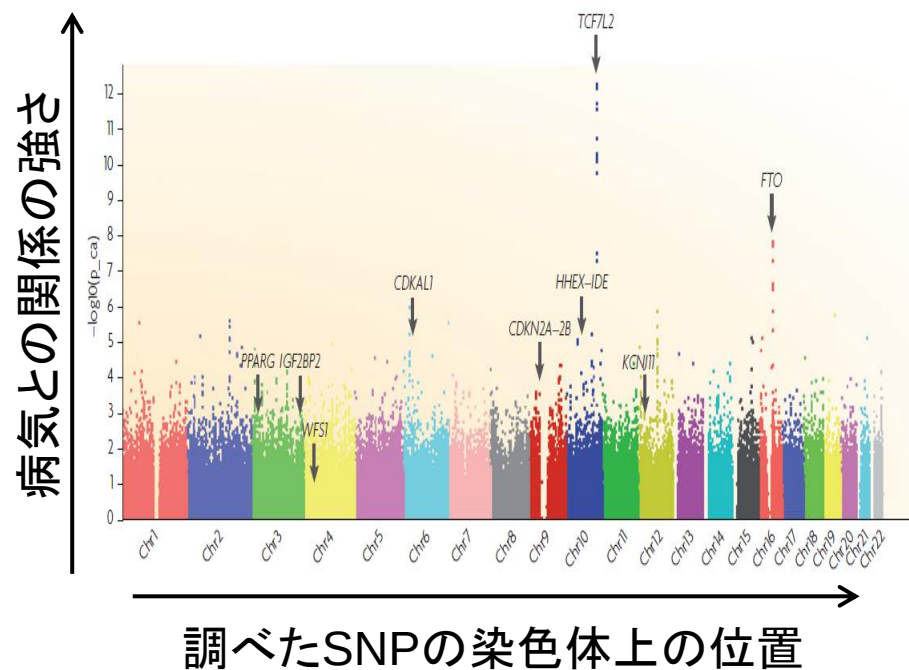
病気をもつ人の
遺伝情報



病気をもたない人の
遺伝情報

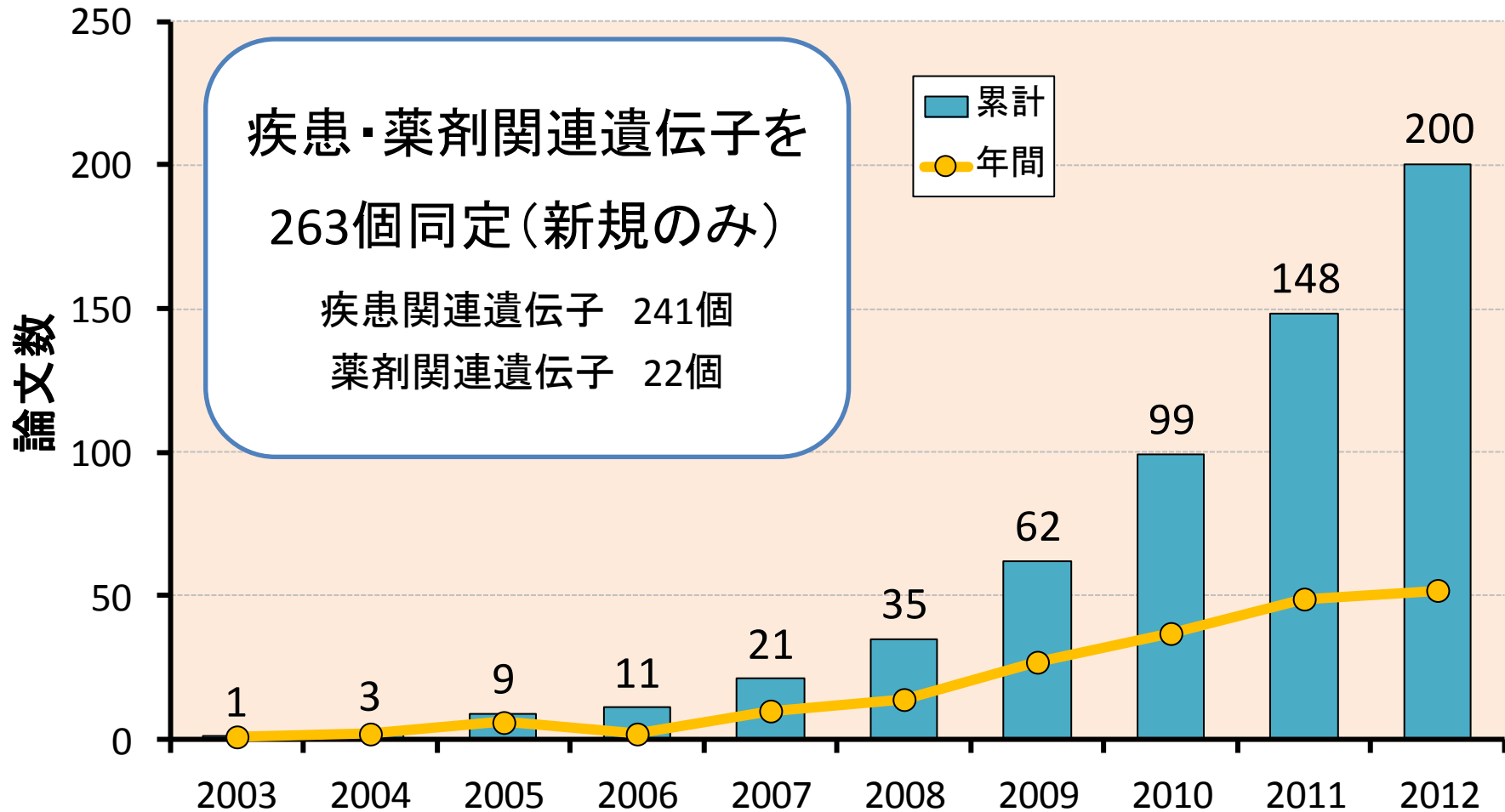


マンハッタンプロット

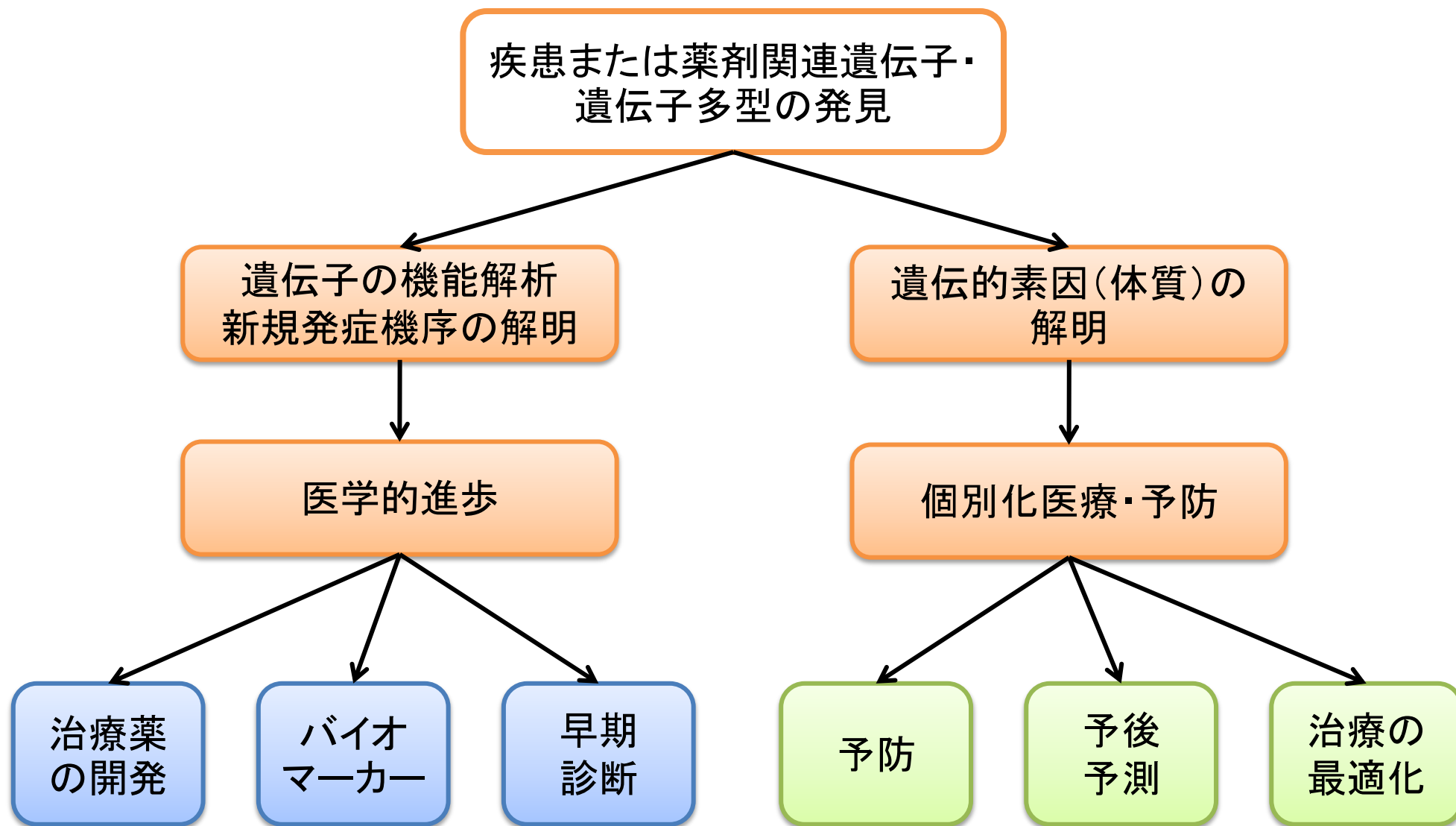


オーダーメイド医療実現化プロジェクトから 発表された論文数の推移

- プロジェクトの研究成果として、Nature Genetics 35編を含む200編の論文が学術誌に発表されました(2012年12月末時点)



