

株式会社数理システム ユーザーコンファレンス 2012

ゲノムデータを活用したビジネスの最前線

上辻茂男

Shigeo Kamitsuji, PhD

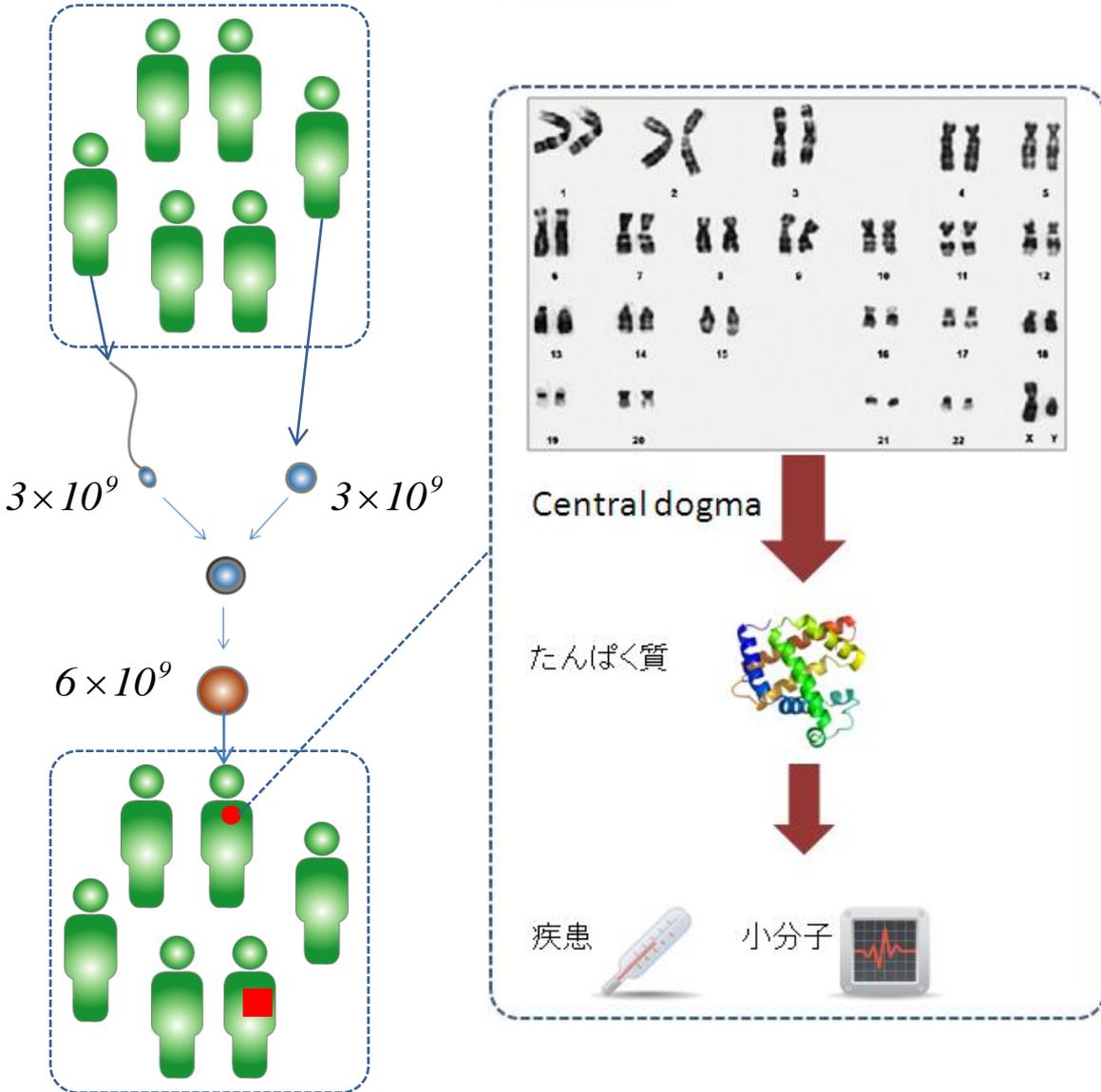
株式会社スタージェン 遺伝統計解析事業部

開催日時：11月22日（木）

開催場所：六本木アカデミーヒルズ49



遺伝、継承、多様性



Genetics (遺伝)



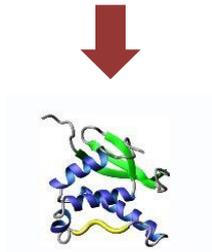
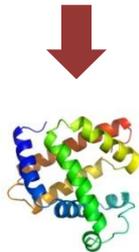
Heredity (継承)



Variation (多様性)

