

CREST 研究領域「テーラーメイド医療を目指したゲノム情報活用基盤」 追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラーメイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」を戦略目標として、新たなゲノム情報解析技術を開発し、がんや様々な多因子疾患とゲノム異常の関連を解明することを目指して、2002 年度から 2009 年度にかけて計 13 研究課題で実施された。本研究領域の達成目標として、「個人のゲノム情報を高速かつ安価に解析するシステムの基盤技術開発」と「日本人固有の疾患遺伝子型の特定と創薬のための技術開発」の二点が示され、以下に例示する多くの成果が上げられた。

ゲノム解析に必要な解析プラットフォームとして高精度 BAC アレイが開発されたこと、SNP を用いた Genome-Wide Association Study (GWAS) の解析技術が確立されたこと、SNP を用いたコピー数多型解析の技術を樹立したことなど、個別化医療を目指した基盤的技術開発で着実に成果を上げ、その後の基盤技術の発展に多大な貢献をしていると評価できる。加えて、これらの技術を用いて多くの罹患患者の存在する高血圧や肺がん、それに脳動脈瘤、パーキンソン病の発症リスクとなる遺伝的背景を明らかにしたこと、骨髄異形成症候群や、一部の糖尿病や統合失調症の発症メカニズムを発見したことなど、基礎研究の上でも様々な成果が得られた。さらに、肺がんの一部で認められる染色体転座による融合遺伝子が同定され、この分子を標的とした治療薬の開発につながったことなど、基盤技術の成果が学術的な成果にとどまらず、医療応用へと展開された。これらの成果を考えると、本研究領域の目的が十分に達成されたと評価できる。特に EML4-ALK を標的とした分子標的薬は、この遺伝子異常を持つがん患者に高い効果を示し、個別化医療の実現を達成した。それだけにとどまらず、その後の様々な融合遺伝子の同定と創薬へと発展し、多大な学術的・臨床的・産業的成果をもたらした。

本研究領域は、終了後もがんおよびがん関連疾患の治療に最先端の診断技術と治療薬を提供することで、現代医療の個別化医療・層別化医療に大きく貢献した。今後は更なるゲノム診断技術の効率化、低コスト化と共に、がん治療のみならず様々な疾病、例えば生活習慣病などで、本研究領域の継続的な技術開発とその発展により診断薬および治療薬の開発・商品化が期待される。特に、現在のゲノム解析の基盤的技術が、欧米の製品に依存していることを考えると、本研究領域の拡大と産業界の一層の連携が期待される。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域終了後も、各研究代表者は、科研費基盤研究 (S)、科研費基盤研究 (A)、科研費新学術領域や、厚生労働科学研究費補助金などの大型の競争的資金を獲得し、それぞれの成果を発展させる形で研究を推進している。

中でも、稲澤、間野、油谷、小川、森らは、日本を代表するがん研究者として活躍しており、本研究領域の成果が日本のがん研究の重要基盤技術となっていることを示している。例えば、稲澤らが開発した Bacterial Artificial Chromosome (BAC) アレイや BAC アレイを基にメチル化 DNA の染色体ワイドスクリーニングを可能とする BAMCA アレイが実用化され、がん関連遺伝子の同定に大きく貢献した。また間野らは、文部科学省の次世代がんプロジェクトの中で、がんゲノムシーケンスによる新たな治療薬の開発の責任者として研究を展開している。油谷らによる合成オリゴマーを使用した Copy Number Variation (CNV) 解析のためのマイクロアレイ開発は世界的に注目され、ヒトゲノムには CNV が従来の予想以上に高頻度に存在する事が明らかとなった。その後油谷らは、エピゲノムに着目し、後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発を展開している。また小川により骨髄異型性症候群および白血病の原因に関わる複数の遺伝子も発見された。