ゲノム研究が医学・医療にもたらすアウトカム



個別化医療・個別化予防を実現するための3条件

疾患関連遺伝子の同定 ≠ 個別化医療の実現

- 一般的な病気のなりやすさは、遺伝子と環境の両方が関係する
- 遺伝リスクの将来への影響と、その影響を軽減する方法を見つける必要がある

遺伝・環境要因の解明

- 全ての関連遺伝子を見つける
- 環境との関係を調べる

リスク予測

- 遺伝リスクの影響を予測する

リスクに応じた介入

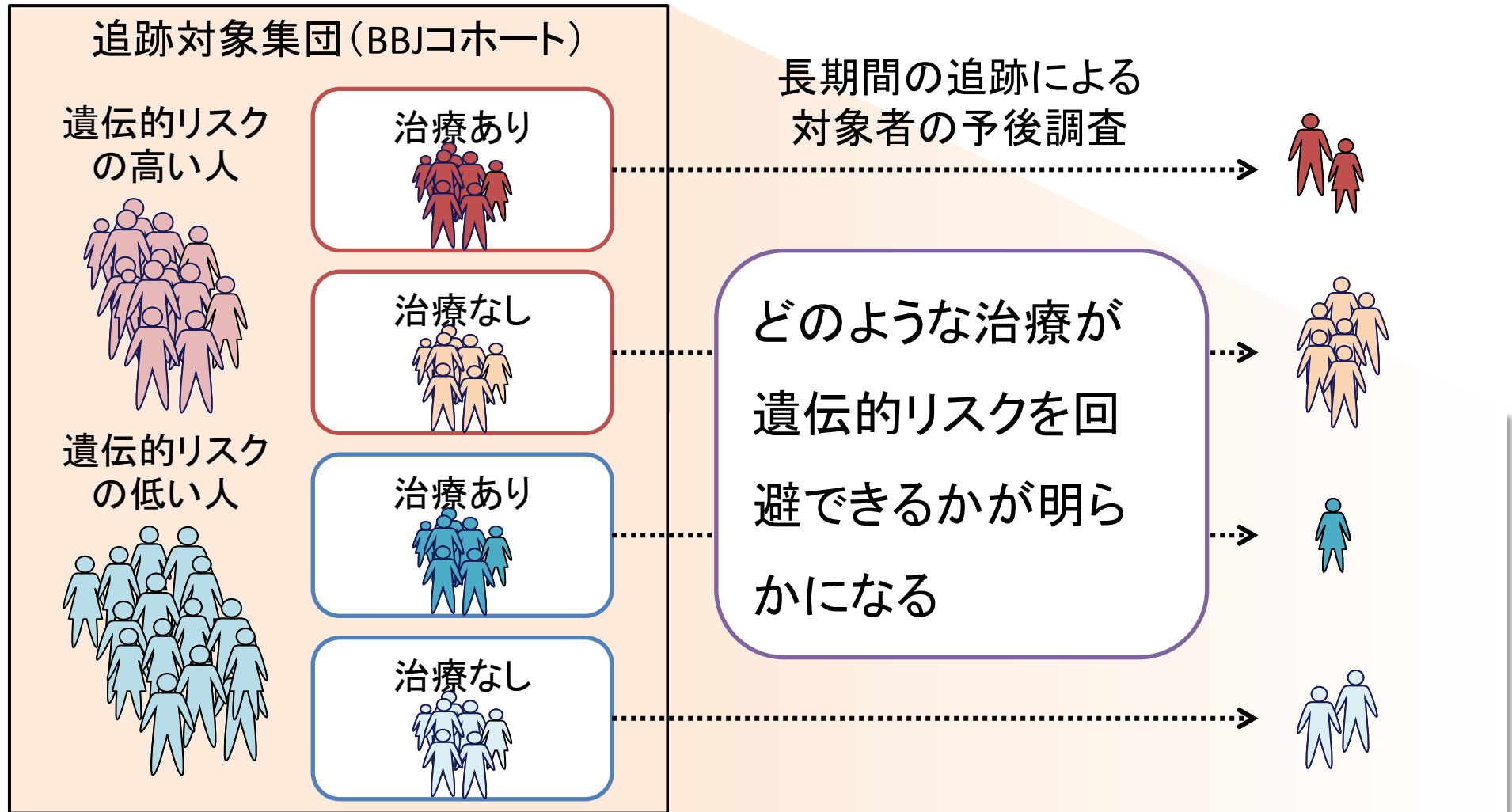
- 遺伝リスクに応じた治療法・予防法を見つける

疾患・薬剤関連遺伝子を用いた個別化医療

	疾患(発症) 関連遺伝子	疾患(予後) 関連遺伝子	薬剤(副作用) 関連遺伝子
遺伝子数	多数	不明	少数
遺伝的リスク	小	不明	大
リスク予測	困難	不明	比較的容易
変更可能な要因	喫煙・飲酒・食事・ 運動など	治療法・治療内容	薬剤
予防・介入方法	生活習慣の改善	最適な治療法の選択	薬剤回避

追跡調査による遺伝・治療要因相互作用の解明

遺伝的リスクに応じた治療法の開発



「がん薬物療法の個別適正化プログラム」



「てんかん薬と体質」検証へ
理研 重い副作用防ぐ狙い

重い副作用の危険性があるてんかんの治療薬について、患者の体質を調べて、薬を選択する大規模な臨床研究を理化学研究所が始める。全国で30以上の病院が参加、1000人の患者を対象に、副作用を防ぐかを検証する。一人ひとりの体質に合わせた「オーダーメイド医療」につながることを期待される。

カルバマゼピン（商品名・テグレトール）は、脳の特定の部分からてんかんの発作が始まる「部分発作」の治療薬として、広く使われている。しかし、患者の3%に皮膚や粘膜の発疹である「薬疹」が現れ、薬の服用をやめても症状は改善されず、重症の場合、失明や死亡につながることもあった。

理研が、カルバマゼピンで薬疹を発症した患者61人の遺伝子を調べたところ、免疫に関係するたんぱく質「ヒト白血球型抗原（HLA）」について、37人がある特定の型を持っていた。この型のHLAを持っていると、薬疹を発症する危険性が9.5倍高まることがわかった。日本人では、約10%がこの型を持っている。臨床研究では、病院で検査キットを使って患者の血液からHLAの遺伝子型を調べ、特定の型だった場合、カルバマゼピン以外の治療薬を選択する。東京女子医科大学などから今年1月から研究を開始しており、2年間かけて1000人の患者を調べ、実際に薬疹の発症を減らせるか、検証する。

（読売新聞：2012年2月5日）

1. オーダーメイド医療実現化プロジェクトで構築されたインフラ・研究基盤の活用

- ・ 薬剤反応性に関連する遺伝子の同定

2. 薬剤関連遺伝子検査の有用性を検証

- ・ 前向き臨床研究の実施

3. 厚生労働省（先進医療・薬事）への申請

- ・ オーダーメイド医療の実現

薬剤	反応性	バイオマーカー
カルバマゼピン	薬疹	HLA-A*3101
ワルファリン	維持用量	VKORC1 CYP2C9
タモキシフェン	乳癌再発	CYP2D6

2011年12月よりオーダーメイド医療実現化プロジェクトで同定された薬剤関連遺伝子を用いて、臨床介入研究を開始

カルバマゼピン (テグレトール®)

- てんかん部分発作の第一選択薬

- その他の適応

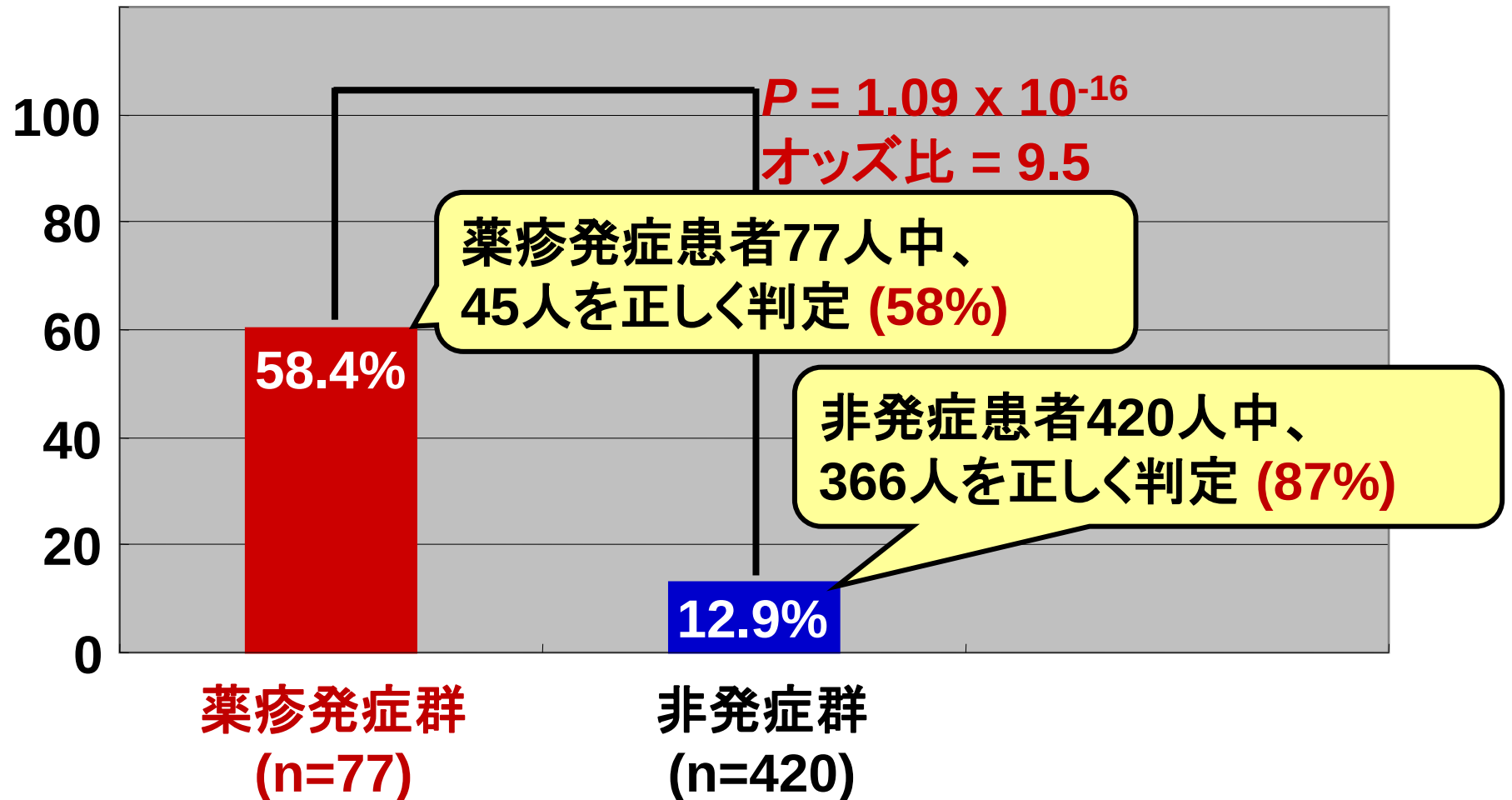


- ✓ 統合失調症の興奮状態の改善
- ✓ 双極性障害における躁症状の改善
- ✓ 三叉神経痛の治療

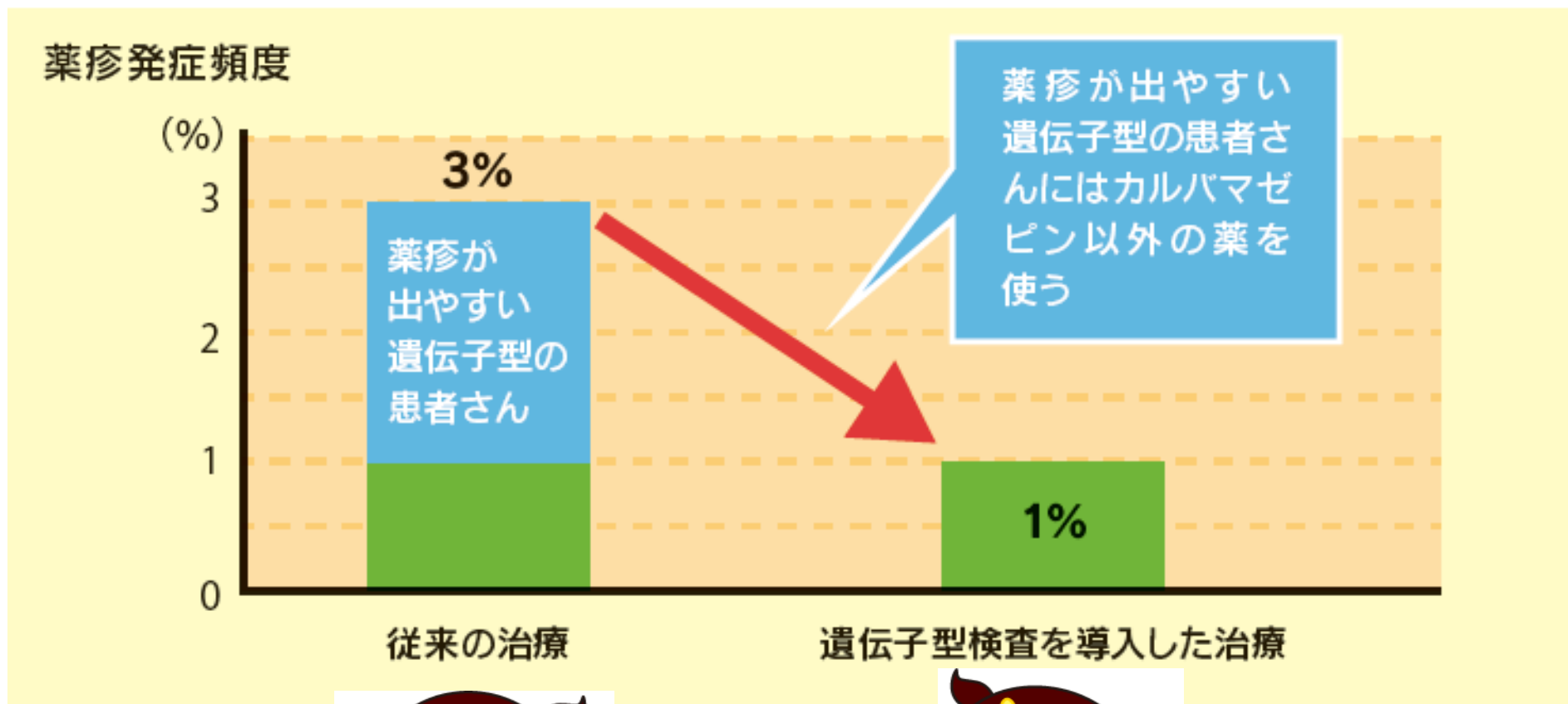
- 国内の推定年間使用者数は約27万5千人（平成22年）
- 重症薬疹の報告件数が多い（平成17年～21年 厚労省、131件）

