



人を結び、知をつないで、学びと仕事の機会を創出する、サイバー絆研究所

Institute for Cyber Associates

シリーズ「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」

第3回

「社会に開かれた薬づくり」

日時： 2014年9月9日（火） 13:30-17:00
会場： 東京医科歯科大学 MDタワー2階 共用講義室1
世話人： 田中 博（東京医科歯科大）、坂田恒昭（大阪大学、塩野義製薬）
開催者： キャドゥアライアンス CADU Alliance（サイバー絆研究所）
共催： CBI学会、日本オミックス医療学会、日本バイオインフォマティクス学会
参加費： ￥3,000

- 13:25-13:30 「開催挨拶」 田中 博（東京医科歯科大学）
- 13:30-14:15 「大規模コホート研究の仕組みづくり」
津金 昌一郎（国立がん研究センター）
- 14:15-15:00 「アルツハイマー疾患のコホート研究デザイン」
石井 賢二（東京都健康長寿センター研究所）
- 休憩 -----
- 15:20-16:05 「ゲノム研究がもたらす新たな創薬パスウェイ」
辻 省次（東京大学附属病院）
- 16:05-16:30 「東北復興や地域医療と大規模コホート研究」
田中 博（東京医科歯科大学）
- 16:30-17:00 「討論の時間」
「医療のデジタル化と精密化とビッグデータ」
神沼 二真（ICA）
- 「討議」
- 17:00 「閉会の挨拶」

開催趣旨：

現在先進国で、生物医学の基礎研究の成果を、現実の健康医療サービスに迅速に転換する **Translational Science/Research** が、重要な国家戦略として検討されている。そこではアルツハイマー疾患や自己免疫疾患のように、社会的な需要がありながら開発が難しい課題にどう取り組むかが焦点の一つになっている。とくに大規模で高額かつリスクが高い第3相試験を国が支援する必要性が認識されている。しかし実際にそのような国の支援を取り付けるためには、そうした事業が社会で必要なことが認知されなければならない。すなわち健康医療サービスの受け手（患者、支援組織、国民など）がその必要性を認識し、国の支援を後押しする必要がある。同じことは、大規模なコホート研究についてもいえる。しかし、こうした真に参加型の事業はまだそれほど多くない。大規模な疫学的な調査研究は、参加者への負担と研究者の労力と時間とコストを要するのに成果が明確でないことも多く、研究マネジャーや研究者の人材も不足している。この研究集会では、米国での **21st Century Cures** 構想や NIH の AMP プロジェクトなどの新しい動きを念頭に置きながら、未来型の薬づくりやその基礎となる大規模な臨床試験やコホート研究について、異なる立場から実際に取り組みされている専門の方々と一緒に考えてみることを目的としている。研究の専門家だけではなく、幅広い関係者の参加を期待する。

***** 開催予告 : 連続セミナー「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」 *****

	日時	テーマ	世話人
第1回 終了	7月22日 (火)	訳本「薬づくりの未来」の提言と我が国の状況	堀内 正、多田幸雄 神沼二眞
第2回 終了	8月29日 (金)	新発想のオープンコラボレーション	坂田恒昭、堀内 正
第3回	9月9日 (火)	社会に開かれた薬づくり	田中 博、坂田恒昭
第4回	9月25日 (木)	緊急を要するイノベーションを担う人材の養成	多田幸雄、中井謙太 田中 博、神沼二眞

NPO 法人 サイバー絆研究所 事務局
(Institute for Cyber Associates, ICA)
Homepage : <http://join-ica.org/ica/>
E-mail : mail@join-ica.org

「大規模コホート研究の仕組みづくり」

津金 昌一郎（国立がん研究センター）

コホート研究は、特定の固定集団を対象として、様々な要因を調査した後に、疾病の発生状況などを追跡し、両者の関連を検証する疫学研究の一つの方法である。それにより、疾病のリスク・予防要因を明らかにして、その制御による予防を実現する。特定の患者を対象として、治療法や患者背景と予後との関連を観察することもコホート研究である。