Common disease の分野でも、加藤、武田、有波、戸田、松田、井ノ上らは、それぞれ大型の研究費を獲得し研究を推進した。本研究領域終了後、加藤らにより日本人に多発する高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の候補遺伝子解析および GWAS 研究から、日本人で主要なリスク効果を持つ複数の感受性遺伝子座が同定され、東アジア人の大規模全ゲノム関連解析から、初めて高血圧関連遺伝子が同定された。また戸田の実施した GWAS 研究から、パーキンソン病の感受性遺伝子が同定され、松田らにより関節リウマチ疾患感受性遺伝子も発見された。Common disease は遺伝病に比べて遺伝的影響は少ないものの患者数が多い特徴があり、今後はこれらのゲノムの情報をどのように活用するかが課題である。また研究対象疾患の中から遺伝的要因の強い家族発症例を解析し、遺伝病との関連を明らかにした研究成果や、疾患発症のメカニズムとして重要なパスウェイを発見した成果も認められ、テーラーメイド医療に資するものとして高く評価できる。

またそれぞれの研究課題で得られたゲノム情報を蓄積し、今後の研究に生かすことも必要であり、稲澤・松田らが行っているデータベース作成もゲノム医療の発展に寄与している。基盤技術は成果が目に見えて現れるには時間がかかるが、その応用分野が広く発展的な研究へと結びつくものであり、本研究領域で上げた研究成果が継続・発展していることは、意義深いものと考えられる。

論文業績数も期間中は 1216 報、期間後 (約 6 年間) にも 1027 報と継続して多くの論文が発表されており、引き続き高い研究活動が行われていることを示している。また、これらの中には高被引用文献が多数含まれており、重要な研究成果が得られた。中でも間野らの発表した肺がんにおける融合遺伝子 EML4-ALK の同定は、ALK を標的とした分子標的薬の開発に繋がり、成果の発表後 4 年という短期間で Crizotinib が FDA で承認され発売された。この分子標的治療薬は EML4-ALK 異常を持つがん患者に高い効果を示し、個別化医療の実現を達成した。それだけでなく、その後の様々な融合遺伝子の同定と創薬へと繋がっており、特筆すべき成果である。また戸田らの研究で、抗てんかん薬 Zonisamide が抗パーキンソン病薬として、効能が追加されたことも本研究領域の成果として重要である。

国際特許出願に関しても、特定の研究者に集中している傾向はあるが、期間中に 57 件、終了後も 28 件と継続して成果が得られ、本研究領域の成果が継続していることを示している。受賞・表彰に関しても、稲澤は文部科学大臣表彰 科学技術賞他を、戸田は文部科学大臣表彰 科学技術賞、朝日賞他を、間野は紫綬褒章、文部科学大臣表彰科学技術賞、民間団体の医学賞としては最も権威のある米国最大のがん患者支援団体から「The Asclepios Award」他を受賞した。加藤、寺前、小川、丸山、森らも様々な賞を受賞しており、本プログラムにかかわった研究代表者の業績が、アカデミアで高く評価されていることを示している。

以上から、本研究領域の研究代表者は高いレベルの研究活動を維持し、発展させていると評価できる。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

それぞれの研究代表者のグループから優れた研究成果が得られているが、以下の成果は、学術的にも新しい理論、新しいメカニズム、新たな分野を生み出したもので、特に高く評価される。

間野らの同定した肺がんにおける融合遺伝子 EML4-ALK の発見は、固形がんには融合遺伝子は存在しないとするそれまでの観念を覆すもので、発表論文は Nature に採択され国際的に高く評価された。後述する新薬の開発と共に、他の融合遺伝子の発見、新たな分子標的治療薬の開発につながり、固形がんにおける融合遺伝子の同定と治療薬の開発が、がん治療を目指す大きな潮流となった。

稲澤らの高精度 BAC アレイやメチル化 DNA を検出する BAMCA 法は、その後がん関連遺伝子の同定に大きく貢献した。BAMCA 法は DNA のメチル化と発がんとの関連研究に発展し、現在のがん研究の重要課題であるエピゲノム研究につながった。