HLA-A*3101を用いたカルバマゼピンによる 薬疹の発症リスク予測

HLA-A*3101頻度 (%)



HLA-A*3101の遺伝子型検査の導入によって 期待されるメリット



カルバマゼピン臨床研究 (GENCAT study)

参加医療機関一覧

(18医療機関・35病院、2012年1月登録開始)

北海道

- 札幌徳洲会病院

岩手県

- 岩手医科大学付属病院

千葉県

- 千葉徳洲会病院
- 千葉西総合病院
- 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
- 日本医科大学千葉北総病院

福岡県

- 福岡徳洲会病院
- 産業医科大学病院
- 久留米大学病院

沖縄県

- 中部徳洲会病院

東京都

- 順天堂大学医学部附属順天堂医院
- 日本医科大学付属病院
- 日本医科大学多摩永山病院
- 東京女子医科大学病院
- むさしの国分寺クリニック
- 東京西徳洲会病院
- 国立精神・神経医療研究センター病院

大阪府

- 岸和田徳洲会病院
- 関西医科大学附属滝井病院
- 関西医科大学附属枚方病院

三重県

- 三重大学医学部付属病院
- 国立三重病院

神奈川県

- 日本医科大学武蔵小杉病院
- 湘南鎌倉総合病院
- 茅ヶ崎徳洲会総合病院
- 原クリニック

静岡県

- 順天堂大学医学部附属静岡病院
- 国立静岡てんかん・神経医療センター

愛知県

- 愛知医科大学附属病院
- 愛知医科大学メディカルクリニック
- すずかけクリニック
- 名古屋市立大学病院

奈良県

- 国立病院機構奈良医療センター

滋賀県

- 滋賀医科大学医学部附属病院

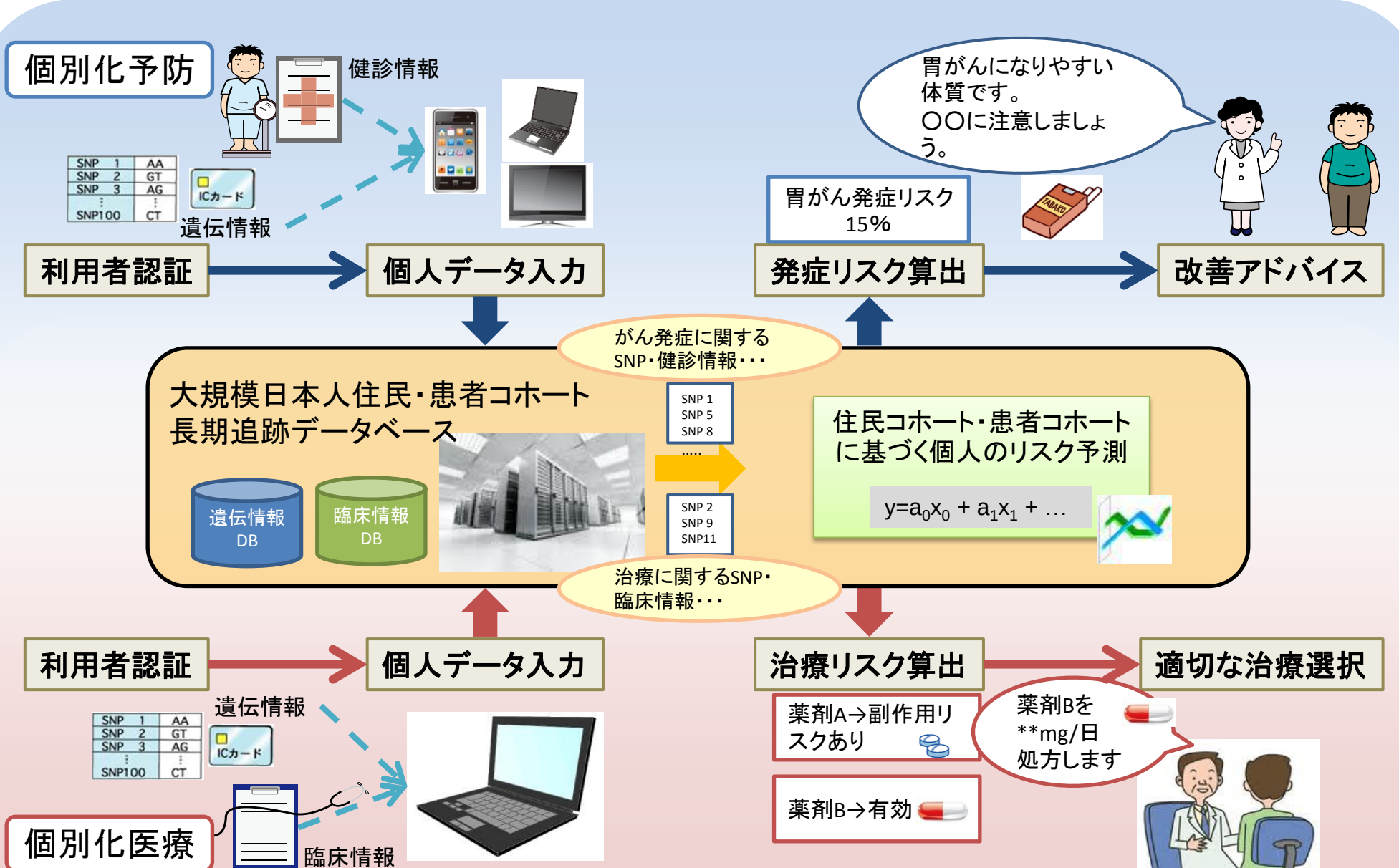
京都府

- 宇治徳洲会病院

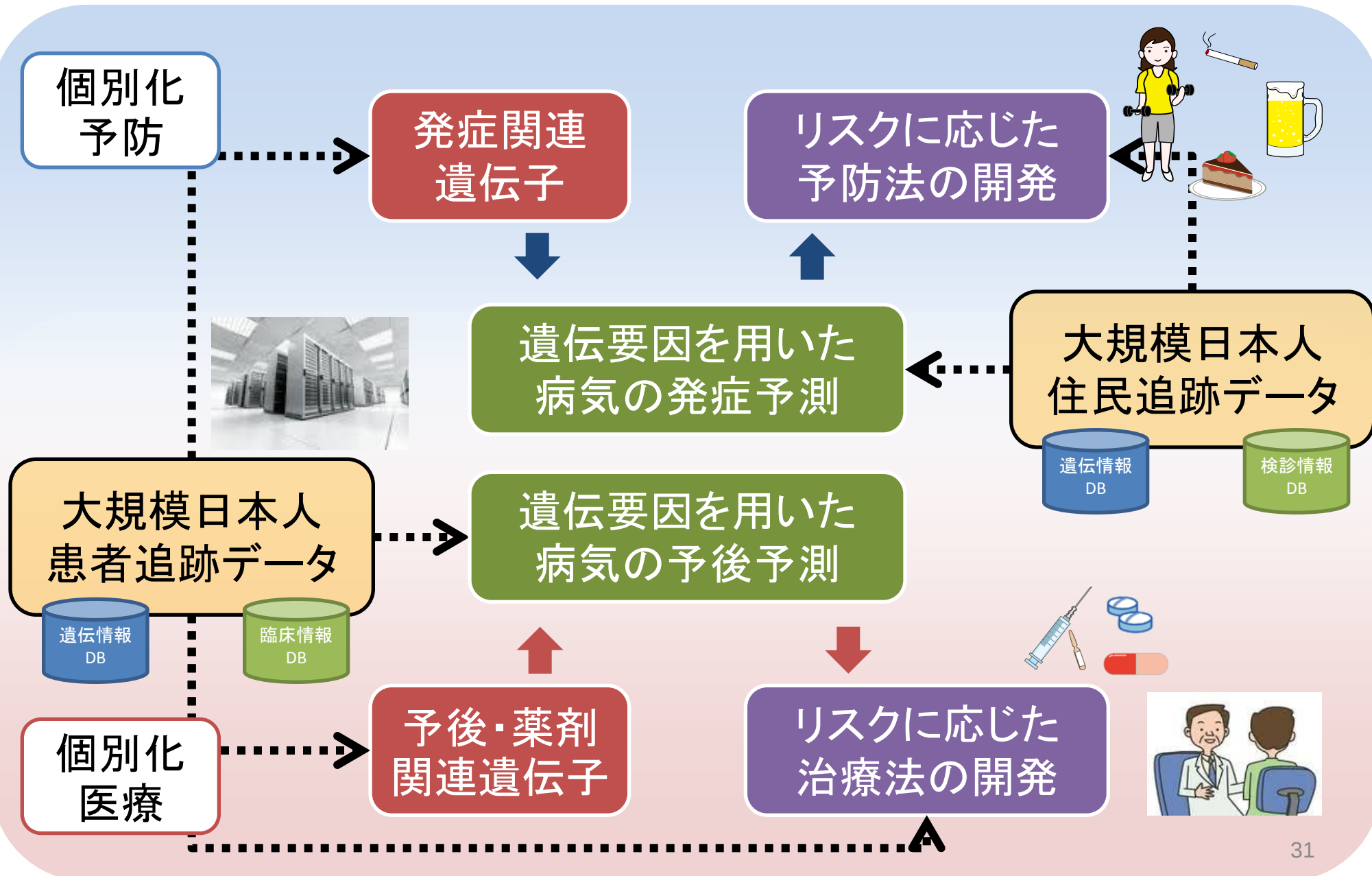
登録症例数: 471例

(2012年12月末時点)