● ATGATT**T**CCA

■ ATGATT**A**CCA



遺伝、継承、多様性

- Genetics

- 遺伝学者ベートソンによる造語

- 継承と多様性を統合した学問として定義した

- <http://www.dnalc.org/view/16196-Gallery-5-William-Bateson-Letter-page-2.html>

- 遺伝という言葉が公の場で使ったのは夏目漱石？

- Heredityの意味で「遺伝」を使った

- 夏目漱石は1900年ごろロンドンに留学中

- そのころ「メンデルの再発見」で大騒ぎ

- Geneticsが世の中に出る前

統計学者の多くが遺伝学者

生物計測学派

計測されたデータから
遺伝的要因と形質の関係を探る

大喧嘩

メンデル学派

遺伝的要因と形質の間では
メンデルの法則が成立している

写真省略

C リンネ, 18世紀
生物分類学

CR ダーウィン, 1859
ダーウィンの進化論

W ウェルドン, 19世紀
動物学者

写真省略

F ゴールトン, 20世紀
回帰

K ピアソン, 20世紀
相関係数, カイ2乗検定

Variationの結果から説明する

写真省略

G メンデル, 19世紀
メンデルの法則

W ベートソン, 20世紀
Geneticsを提唱

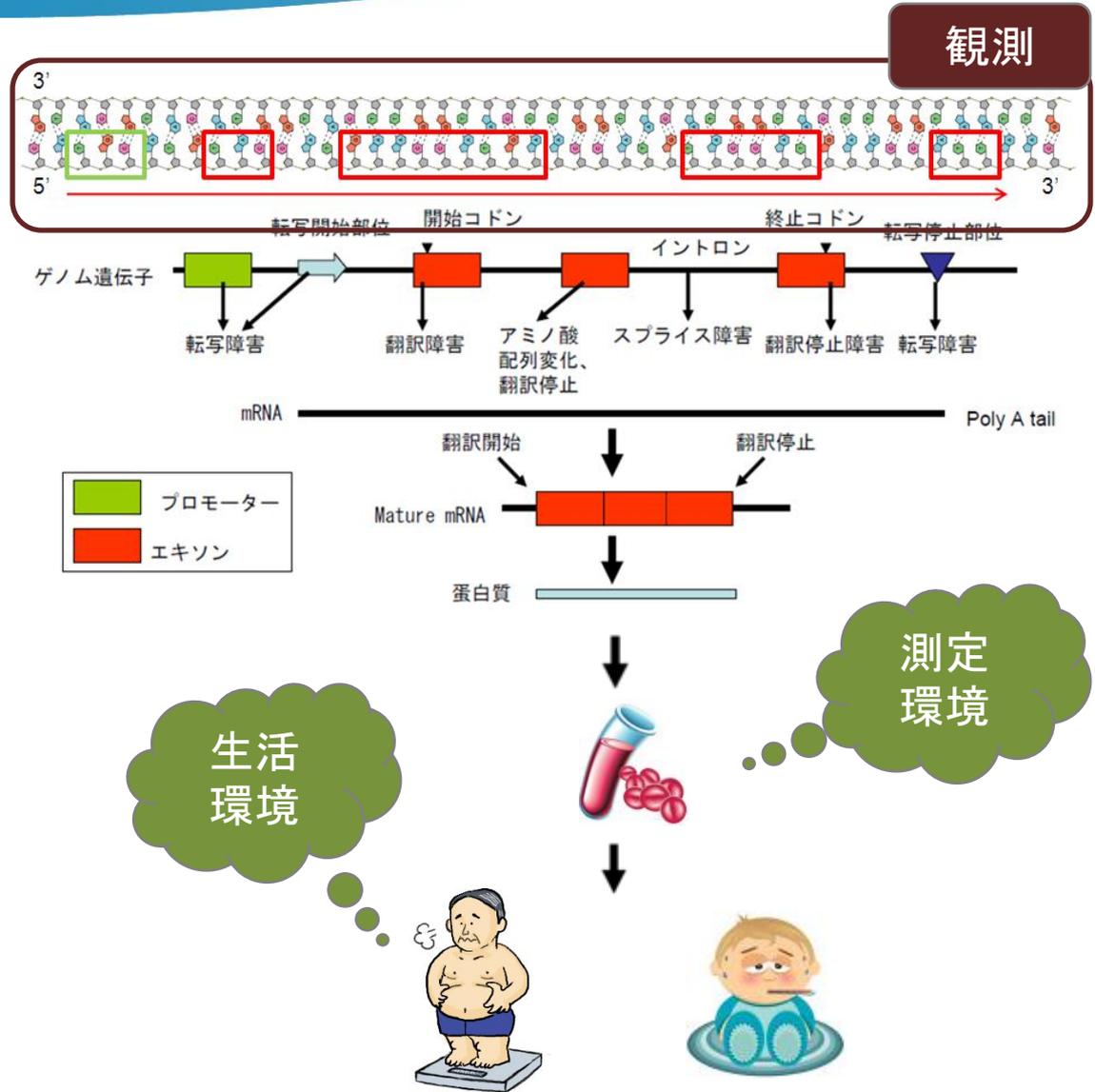
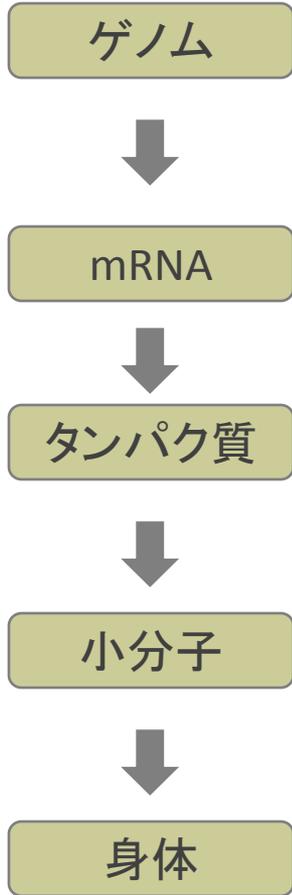
写真省略