健康な人を対象として収集した情報や生体試料は、疾病に罹患する前のものであることから、要因と疾病との因果関係をストレートに検証出来る。患者から得た情報・試料は、原因か結果かが分かりにくい。また、健康な人を追跡すると様々な疾病に罹患するため、いろいろな疾病の研究が可能であり、特定疾病の予防ではなく、総合的な健康という観点から最適な生活習慣などを明らかに出来る。但し、少なくともがんとの関連を部位別に検討するためには、大規模である必要がある。数万人規模の健康な地域住民を対象とした日本の主なコホート研究を表に示すが、多くはがんを主な疾病として、地域のがん登録の利用などを前提として構築されている。糖尿病や脳卒中など、より頻度の高い疾病を目的とする数千人規模のコホート研究は多数存在するが、大規模だと、逆に、これらの疾病の把握が困難になる。

日本の主な大規模コホート研究 - 健康な成人を対象とした数万規模の研究 -

開始年	名称	実施機関	対象数	対象	ベースライン調査		主なアウトカム
					主な要因	生体試料	
1950-	寿命調査	放射線影響研究所	120,321	広島・長崎県の原爆被爆者と対照	放射線など	なし	死亡、がん罹患
1965-1982	計画調査	国立がん研究センター	265,118	6府県6保健所管内の住民（40歳以上）	喫煙など	なし	死亡
1983-	3府県コホート	環境省	108,772	3府県の都市部および町村住民（40歳以上）	大気汚染など	なし	死亡、がん罹患
1988-	JACCスタディ	名古屋大学など	110,792	19道県45市町村の住民（40-79歳）	生活習慣など	血清	死亡、がん罹患（24市町村）
1990-	JPHCスタディ	国立がん研究センターなど	140,420	10都府県11保健所管内の住民（40-69歳）	生活習慣など	血漿、白血球、赤血球	死亡、がん・循環器疾患罹患他
1990-	宮城県コホート	東北大学	47,805	宮城県14市町村の住民（40-64歳）	生活習慣など	なし	死亡、がん罹患
1992-	高山コホート	岐阜大学	31,552	高山市の住民（35歳以上）	生活習慣など	なし	死亡、がん罹患
1994-	大崎国民健康保険コホート	東北大学	52,029	大崎保健所管内の国保加入者（40-64歳）	生活習慣など	なし	死亡、がん罹患、国保データ
2005-	J-MICCスタディおよび連携	愛知がんセンター、名古屋大など	120,000	9府県の住民・医療施設受診者（35-69歳）	生活習慣など	ゲノム・血液成分	死亡、がん罹患
2011-	JPHC-NEXTおよび連携	国立がん研究センターなど	100,000（目標）	6県の住民（40-74歳）<予定>	生活習慣など	ゲノム・血液成分、尿	死亡、がん・循環器疾患罹患他
2013-	東北メディカルメガバンク	東北大学、岩手医大	100,000（目標）	宮城・岩手県の住民（20歳以上）	生活習慣など	ゲノム・血液成分、尿	死亡、電子化医療情報他

放射線の健康影響を明らかにした原爆被爆者コホート、受動喫煙と肺がんとの関連を世界で最初に報告した計画調査は、わが国の誇るべき公衆衛生上の国際貢献を成し遂げたとも言えよう。1980年代に入って、大気汚染の健康影響を明らかにするデザインで、都市部と町村部の居住者を対象とした3府県コホートが環境省により開始された。大気汚染や粒子状物質が肺がんリスクを上げるというエビデンスが2011年に公表され、WHO傘下の国際がん研究機関が、大気汚染・粒子状物質に発がん性があることを2013年に判定した際のエビデンスの一つとなった。コホート研究は、結果が出るまでに長い年月を要することが欠点である。

1980年代後半からは、生活習慣などと主としてがんとの関連を明らかにするための数万人規模の地域住民を対象としたコホート研究が5つ開始され、2000年以降になって数百編の論文として国際誌に掲載され、どのような生活習慣が疾病罹患や早期死亡と関連するのかが明らかになってきた。これらの成果は、しばしば欧米とは異なる結果となり、日本人の疾病予防における日本人のエビデンスの重要性を認識させられる。