個別化医療・個別化予防の将来像



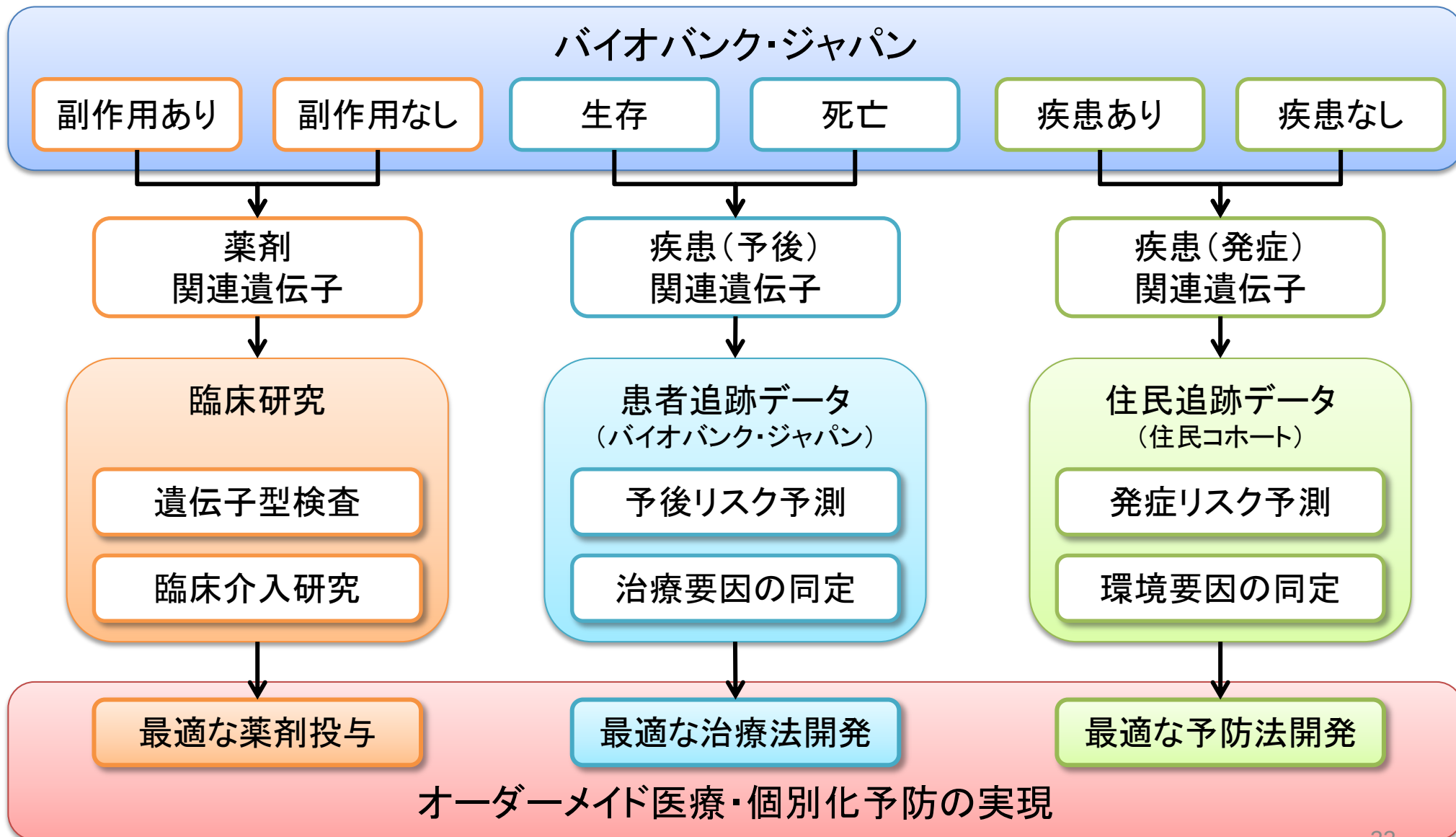
個別化予防・医療の実現に果たす住民・患者バンクの役割



バイオバンクの種類

	Population-based Biobank (住民バンク)	Disease-oriented Biobank (患者バンク)	
		試料集積型	患者追跡型
対象者	地域住民	患者	
生体試料	DNA、体液(血清・尿など)	DNA、血清、病変組織	DNA・血清
収集する 生体情報	健診データ、追跡情報	診療情報	診療情報、追跡情報
研究手法	長期追跡研究(コホート)	ケース・コントロール研究	ケース・コントロール研究 長期追跡研究(コホート)
主な目的	● 疾患発症リスク予測 ● 個別化予防	● 病態の詳細な解析 (病態別や正常・異常部位の比較等)	● 疾患予後リスク予測 ● 個別化医療
代表例	東北MMB (ToMMo) フラミンガム研究 久山町研究 UKバイオバンク Kaizerバイオバンク	6NCバンク (NCBN) BioVU Coriell Cell Repositories 脳バンク(剖検組織)	バイオバンク・ジャパン (BBJ)

オーダーメイド医療の実現に向けて



私が考えるオーダーメイド医療（個別化医療）

➤ 個別化医療：

個人または特定の集団が生まれつき持っていて、子孫に受け継がれる情報（**遺伝情報**）を用いた「**より適切な医療**」

➤ 個別化予防：

個人または特定の集団が生まれつき持っていて、子孫に受け継がれる情報（**遺伝情報**）を用いた「**より適切な病気の予防**」

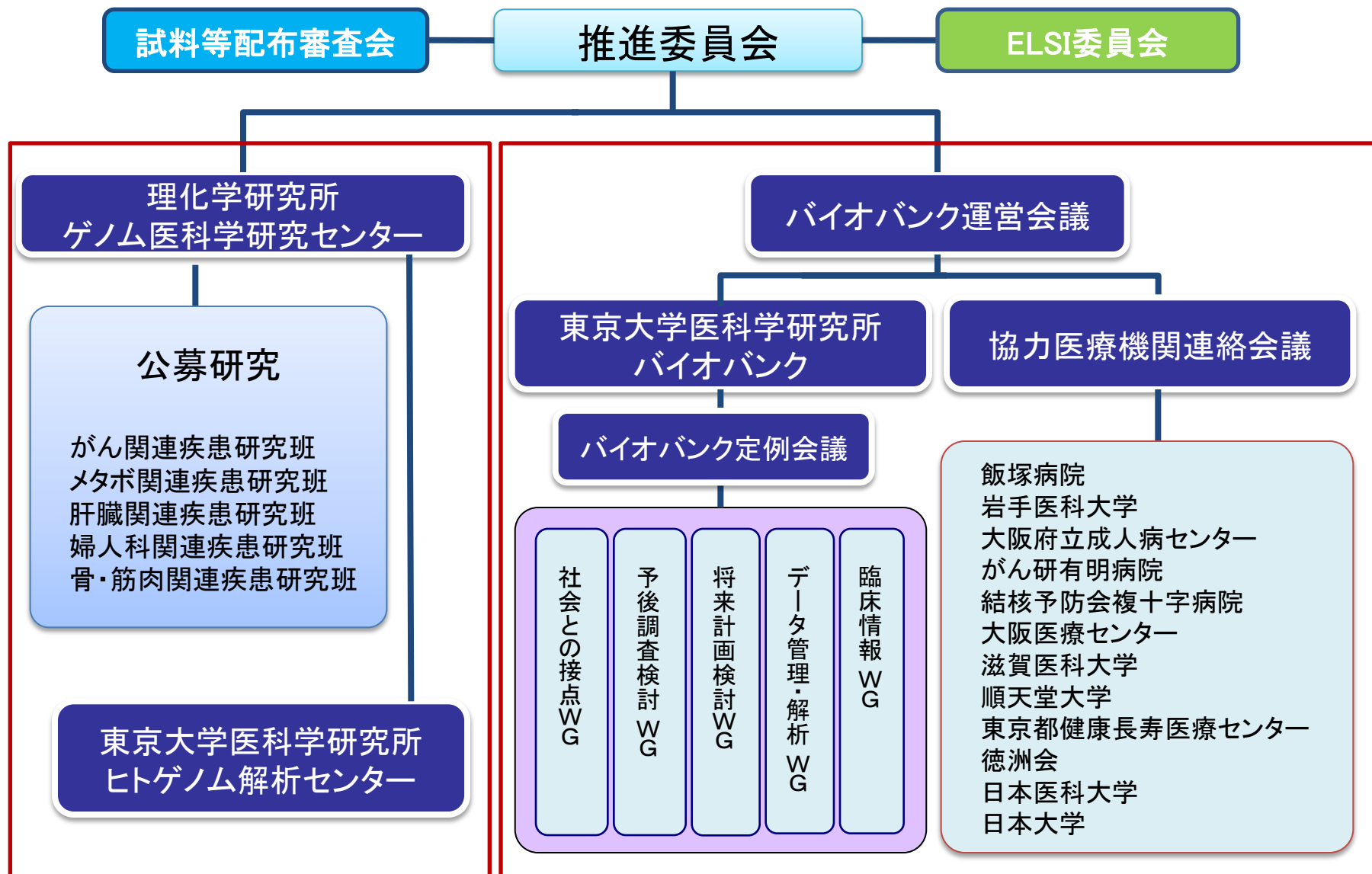
がん等において病変部位にのみ後天的に出現し、次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異の情報を用いた「医療の適正化」は含まない。（広義のゲノム医療に含まれると考える）

バイオバンク・ジャパン

ゲノム医学研究のためのインフラ(研究基盤)

1. 疾患に関連する遺伝的要因と発症機構の解明
薬剤の効果や副作用に関連する遺伝的要因の解明
2. エビデンスに基づく薬剤開発のための基盤情報の提供
3. オーダーメイド医療構築のための有用情報の探索
4. 遺伝的要因と環境要因の相互作用の解析による
疾患の発症や重症化予防のための基盤情報の収集

オーダーメイド医療実現化プロジェクト実施体制



SNP研究推進

バイオバンク・ジャパン

ゲノム医学研究の急速な進展と日米の対応の違い

- 1953年 DNA二重らせん構造モデルを提唱
- 1990年 ヒトゲノムプロジェクト開始
- 2001年 ヒトゲノム概要配列決定
- 2003年 ヒトゲノム解読の終了宣言
- 2003年 国際ハップマップ計画開始
- 2003年 オーダーメイド医療実現化プロジェクト開始**
- 2006年 米国で遺伝子検査ビジネス(DTC)本格化
- 2008年 米国オバマ大統領、個別化医療法案提出
- 2008年 国際がんゲノムコンソーシアム開始
- 2008年 1000人ゲノムプロジェクト開始
- 2008年 米国で「遺伝子情報差別禁止法(GINA)」成立
- 2009年 フランシス・コリンズがNIH長官に就任
- 2013年 1人の全ゲノムが10万円、1日で解析可能に

ヒトゲノム解読終了宣言(2003年)当時の 日米の対応の違い



ゲノム研究の時代
は終わった。
これからは、
ポストゲノム研究
の時代だ

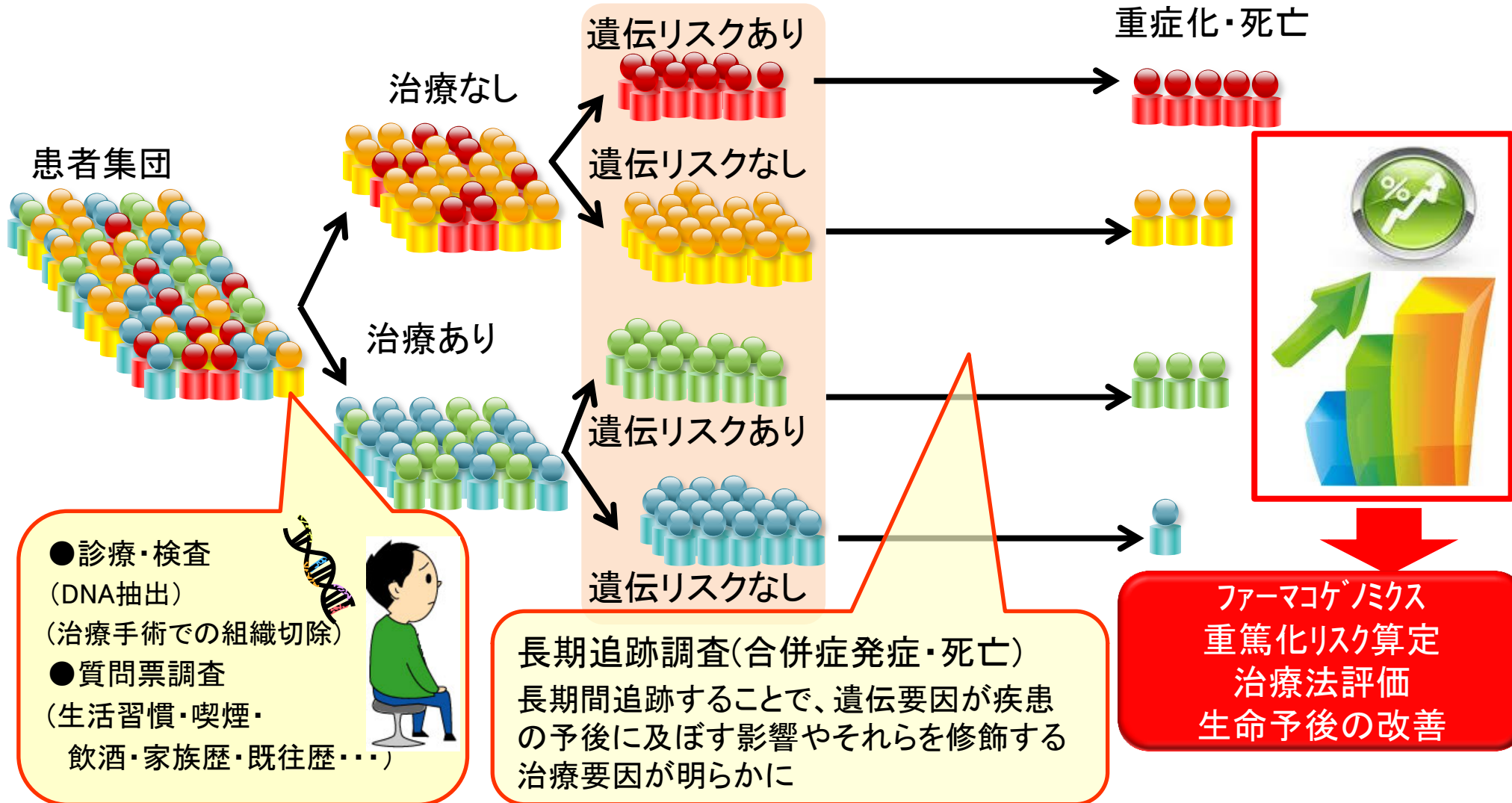


ようやくゲノム研究
の基盤ができた。
これからは、
ヒトゲノム研究
の時代だ

パーソナルゲノム
時代の到来

長期追跡(コホート)研究の重要性

大規模な患者集団を長期間観察することで、遺伝リスクの影響の予測や遺伝リスクに応じた適切な治療法を見つけることができる



オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおける生存調査 目的および調査方法

目的: 第1期登録者(20万人)について追跡調査を実施し、その予後および死因を確定する。

これにより、バイオバンク・ジャパンは試料集積型のバイオバンクから患者コホート(追跡)型のバイオバンクへと発展し、疾患の予後と関連する遺伝要因・治療要因の探索が可能となる。