W ヨハンセン, 20世紀
Geneを命名

RA フィッシャー, 20世紀
仮説検定、尤度

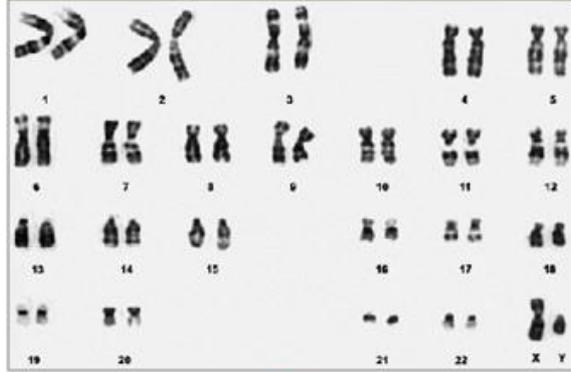
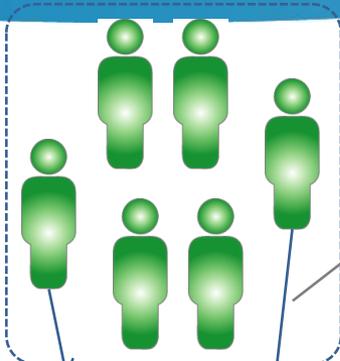
HeredityによってVariationがおこる