JPHC スタディは、演者を主任研究者とするコホート研究で、研究開始時に11保健所管内の特定市町村に住民登録していた40-69歳住民14万人を対象とした。ベースライン、5年後、10年後と5年毎に計3回の要因把握のための包括的アンケート調査（詳細な食物摂取頻度調査や心理社会的要因などが含まれ、記入に30分から1時間を要する）を実施したが、約13万人がいずれかに回答し、約8万人が全てに回答しているほぼ完全な住民コホート研究である。また、約6万人が健診結果や血液を提供しており、ゲノム解析を含めた様々なバイオマーカーが、コホート内症例対照研究やサブコホート研究という手法を用いて検討されている。これまでに、25,000人の死亡、18,000のがん罹患、6,200の脳卒中発症、1,200の心筋梗塞発症を登録している。日本においては、共通IDが存在しないことや死亡・疾患のデータ・ベースが整備されていないことなどから、対象者の追跡には、多くの手間と費用を要するのが現状である。そして、様々な要因と死亡、がん・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病・白内障・骨折・歯の喪失などとの関連について、250編を超える英文原著論文として出版している。研究方法や成果概要をホーム・ページ(<http://epi.ncc.go.jp/jphc/>)で参照可能である。

1つのコホート研究からのエビデンスは、偶然・交絡・バイアスによる見かけ上の関連である可能性があるため、複数のコホート研究による検証は欠かせない。試験管や動物実験は自らが再現性を確認することが求められるが、コホート研究では、メタ解析やプール解析により偶然性を否定したり、多変量解析や層別解析で交絡要因を制御したりして、因果関係を評価する必要がある。演者らは、日本人における発がんリスク評価とそれに基づくがん予防ガイドライン提言の研究班活動の一環として (http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)、1980～90年代に開始された6つのコホート研究のプール解析に取り組み、健康リスクを上げない飲酒量や肥満度などのエビデンスを示している。さらに、アジア・コホート・コンソーシアム (<https://www.asiacohort.org/>) として100万人のプール解析へと展開し、アジアでは、やせや肉不足の方が早死に、より強く関連することなどを示した。

2000年代に入ってから、いわゆるゲノムコホートと称される当初よりゲノム解析を想定して試料を収集する大規模コホート研究が開始されている。演者らも JPHC スタディとは異なった戦後世代を対象として JPHC-NEXT を開始した (<http://epi.ncc.go.jp/jphcnext/>)。JPHC スタディと比べても、時代的に十分なインフォームドコンセントなどが求められているために、必然的に多くの手間と時間を要し、それなりの資金が必要となっている。また、個別化予防に資するためには、十分な規模の試料・情報を収集・保存する必要がある、他の大規模コホート研究との連携・統合が前提にならざるを得ない。

演者らは、標準プロトコールによる新規コホート研究の立ち上げと既存コホート研究の統合により、日本人数十万人規模の大規模分子疫学コホート研究を構築するための方法論確立のために、「大規模コホート研究の推進と統合」というプロジェクトを、文部科学省の科学技術戦略推進費（現、社会システム改革と研究開発の一体的推進）の補助を得て 2011～2013 年度に実施した。その概要や成果、そして、「わが国におけるこれからの大規模分子疫学コホート研究の構築と推進に向けた研究のあり方に関する提言」については、ホーム・ページ (<http://www.jcosmos.org/>) で公開している。少なくとも表に示した 2000 年以降に開始された 3 つの大規模コホート研究の統合は可能であり、30 万規模のがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスを構築するための研究基盤は整う見込みである。そして、試料・情報の利活用により、個別化予防実現のための数多くのエビデンスが創出されることを期待している。

----- 略歴 -----

独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長

1981 年：慶應義塾大学医学部卒業、1985 年：同大学大学院修了（医学博士）、1986 年：国立がんセンター研究所疫学部研究員、1994 年：臨床疫学研究部長、2003 年：がん予防・検診研究センター予防研究部長、2013 年：独立行政法人国立がん研究センター がん予防・検診研究センター センター長。