調査方法	対象者	調査概要
1. 来院調査	全登録者 (撤退病院、同意撤回、追跡拒否、ALSを除く)	診療情報の確認 (来院・非来院・死亡情報の収集)
2. 住民票調査	32疾患罹患患者かつ - 非来院者または死因不明者	市区町村への住民票照会 (在住・転出・死亡情報の収集)
3. 死因調査	- 来院調査における死因不明者および - 住民票調査で判明した死亡者	厚生労働省 人口動態データとの照合 (死因情報の収集)

オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおける生存調査結果

BBJ登録者（200,000例）

重点32疾患対象者
(152,198例)

32疾患対象者:152,198例
追跡期間:52.3±25.2カ月
追跡率:94.7%

- ・ 来院: 最終来院日と調査日の間が1年未満
- ・ 非来院: 最終来院日と調査日の間が1年以上
- ・ 死亡: カルテ上、死亡が確認された症例

来院
92,758例

非来院
45,618例

死亡診断書なし
2,791例

死亡診断書あり
11,031例

全国1,114自治体(58.6%)に実施
1,113自治体(99.9%)より情報取得

住民票調査

住民票調査

生存
27,294例

転出
4,007例

不明・中止
4,074例

死亡
10,243例

死亡日判明
2,766例

死亡日不明
25例

死因調査

生存 (78.9%)
120,052例

転出 (2.6%)
4,007例

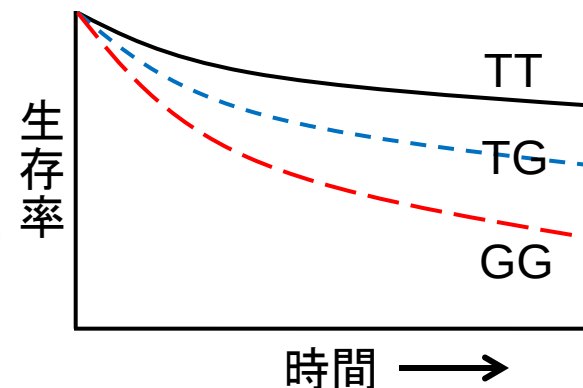
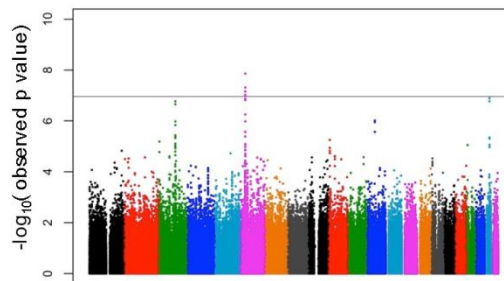
不明・中止(2.7%)
4,074例

死亡 (15.8%)
24,065例

(死因確定:20,647例、死因不明:199例、平成22年以降死亡:3,219例)

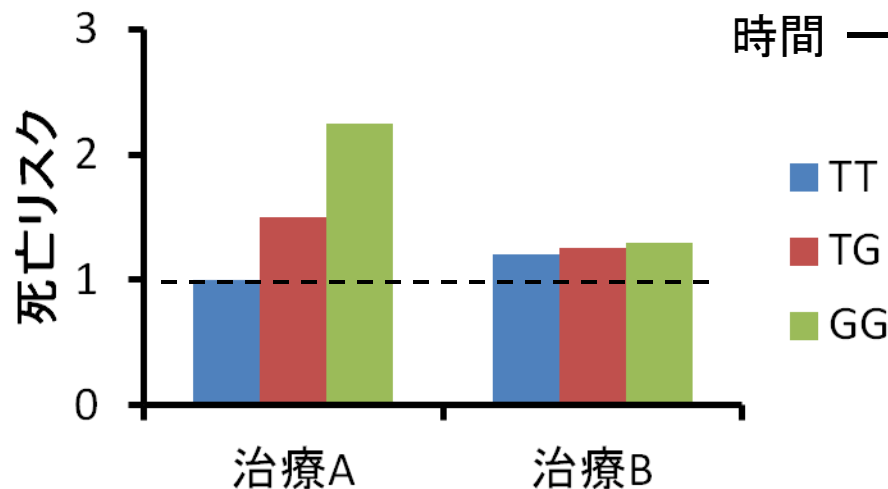
生存調査を用いたゲノム解析による個別化医療の実現

生存調査結果を用いたゲノム解析



予後関連遺伝子の同定

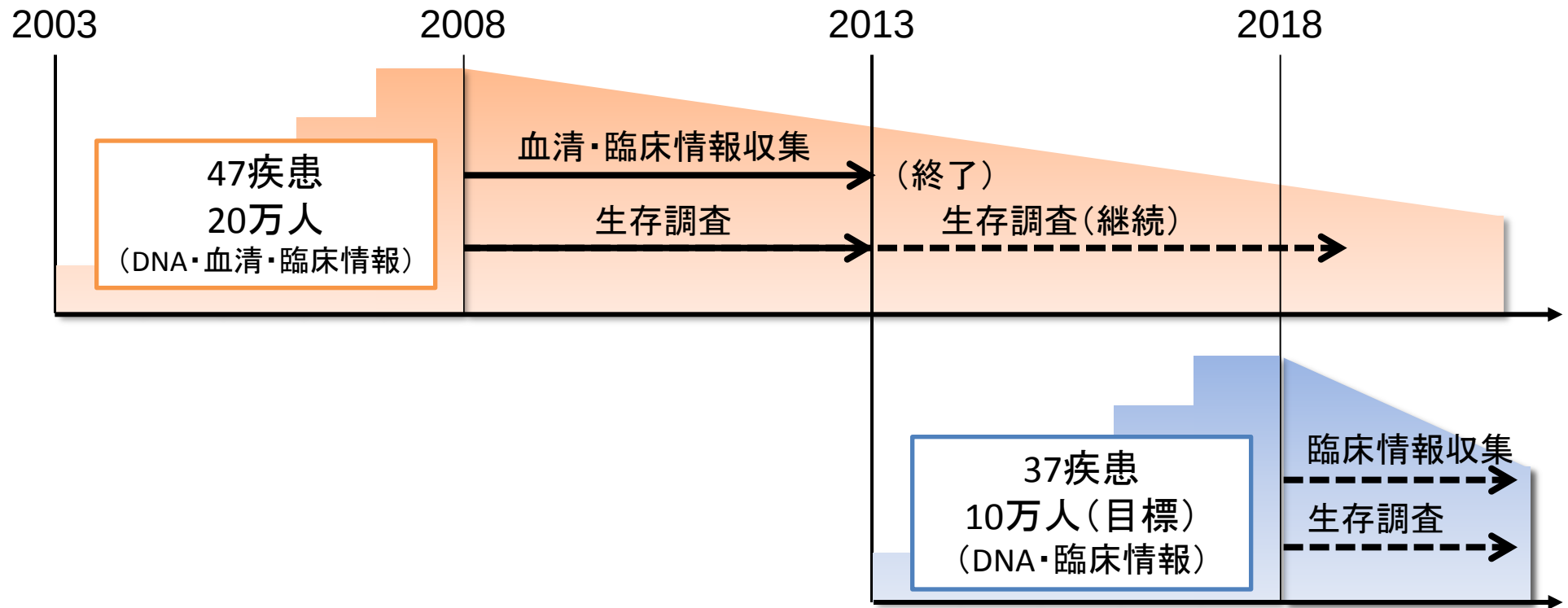
予後関連遺伝子のリスクに影響する治療法の同定



遺伝リスクを考慮した治療法の開発

低リスク群 → 治療A
高リスク群 → 治療B

オーダーメイド医療実現化プロジェクトの今後の予定(案)



- 症例数拡大による新たな疾患発症関連遺伝子の同定
- 新規薬剤に対する関連遺伝子の同定及び臨床応用
- 他バンク事業との連携による、個別化医療・個別化予防実現のための有用情報の探索
- 疾患予後・重症化に関する遺伝子の同定及び新規治療・予防法の開発

オーダーメイド医療実現化プロジェクト(第3期)

バイオバンク・ジャパンの拡充(世界最大の患者バンク)

- 症例数の拡大(20万人→30万人)
- 全ゲノムシーケンス解析への対応
- 対象疾患の重点化・新規疾患(認知症・うつ病等)の追加
- 薬剤関連情報の充実化
- 疾患予後情報の継続的な収集

日本人を対象としたゲノム解析(遺伝要因の網羅的解明)

薬剤関連遺伝子の同定

臨床研究の実施

個別化投薬の実現

予後関連遺伝子の同定

患者追跡データベース構築 (疾患予後予測・治療法開発)

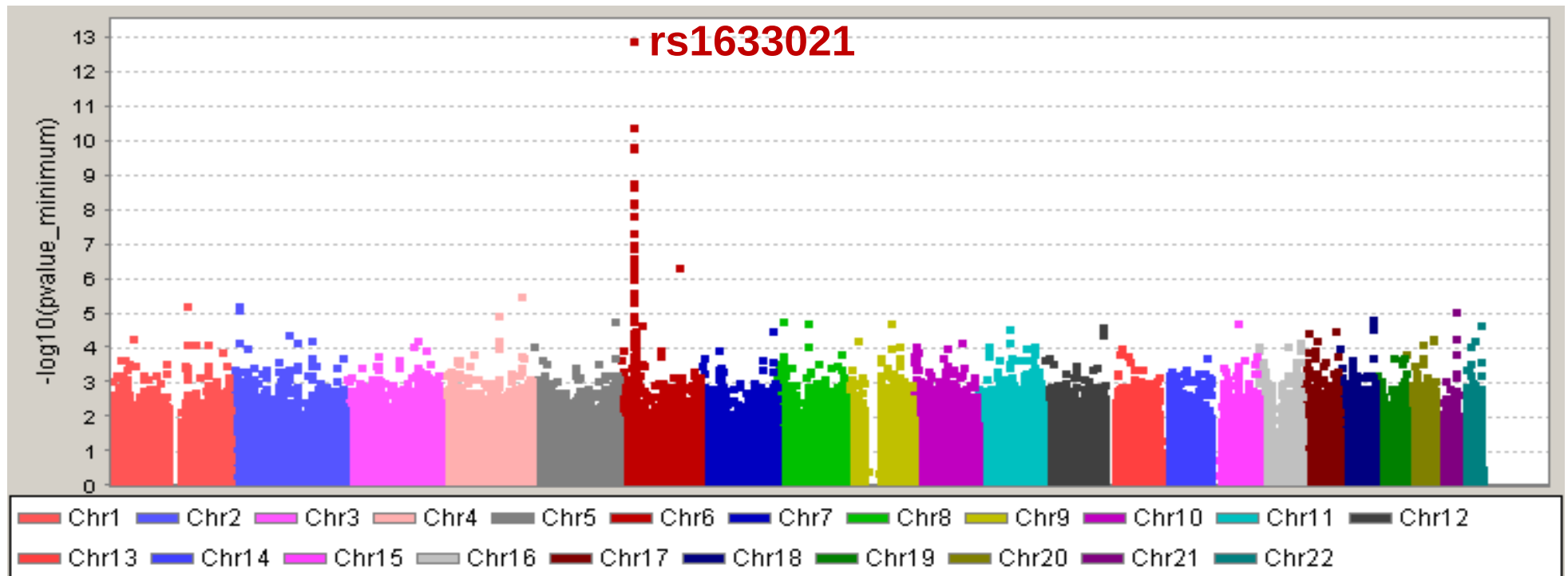
個別化治療の実現

発症関連遺伝子の同定

住民追跡データベースへ応用 (疾患発症予測・予防法開発)