油谷らは合成オリゴマーを使用した CNV 解析のためのマイクロアレイ開発のコンセプトを世界で最初に打ち出した。その技術をもって、ヒトゲノム CNV のゲノムワイドなマップの作成に貢献した。

小川らは本研究領域終了後も継続した研究を行い、骨髄異形成症候群にスプライス異常が関与することを見出した。この異常は、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の異常、遺伝子融合を含む染色体異常、DNA 修復機構の異常にも匹敵する新たな腫瘍発生メカニズムとして国際的にも高く評価された。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

各研究代表者のグループから応用に向けた成果が得られているが、以下の成果は、その後の科学技術の進歩、医療および産業への応用の点で、特に高く評価される。

間野らによって新規に発見された肺がんの原因となる EML4-ALK 融合遺伝子の発見と肺が

ん治療薬および診断薬の製品化は、本研究領域において最も応用が進んで実用化された好例である。がんの原因となる新規融合遺伝子 EML4-ALK の発見と公表により、前臨床で ALK 阻害剤研究を実施していた欧米の製薬会社数社に、製品化を加速化する原動力を与え、公表から 4 年後に ALK 阻害剤 Crizotinib が上市された。本薬剤は、肺がんの約 5 %ではあるが EML4-ALK 異常を持つ患者に著効を示し、コンパニオン診断薬の開発とも連携し、ゲノム情報にもとづいたテーラーメイド医療実現を可能とした。その後、Crizotinib 耐性メカニズムの研究も精力的に進み、奏効率の高い第二世代の ALK 阻害剤として、Alectinib や Ceritinib が承認された。

稲澤らの開発したアレイ技術は、がんだけでなく先天性疾患の原因解明にも用いられ、先天異常症のゲノムコピー数異常診断システム (GD-700) は製品化され、全自動診断システムも商品化された。また彼らは 1000 検体以上のがん組織のゲノム異常を解析し、その情報を CGH Data Base として公開した。またこのデータベースは、NCBI のデータベース SKY/M-FISH/CGH database にリンクされて、世界中のがん研究者に提供され利用されている。

油谷らの開発したコピー数多型 (CNV) 解析技術は、CNV を調べる方法として広く用いられ、がんを含む様々な疾患のゲノム構造異常の解明に貢献した。その後、ゲノムに留まらずエピゲノムにまで対象を広げ、後天的ヒストン修飾 (アセチル化、リン酸化、メチル化) 情報や生命情報データを統合して可視化するための新たな情報処理技術の実用化を目指した開発へと発展している。

戸田らは、共同研究により抗てんかん薬 Zonisamide が抗パーキンソン治療薬としても効果があることを発見し、本薬剤の効能が追加されパーキンソン病患者の治療にも貢献した。

森らも大腸がんを含むがんのゲノム解析から、がん幹細胞研究へと研究を進展させ、精力的に研究を進めている。2000 例という多数の検体と臨床情報を用いた日本の解析は稀有であり、今後も貴重な情報を用いた研究成果が得られるものと期待される。

一方、日本人検体を用いたゲノム情報の解析については、治療薬の開発と実用化だけでなく、副作用に関連する遺伝子の同定とそれにもとづいたテーラーメイド医療の開発についても、研究を進める必要がある。ゲノム情報と副作用等の臨床情報を個人レベルでリンクしたデータベースの構築が望まれる。

(3) その他の特筆すべき波及効果

間野らの EML4-ALK の研究成果から、世界中の研究者が固形がんにもみられる融合遺伝子探索に注力し、間野らを含む日本の複数グループも、肺がんの一部に ROS1 や RET 遺伝子などの融合遺伝子を同定した。これらに対する分子標的治療の開発も進んでおり、新たな治療法の開発につながるものと期待されている。これらの展開に示されるように、間野らの発見は、学術の進展と、医療の進歩、産業の発展に大きな影響を及ぼすとともに、研究者同士、研究者と産業界のネットワーク形成に役立った。特に頻度が稀な融合遺伝子に対する臨床試験を行う際には、国内の臨床医が協力することが必要で、SCRUM Japan にみられるよ