研究領域：がんの疫学研究（がんの原因究明と予防に関する研究）など。

「アルツハイマー疾患のコホート研究デザイン」

石井 賢二（東京都健康長寿センター研究所 神経画像研究チーム）

アルツハイマー病のコホート研究は、古くから有病率や発生率の調査、危険因子や予防因子評価などを目的に行われてきたが、大規模な悉皆調査が必要であることや、地域による人口構成の違い、診断医や診断手段の不足、発症による評価からの脱落など、多くの困難があった。しかし、日本を代表する久山長研究でアルツハイマー病のリスクとして糖尿病の関与が明らかになったことや運動の予防効果が示唆されたことは大きな成果である。また、最近の厚生労働省研究班（H22年度朝田班）の調査で、わが国における65歳以上の高齢者における認知有病率は15%、有病者数は4439万人、軽度認知障害（MCI）は380万人存在すると推定された。近年の分子病態学的研究の飛躍的進歩と、画像や生化学的バイオマーカーの開発が契機となり、アルツハイマー病の病態理解を推し進め、診断精度を向上し、種々の治療方の効果判定が可能な客観的なマーカーを確立することを狙った大規模観察研究が相次いで開始された。米国のAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究や、オーストラリアのAustralian Imaging Brain and Lifestyle (AIBL) 研究をはじめとする多施設研究が開始され、時を同じくして、アミロイドイメージングが実用的な技術として登場したことにより、これらの研究に組み込まれた。わが国においても世界ADNI研究（World-Wide ADNI）の一翼としてJapanese-ADNI(J-ADNI)が開始された。これら大規模縦断臨床観察研究の成果にもとづいて、アルツハイマー病の診断基準（NIA-AA 2011）が改定され、認知症段階の診断だけでなく、MCI や発症前段階（preclinical stage）における病態モデルとバイオマーカーによる評価法が提案された。現在はこのモデルに基づいて、MCI を対象とした抗アミロイド治療薬の治験や、健常アミロイド陽性者（preclinical AD）に対する抗アミロイド治療薬による発症遅延効果を検討する臨床研究が開始されている。本講演ではわが国におけるアルツハイマー病大規模臨床観察研究の状況や実施上の問題点についても言及する。

略歴

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 研究部長

1985年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科医員、1986年より東京都老人医療センター神経内科勤務を経て、1990年より東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設研究員。1997-1999年米国国立衛生研究所NINDS客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2010年より現職。ポジトロンCTを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わってきた。J-ADNI/J-ADNI2アミロイドPETコア、H19-25厚生労働省アミロイドイメージング研究班長。専門は、神経内科学、脳核医学。

「ゲノム研究がもたらす新たな創薬パスウェイ」

辻 省次（東京大学附属病院 神経内科・ゲノム医学センター）

次世代シーケンサーの実用化により、医学研究・診療におけるゲノム解析はこれまでとは全く次元のことなる進歩をもたらしている。医学研究という視点からは、メンデル遺伝の疾患の病因遺伝子の解明はもちろんのこと、**complex trait** の疾患の発症に関わる遺伝子の同定が飛躍的に発展すると期待されている。

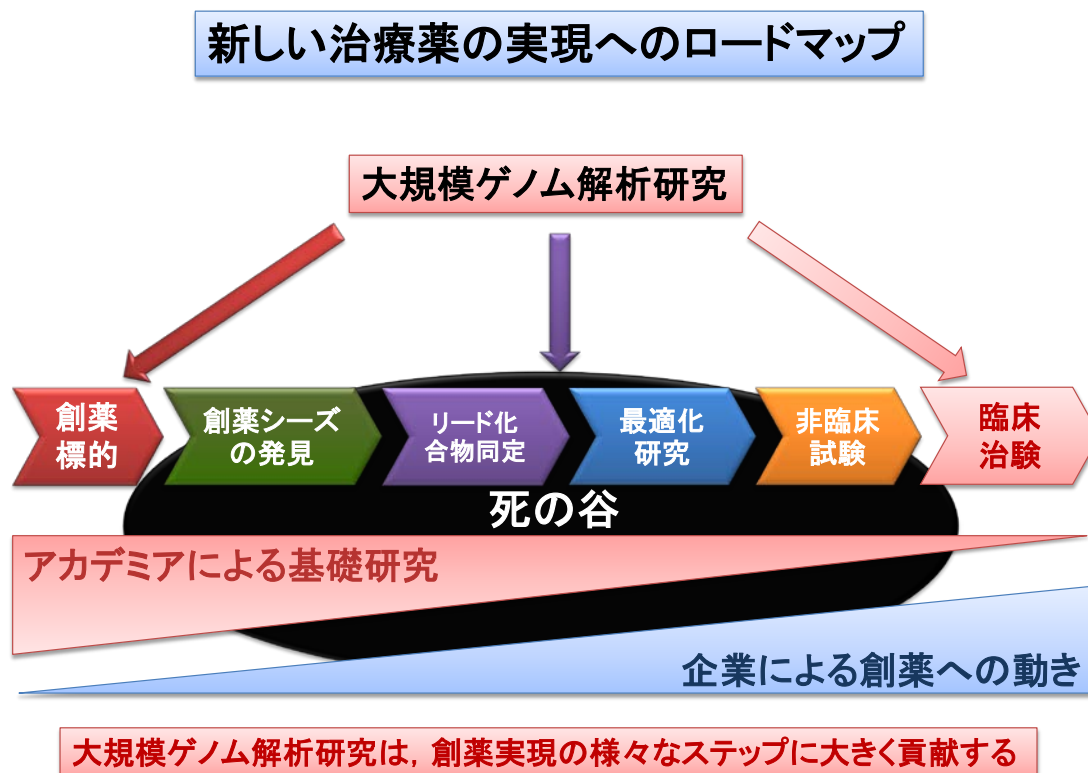
私達が研究対象としている神経変性疾患は、主に成人期以降に発症し、緩徐に進行する神経症状を呈する一群の疾患である。一部に家族性の発症が見られるが、多くは孤発性に発症する。病理学的には、疾患毎に特徴的な、部位特異的な神経細胞の消失が観察される。代表的な疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症などをあげることができる。神経変性疾患は、神経難病とも呼ばれるように、有効な治療法が確立されておらず、治療法の確立が待たれている疾患群である。