個別化予防の実現

カルバマゼピンによる薬疹のGWAS結果



	患者数			Gアレル 頻度	P-value	オッズ比
	AA	AG	GG			
薬疹発症群 (n=53)	19 (36%)	32 (60%)	2 (4%)	0.340	1.18×10^{-13} (AA vs AG + GG)	9.08
非発症群 (n=882)	736 (84%)	142 (16%)	3 (0%)	0.084		

カルバマゼピン添付文書の改訂 (2011年9月)

向精神作用性てんかん治療剤・躁状態治療剤

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

テグレトール[®]錠100mg

テグレトール[®]錠200mg

テグレトール[®]細粒50%

Tegretol[®]

カルバマゼピン製剤

 NOVARTIS

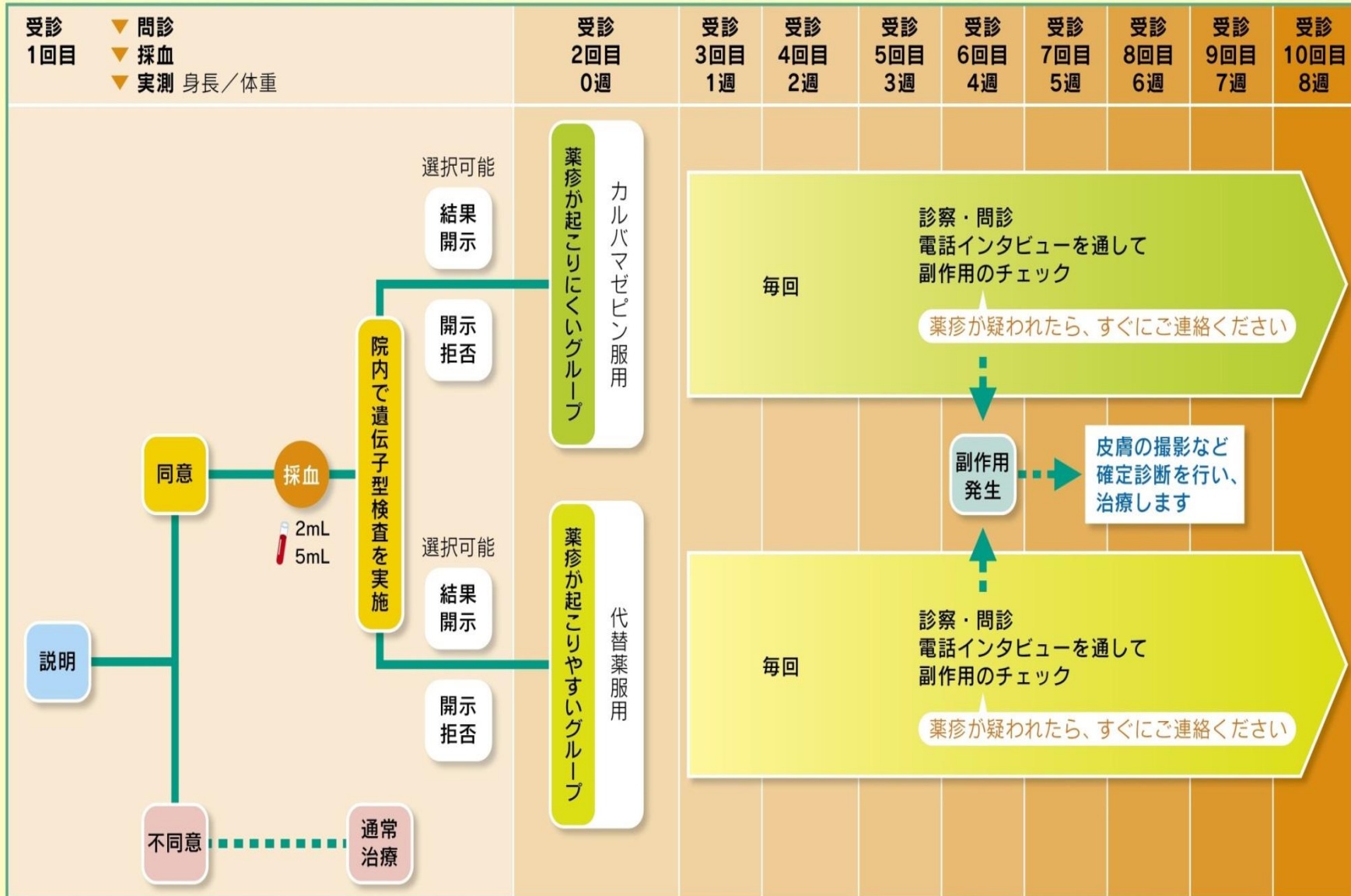
9. その他の注意

- (6) 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症症候群等の重症薬疹発症例のうち、HLA-A*3101保有者は58% (45/77) であり、重症薬疹を発症しなかった集団のHLA-A*3101保有者は13% (54/420) であったとの報告がある。⁴⁾

漢民族 (Han-Chinese) を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったとの報告がある。^{5, 6)} 一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例とHLA-B*1502保有との明らかな関連性は示唆されていない。⁴⁾

なお、HLA-B*1502アレルの頻度は漢民族では0.019-0.124、日本人では0.001との報告がある。⁷⁾

カルバマゼピン臨床研究 (GENCAT study)



研究終了！ ご協力ありがとうございました！！
 観察・評価・解析し、薬疹の発症率に与える影響を検討

全自動SNP解析装置

(凸版印刷・理研ジェネシスとの共同開発)



血液から全自動で、

- ◆ DNA抽出
- ◆ チップへの注入
- ◆ SNP測定(インベーター法)
- ◆ 遺伝子型判定

を行う。

- 外形寸法 : 514 (W) × 680 (D) × 510 (H) mm
- 重量 : 76kg



GENCAT研究：予備解析結果

解析対象者：2012年8月末までの登録例279例のうち、症例報告書回収済みの166例

HLA-A*31:01 遺伝子型	治療薬	症例数	薬疹発症数	発症率
陰性	カルバマゼピン	134	1	0.75%
陽性	代替薬	32	0	0%
合計		166	1	0.60%

主要評価項目：薬疹の発症頻度

	薬疹発症	薬疹なし	合計	P値
GENCAT研究（全例）	1 (0.60%)	165 (99.40%)	166	P = 0.053
GENCAT研究（HLA-A*31:01陰性例）	1 (0.75%)	133 (99.25%)	134	P = 0.11
ヒストリカル・コントロール (バイオバンク・ジャパン)	44 (3.35%)	1,268 (96.65%)	1,312	

ワルファリン (ワーファリン®)



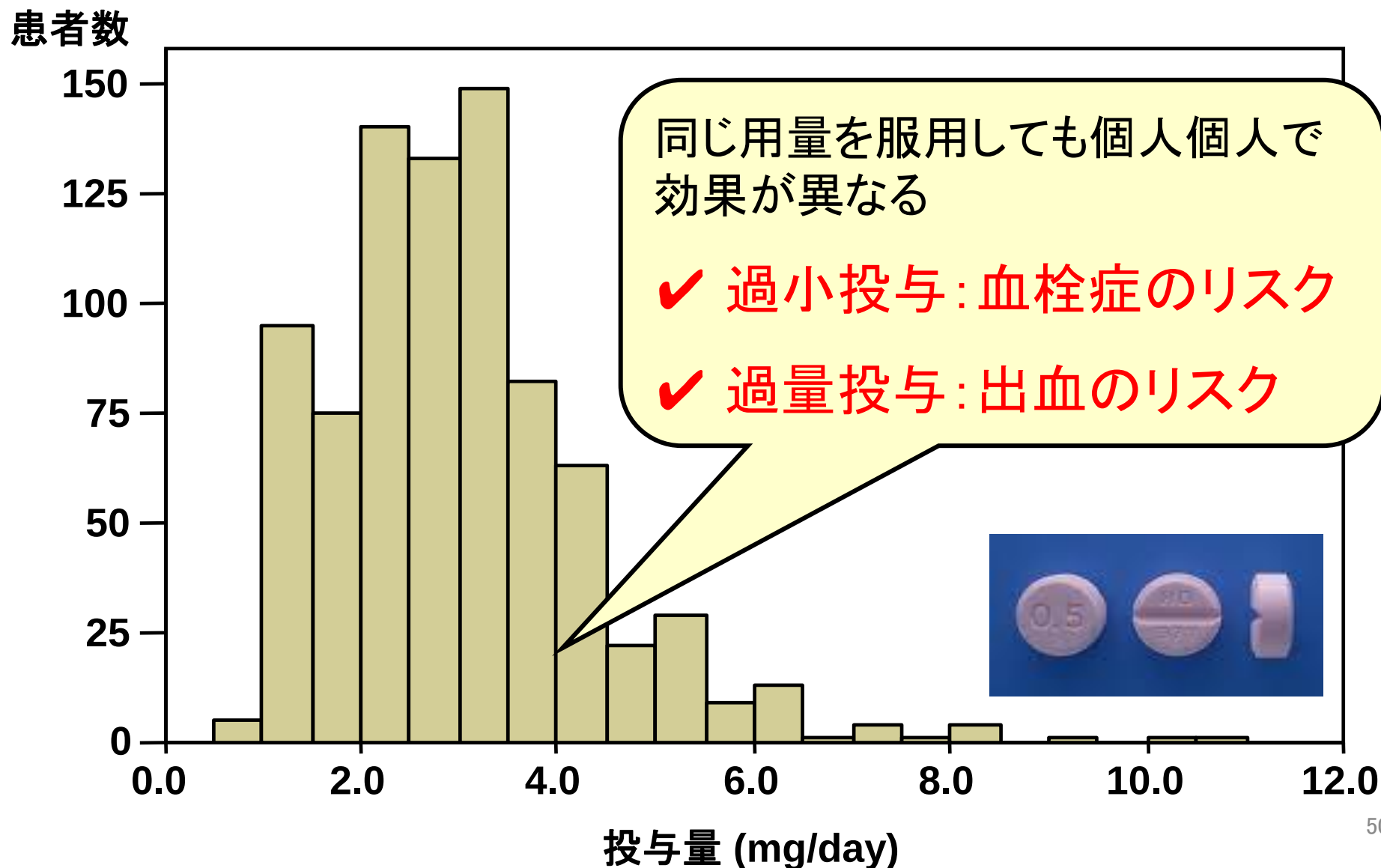
(エーザイ、ニプロファーマ-田辺三菱)

- 経口投与可能な、抗血液凝固薬
- ビタミンKの作用に拮抗することにより、血液凝固因子の生合成を抑制し、血液の凝固を妨げる
- 脳や心臓の血管に血栓ができやすい状態を改善する
 - ✓ 心房細動が原因となる脳塞栓症の予防
 - ✓ 弁置換術後の血栓の予防
 - ✓ 深部静脈血栓症による肺塞栓症の予防
- 国内の推定年間使用者数は約100万人



ワルファリン投与患者における1日投与量の分布

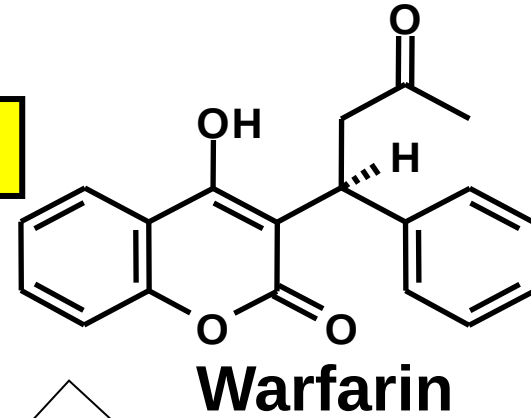
徳洲会病院との共同研究



The vitamin K cycle

Inactive
metabolites

CYP2C9



Inhibition

Vitamin K

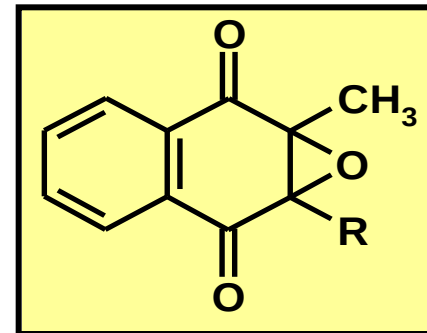
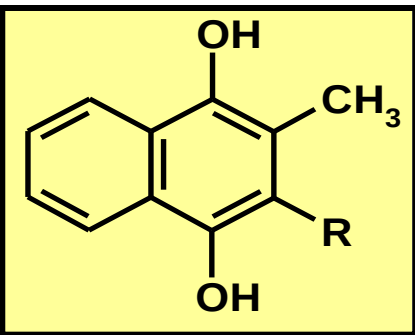
VKORC1