うな共同研究の枠組みを生み出すに至った。

小川らによって実施された大量並列ゲノムシーケンス技術を用いた骨髄異形成症候群 (MDS) 症例のゲノム詳細解析から「RNA スプライシング」に関わる遺伝子群が 45~85%という高い頻度で変異を生じている事が明らかにされ、MDS において同定された RNA スプライシングに関わる遺伝子の後天的な変異が発がんに関わることを明らかにし、画期的な発見として世界的に高い評価を得た。その後、スプライシングの異常はダウン症、腎がん、クッシング症候群等の発症の原因となっていることが解明された。更に国際共同研究により、若年性骨髄単球性白血病 (JMML) の新たな原因遺伝子として STEPBP1 および JAK3 を見出し、変異がある患者群では、ない患者群に対して生存率が低いことが明らかとなった。

ゲノム情報は増えつつあり、これらを統合して解析する人材が必要とされている。稲澤、小川、油谷らの研究では、ゲノム情報を扱うインフォマティクスの人材も共同研究者として加わって入り、このような研究の中でゲノムと医療を結びつけるバイオインフォマティクスの人材を育成することが、今後ゲノム医療の推進のためにますます必要である。また、common disease の解析にはたくさんの検体が必要であり、国内外の研究者との共同研究が行われたことが、発表された論文業績の共著者の名前からもうかがい知れる。

3. その他

本研究領域では、大型の研究費を投資してトップダウン的に研究を展開し、多くの成果が得られた。メリットとしては重点的な研究課題を短期間に行い得るということ、共同研究を行うことで多くの研究者に波及効果があるという点である。一方、本研究領域の基盤研究の中には挑戦的な課題も少なくなく、コンスタントな成果を得られなかった研究チームもあるが、これらについても定期的な評価をしながら支援をする必要があると感ずる。特に特許出願が関与するものに関しては、特許公開までは発表を控えることがあり、成果が上がっていても論文や発表が少ないケースもあることに理解が必要と思われる。

間野らの画期的ながん原因融合遺伝子の発見 (ELM4-ALK) は、本研究領域においてゆるぎない大きな成果であり、固形がんの治療薬を研究開発する世界中の製薬会社に大きなインパクトを与えた。一方、その発見が日本で成されたにも関わらず、日本の製薬会社の創薬研究が欧米の製薬会社に大きく後れを取り、新薬開発に到達できなかったことは非常に残念である。今後は CREST 研究領域から創出された画期的な発見が自国の中で発展、進化し実用化される仕組みを作っていくことが望まれる。

易罹患性にかかわる生殖細胞遺伝子変異については、GWAS を複数の疾患に実施しているものの、影響力の大きな関連遺伝子は、いまだ同定には至っておらず、今後の課題として残る。今後、副作用情報を加味した解析を行うことにより、副作用に関連する遺伝子の同定とそれにもとづいたテーラーメイド医療の開発についても、研究を進める必要があるだろう。

技術の進歩や学術の発展に伴って、研究の手法や方向性が変わり得ることに留意したい。本研究の終了後、シーケンス技術の進歩によって遺伝病の原因遺伝子変異が多数同定さ

れ、それらの中からオーダーメイド医療に繋がる研究成果が出てきている。また TCGA や ICGC などの国際的な共同研究によりがんゲノムの膨大な情報が蓄積され、これからはがんゲノム情報解析にももっと投資することが重要である。さらに、がんゲノムに限らず、より広い医学の領域における遺伝情報技術の適応拡大に関して、我が国が国際的なリーダーシップを取れるよう、より一層の研究強化が必要と考えられる。