遺伝性神経変性疾患については、1980年代に開始された分子遺伝学研究の発展により、病因遺伝子の発見、病態機序の解明が進み、病態機序に基づく治療法の研究が活発に行われている。一方、孤発性神経変性疾患については、その病因・病態機序の解明が遅れていた。孤発性の疾患であっても、その発症には、体質とでもいうべき遺伝的な要因が強く関与することがこれまでの臨床遺伝学的な研究から示されている。これまでは、染色体上の特定の部位を代表するような、頻度の高いSNPs (single nucleotide polymorphisms)を用いて、患者および健常者群について、ゲノム全域にわたってアレル頻度を比較することにより、疾患感受性遺伝子の染色体上の位置を探索するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかしながら、GWASで見出される疾患感受性遺伝子の持つオッズ比は小さく、病態機序の全貌を明らかにすることはできていなかった。疾患発症に対する **effect size** の大きい遺伝的要因が存在する場合、一定の頻度で、同胞発症例などが出現することが想定されることから、多発家系に着目したアプローチが、**effect size** の大きい遺伝的要因の探索に有効であると考えられる。

このような研究パラダイムに基づき、多系統萎縮症と呼ばれる神経変性疾患の同胞発症例（6家系）について、連鎖解析、全ゲノム配列解析を行い、2家系で、**COQ2** 遺伝子に、ホモ接合性、あるいは、複合ヘテロ接合性の変異が存在することを見出した。**COQ2** は、コエンザイム **Q10** の合成に必須である酵素をコードしており、事実、両アレルに **COQ2** 変異が存在する場合、脳組織で、コエンザイム **Q10** の顕著な低下が認められた。さらに、孤発性の多系統萎縮症の大規模患者群について、**COQ2** の変異解析をしてみると、ヘテロ接合性の変異が多系統萎縮症発症のリスクとなっていることが見出された。コエンザイム **Q10** は、ミトコンドリアの電子伝達系において必須の分子であることから、コエンザイム **Q10** の低下は、ミトコンドリアにおける **ATP** 産生の低下をもたらす可能性や、その他にも、コエンザイム **Q10** の低下による酸化ストレスに対する脆弱性などが発症機構として考えられる。コエンザイム **Q10** は、体外から補うことが可能であり、コエンザイム **Q10** の大量投与が、本疾患の治療法として有効である可能性が考えられ、現在、臨床治験の実現に向けて準備を進めている。

このように、次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析は、遺伝性疾患だけではなく、孤発性の

疾患 (complex trait disease) の発症機構の解明にも大きく貢献する。そこから見出される新たな疾患パスウェイから、新たな創薬研究のシーズが多数もたらされ、中には、COQ2 遺伝子変異のように、直接治験へと発展する場合もあり、創薬研究に新たなパラダイムをもたらすものと期待されている。



参考論文

Mitsui et al. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *New Engl. J. Med.* 369:233-44, 2013