Vitamin K epoxide

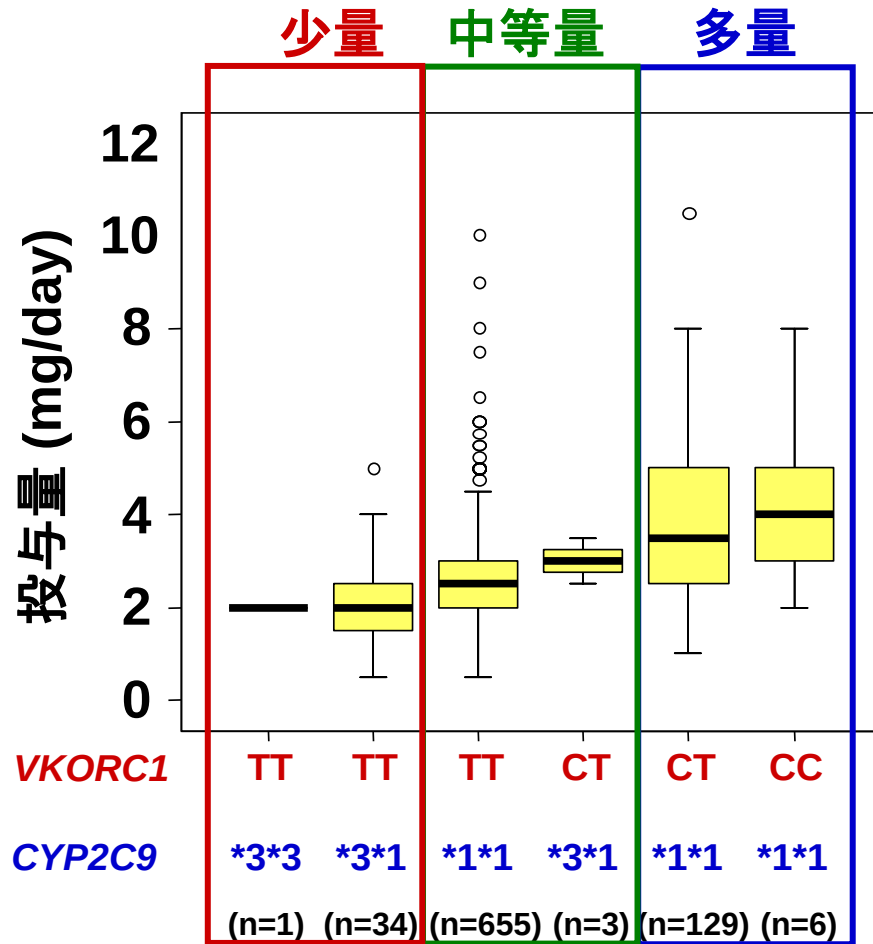
Reduced form

Factors II, VII, IX, X
Proteins C, S, Z

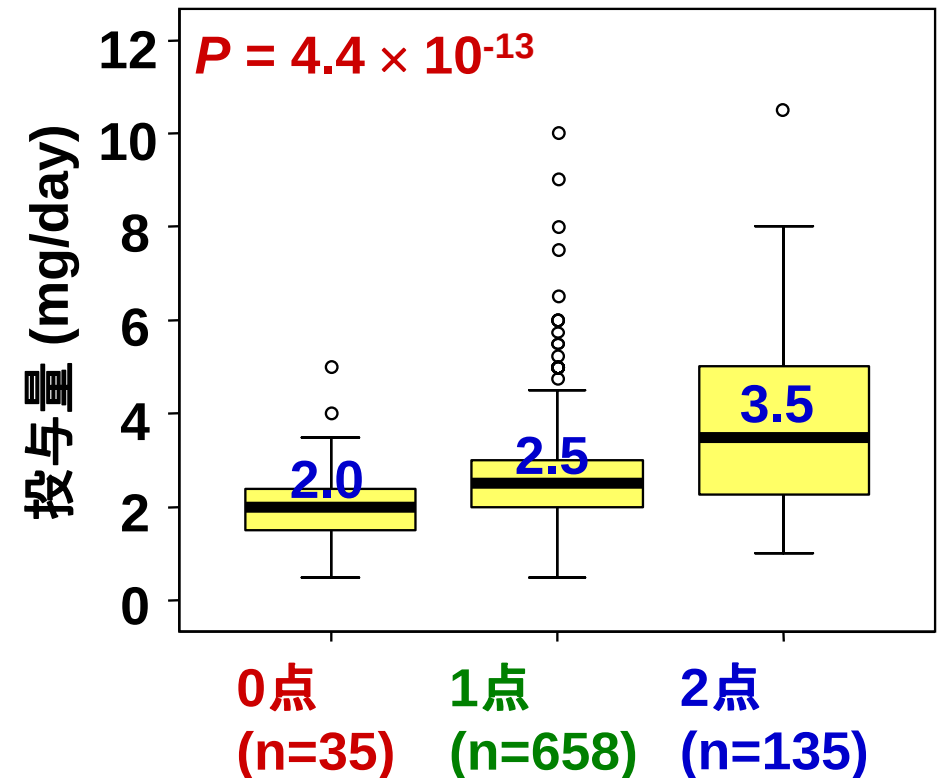
**Functional
factors**



ワルファリン維持量に関連する2つの遺伝子型



VKORC1	TT	TC	CC
	0点	1点	1点
CYP2C9	*3/*3	*3/*1	*1/*1
	0点	0点	1点

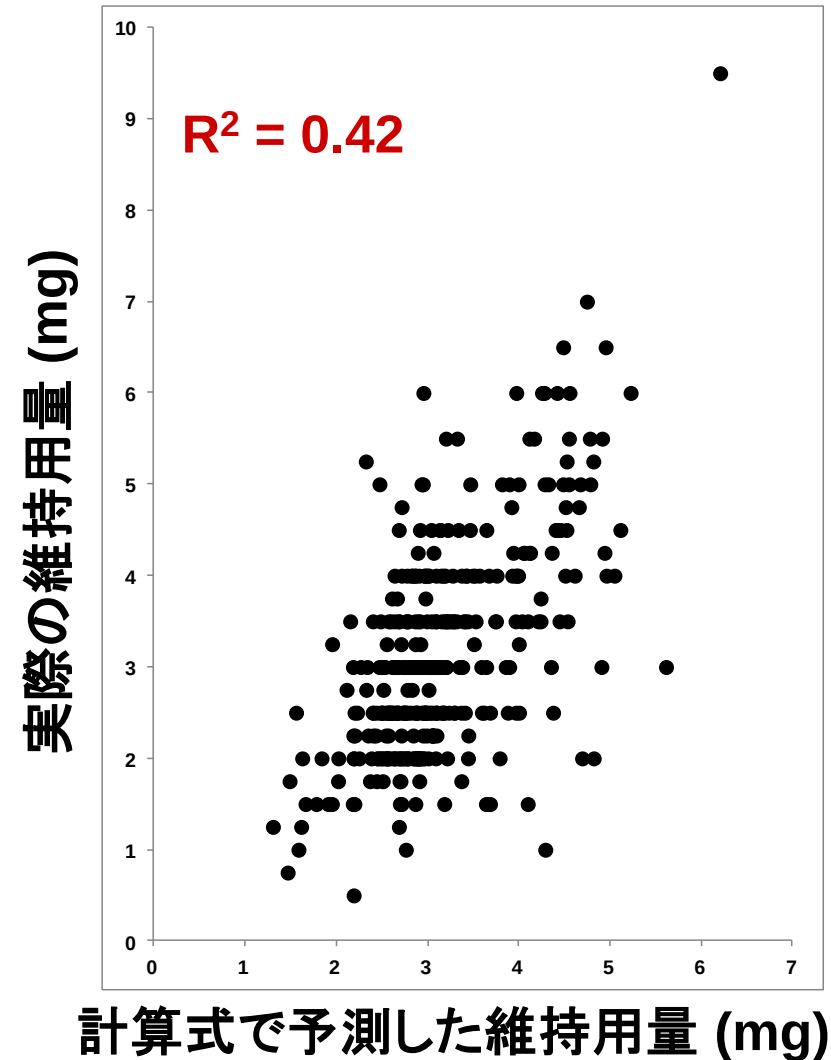


(Mushiroda T, J Hum Genet. 2006)

遺伝子型情報と臨床情報を用いた ワルファリン維持用量式の開発 日本医科大学との共同研究

維持用量

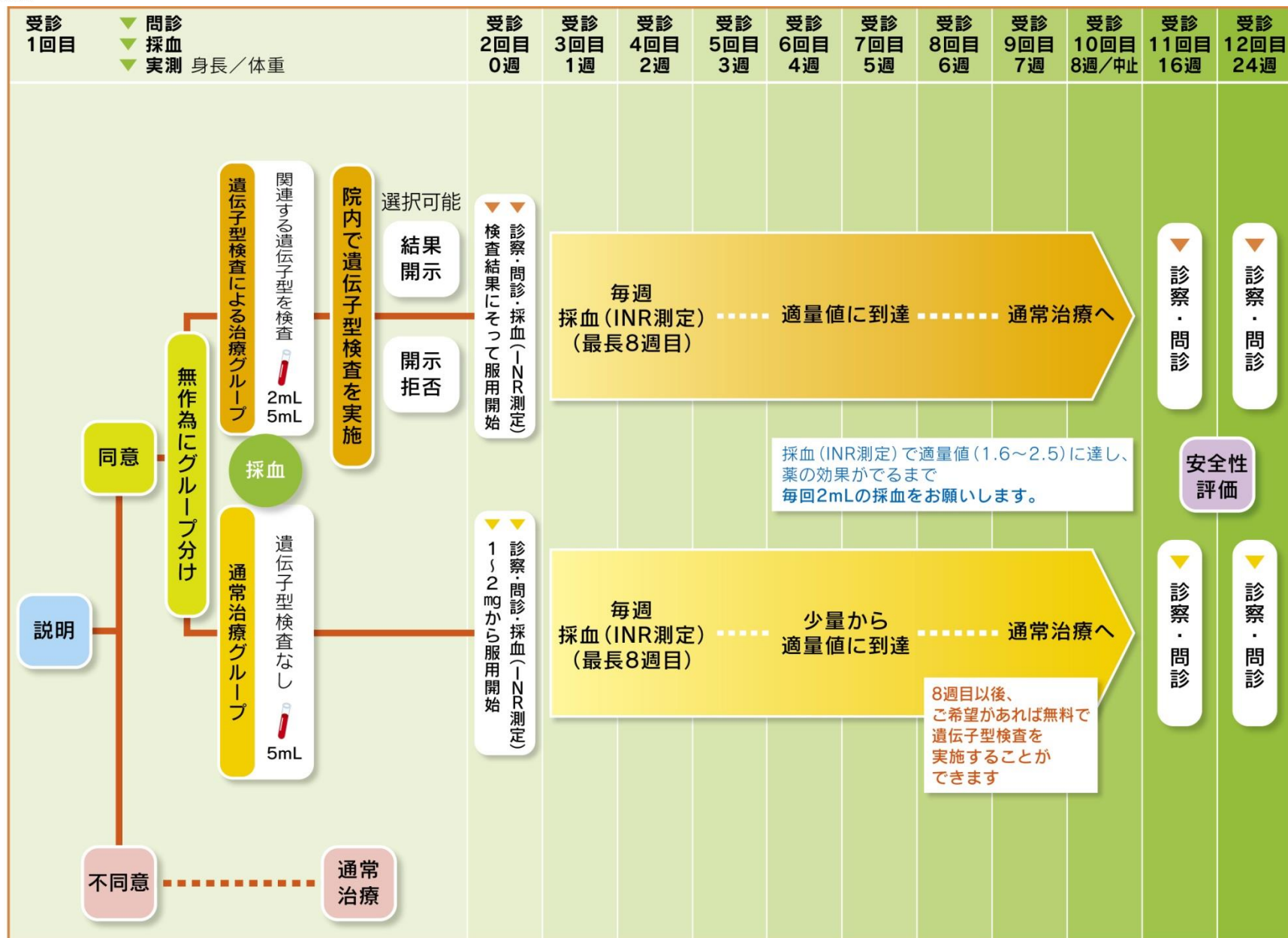
$$\begin{aligned} &= 2.072 - 0.025 \times (\text{年齢}) \\ &+ 1.130 \times (\text{体表面積}) \\ &+ 0.684 \times (\text{CYP2C9遺伝子型}) \\ &+ 1.414 \times (\text{VKORC1遺伝子型}) \\ &- 0.801 \times (\text{アミオダロン併用の有無}) \end{aligned}$$





BIOBANK JAPAN

ワルファリン臨床研究 (GENWAT study)



ワルファリン臨床研究 (GENWAT study)

参加医療機関一覧

(7医療機関・25病院、2012年1月登録開始)

北海道

札幌東徳洲会病院
札幌徳洲会病院

岩手県

岩手医科大学付属病院

福岡県

福岡徳洲会病院

鹿児島県

鹿児島徳洲会病院

沖縄県

中部徳洲会病院

千葉県

千葉西総合病院
順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
日本医科大学千葉北総病院

東京都

順天堂大学医学部附属順天堂医院
日本医科大学付属病院
東京都健康長寿医療センター
日本医科大学多摩永山病院
東京西徳洲会病院

神奈川県

日本医科大学武蔵小杉病院
葉山ハートセンター
茅ヶ崎徳洲会病院
湘南厚木病院

静岡県

順天堂大学医学部附属静岡病院

京都府

宇治徳洲会病院

大阪府

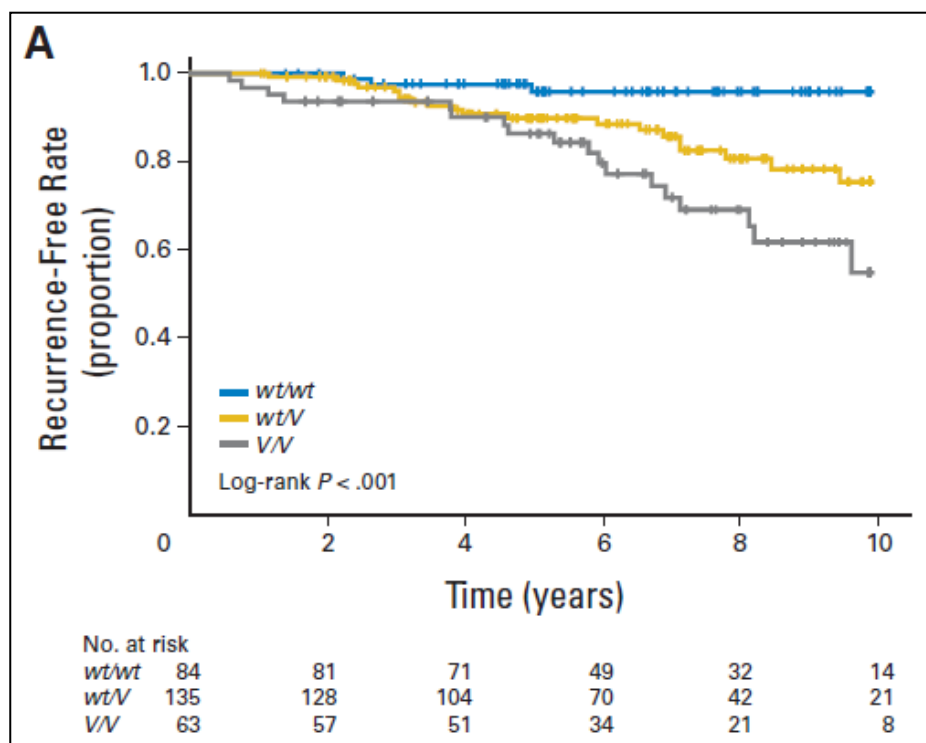
大阪府立成人病センター
大阪医療センター
岸和田徳洲会病院
八尾徳洲会病院
松原徳洲会病院

登録症例数: 133例

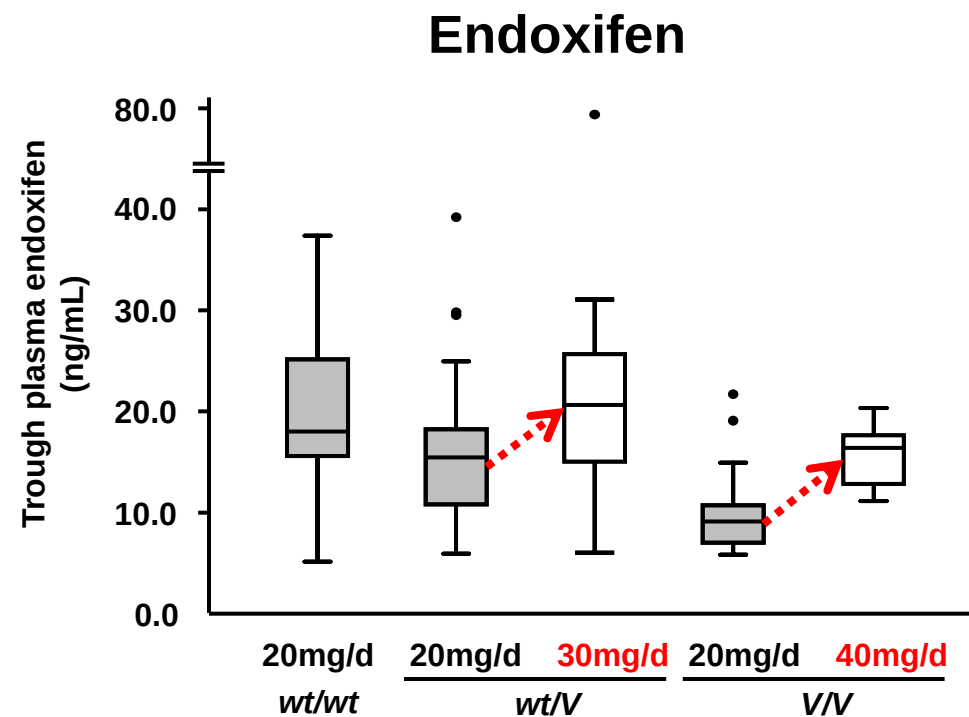
(2012年12月末時点)

CYP2D6遺伝子多型とタモキシフェンの関係

- CYP2D6遺伝子には、酵素活性に影響する多数の遺伝子多型が存在
- 日本人と欧米人では、遺伝子多型の頻度が大きく異なる(日本人:*10、欧米人:*4、*5)
- CYP2D6遺伝子型は、タモキシフェンの肝臓内での代謝に影響し、活性体であるエンドキシフェン濃度を低下させ、乳がん治療効果に影響する

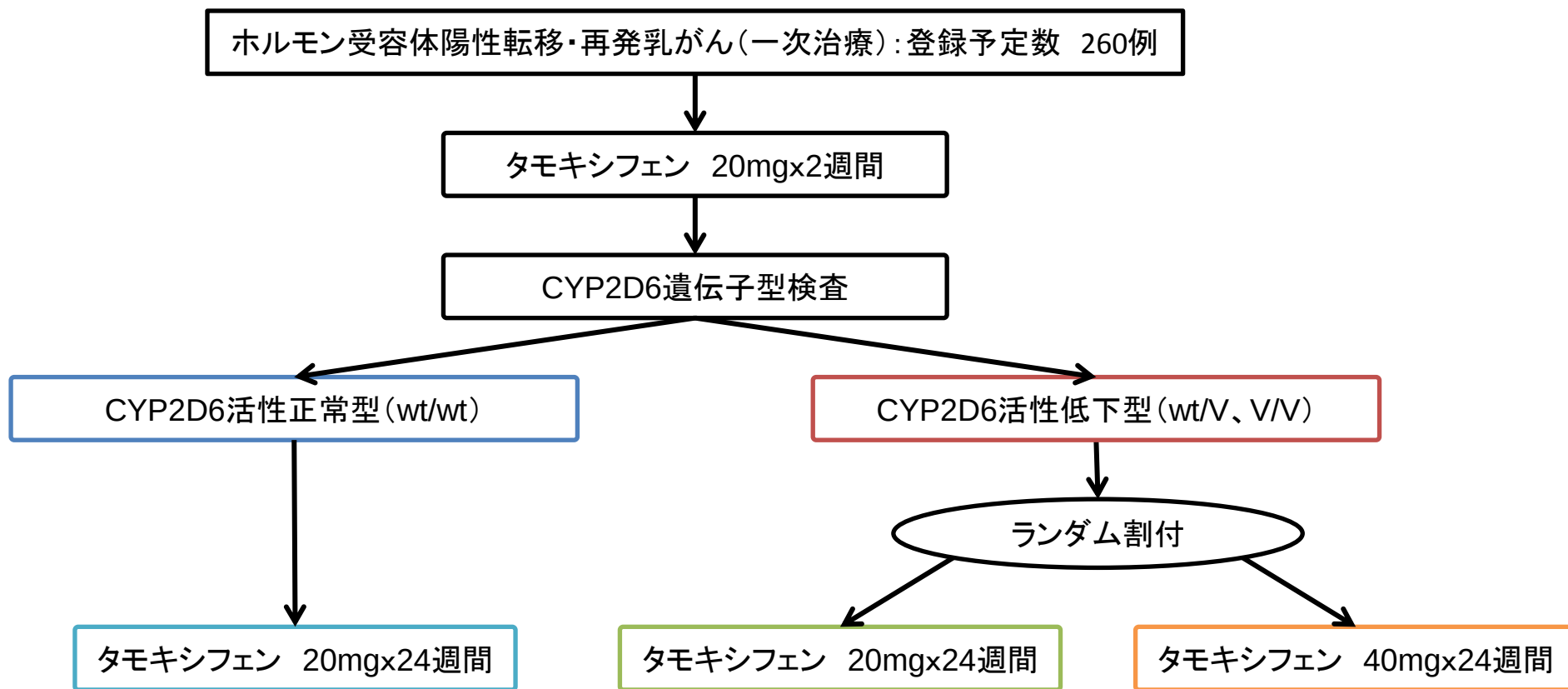


(Kiyotani K, J Clin Oncol 2010;28:1287-93.)



(Kiyotani K, Breast Cancer Res Treat 2012;131:137-145.)

タモキシフェンPGx臨床研究 (TARGET-1 study)



【主要評価項目】

- ・ 試験用量投与6カ月後の増悪 (progression) の有無

【副次的評価項目】

- ・ 奏効割合 (CR+PR)
- ・ 臨床的有效率 clinical benefit rate (CR+PR + 6か月以上のSD)
- ・ タモキシフェン及び代謝物の血中トラフ濃度 (定常状態時) と有効性ならびに副作用の関連性
- ・ 奏効に影響を及ぼす因子の探索

タモキシフェン臨床研究 (TARGET1 study)

参加医療機関一覧

(21医療機関・27病院、2013年1月登録開始)

大阪府

- ・国立病院機構大阪医療センター

三重県

- ・三重大学医学部附属病院

広島県

- ・県立広島病院

福岡県

- ・国立病院機構九州医療センター
- ・済生会福岡総合病院

熊本県

- ・熊本赤十字病院

鹿児島県

- ・博愛会相良病院

沖縄県

- ・中部徳洲会病院

東京都

- ・日本医科大学付属病院
- ・日本医科大学多摩永山病院
- ・虎の門病院
- ・昭和大学病院
- ・国立がん研究センター中央病院
- ・帝京大学医学部附属病院
- ・東京西徳洲会病院

静岡県

- ・聖隷浜松病院
- ・浜松オンコロジーセンター

岐阜県

- ・岐阜大学医学部附属病院
- ・大垣市民病院

北海道

- ・国立病院機構北海道がんセンター

岩手県

- ・岩手医科大学付属病院

栃木県

- ・栃木県立がんセンター

埼玉県

- ・羽生総合病院

千葉県

- ・千葉西総合病院
- ・亀田総合病院

神奈川県

- ・日本医科大学武蔵小杉病院
- ・湘南鎌倉総合病院

登録症例数: 2例

(2012年12月末時点)