----- 略歴 -----

- 1976年3月 東京大学医学部医学科卒業
- 1976年5月 自治医科大学内科 ジュニアレジデント
- 1978年4月 自治医科大学神経内科 シニアレジデント
- 1981年4月 自治医科大学神経内科 助手
- 1982年11月 東京都臨床医学総合研究所 流動研究員
- 1983年11月 自治医科大学神経内科 助手
- 1984年4月 National Institutes of Health, Visiting Fellow
- 1987年5月 新潟大学医学部附属病院神経内科 助手

1991年11月 新潟大学脳研究所神経内科 教授
2001年2月 新潟大学脳研究所 所長
2002年7月 東京大学・大学院医学系研究科脳神経医学専攻・神経内科教授
2007年4月 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻長
2011年4月 東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター長

「東北復興や地域医療と大規模コホート研究」

田中 博（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報学
東北大学東北メディカルメガバンク機構）

大規模ゲノムコホートプロジェクトを推進している東北メディカルメガバンク機構（ToMMo）の医療情報 ICT 部門および宮城県のみやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会（MMWIN）のプロジェクトに関して、大規模ゲノムコホートと地域医療連携の現状、両者の関連性について述べたい。

まずメディカルメガバンク機構が進めるゲノムコホート研究は、主には地域住民コホートと3世代コホート調査を推し進めている。地域住民コホートでは、15万人の参加を目標とし、住民の健康調査を通じて、地域住民各人の体質（ゲノム情報）と生活習慣・環境の組み合わせと、健康状態・疾病発症との関連性を調査する。地域住民コホート調査項目は、採血・アンケート調査などのベースライン調査・ゲノム解析・その後の健康状態に関する追跡調査よりなり、個別化予防を実現するためのコホート調査である。

3世代コホートでは、新生児を中心に両親、祖父母の7万人に関して、児童に比較的多くみられるアレルギー性疾患・自閉症などの疾患や、成人に多い生活習慣病の両方に対して遺伝要因・環境要因の関与を調査する。遺伝要因・環境要因が家族の間で三世代にわたって比較することで、疾患関連要因を調査する。これは、血縁関係がないとゲノムは約300万箇所の違いがあるのに対して親子関係にある二人のゲノムは、100箇所程度の違いしかなく、家系情報を関連しての分析の方が、より効率的に疾患要因を特定できるためである。

また、宮城県については医療復興のための圏域階層的な地域医療連携・包括ケア情報ネットワークを主として総務省の予算に基づいて構築している。現在は、石巻・気仙沼地医療圏および仙台医療圏で運用が開始し参加医療機関・患者も増大しつつある。今年度で他の宮城県4医療圏を稼働させ、全県的な連携医療包括ケア体制を構築する予定である。この地域医療情報連携ネットワーク

（MMWIN）が完成すれば、ゲノムコホートの参加者で疾患を発症した患者の医療情報と ToMMo が連携できる体制を構築する予定である。このことによって、宮城県下の大規模ゲノム・コホートと宮城県地域医療福祉情報ネットワークが統合され、大規模な **Healthcare Information Organization** が生まれる。

医療情報 ICT 部門は、ゲノム情報を始めとする遺伝要因情報と生活習慣などの環境要因情報を融合して疾患のリスク解析を行うため、階層的なデータベースを構築した。これは要素データ、統合データベースそして要因間意味論的ネットワークモデルよりなる。さらに、ゲノムコホートの基礎理論として環境要因と遺伝要因が疾患発生・疾患経過への寄与に関する相互作用モデルの研究を始めている。講演では東北メディカルメガバンクおよびみやぎ医療福祉情報ネットワークの現在進行中の結果を述べる。

略歴

- 1981年 東京大学医学系大学院博士課程修了 医学博士
- 1982年 東京大学 医学部 講師
- 1983年 東京大学工学系大学院より 工学博士

1982～1983 年 スウェーデン ウプサラ・リンシェーピング大学客員研究員
1987 年 浜松医科大学 医学部附属病院 医療情報部 助教授
1990 年 米国マサチューセッツ工科大学 客員研究員
1991 年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報学 教授
1995 年 東京医科歯科大学 情報医科学センター センター長 併任(～2009)
2003 年～ 東京医科歯科大学大学院 疾患生命科学研究部教授 へ異動
2006 年～2010 年 東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部 教育部長・大学教育研究評議員併
2012 年 東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学分野 教授へ異動
2012 年 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 客員教授 兼任