ゲノム情報は安定した情報である



ゲノム情報は安定したデータである 遺伝継承法則

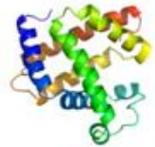
交叉, 組み換え
⇒組換え割合, 遺伝的距離



Central dogma



たんぱく質



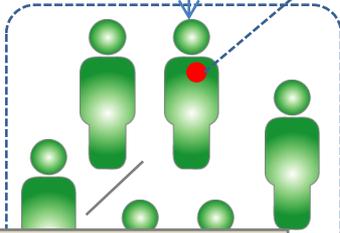
疾患



小分子



遺伝継承法則



コホート研究,
ケース・コントロール研究
⇒ハーディー・ワインバー
グ平衡の法則

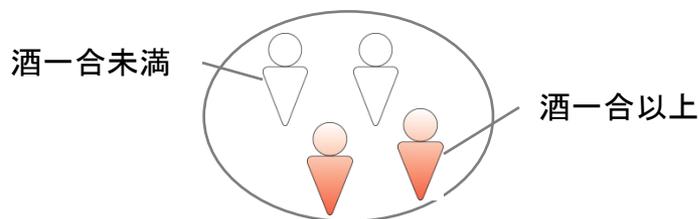
連鎖, ハプロタイプ
⇒連鎖不平衡

ゲノム情報は安定したデータである 今も昔も変わらない情報

ケース・コントロール研究

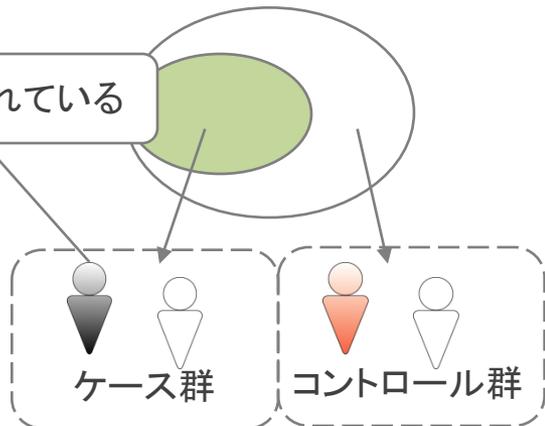
過去の記録や記憶の信憑性が問題

疫学研究



時間経過

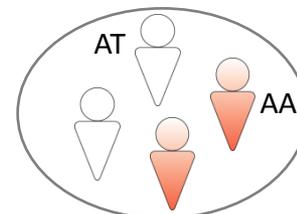
記憶が薄れている



ケース群

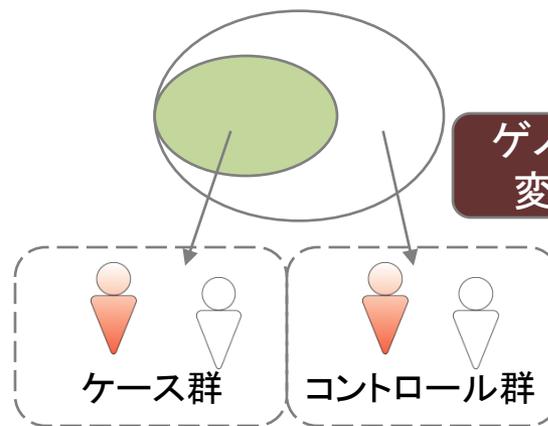
コントロール群

ゲノム研究



時間経過

ゲノム情報は
変わらない



ケース群

コントロール群

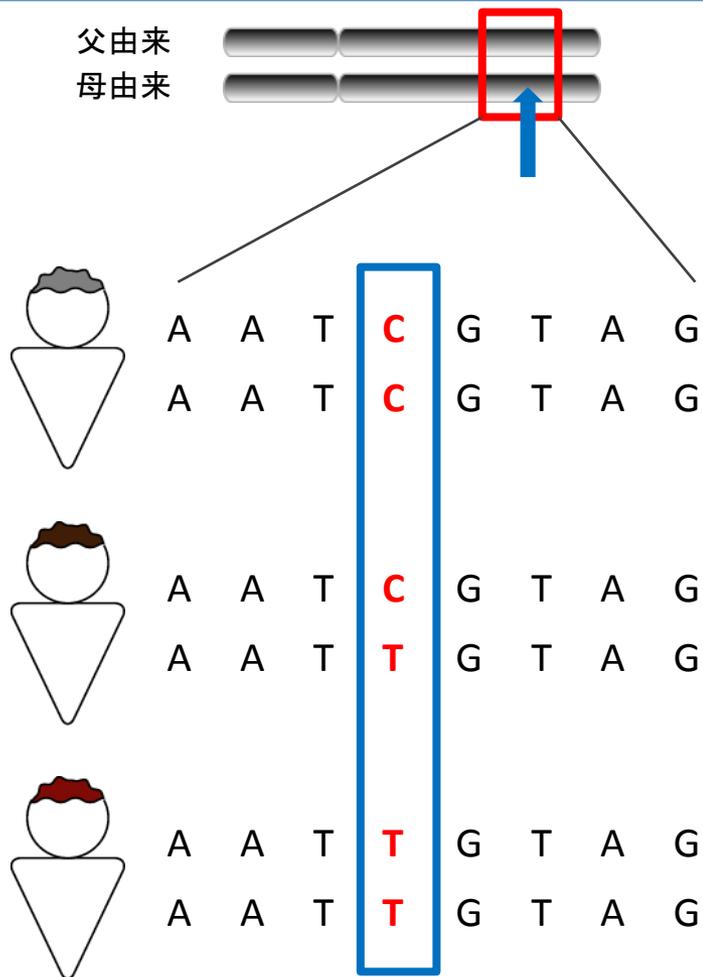
収集

タイピング

研究の方向

遺伝的多様性の指標「SNP」とHapMapプロジェクト

SNP(一塩基置換, スニップ)

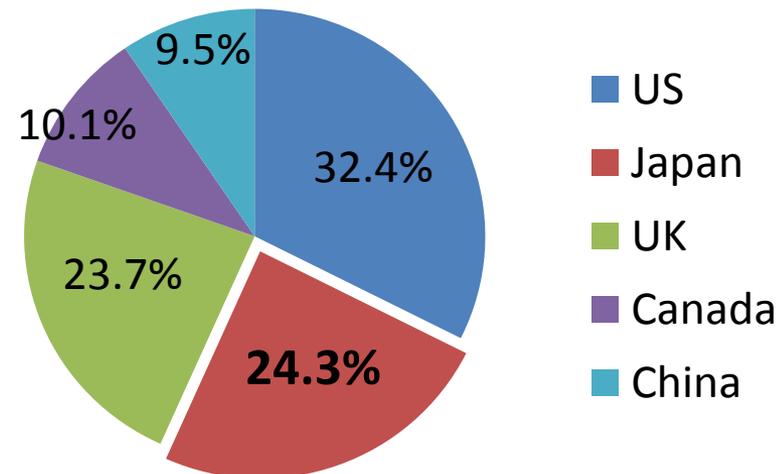


HapMapプロジェクト

全ゲノムをほぼカバーするSNP座位のリストが作成された



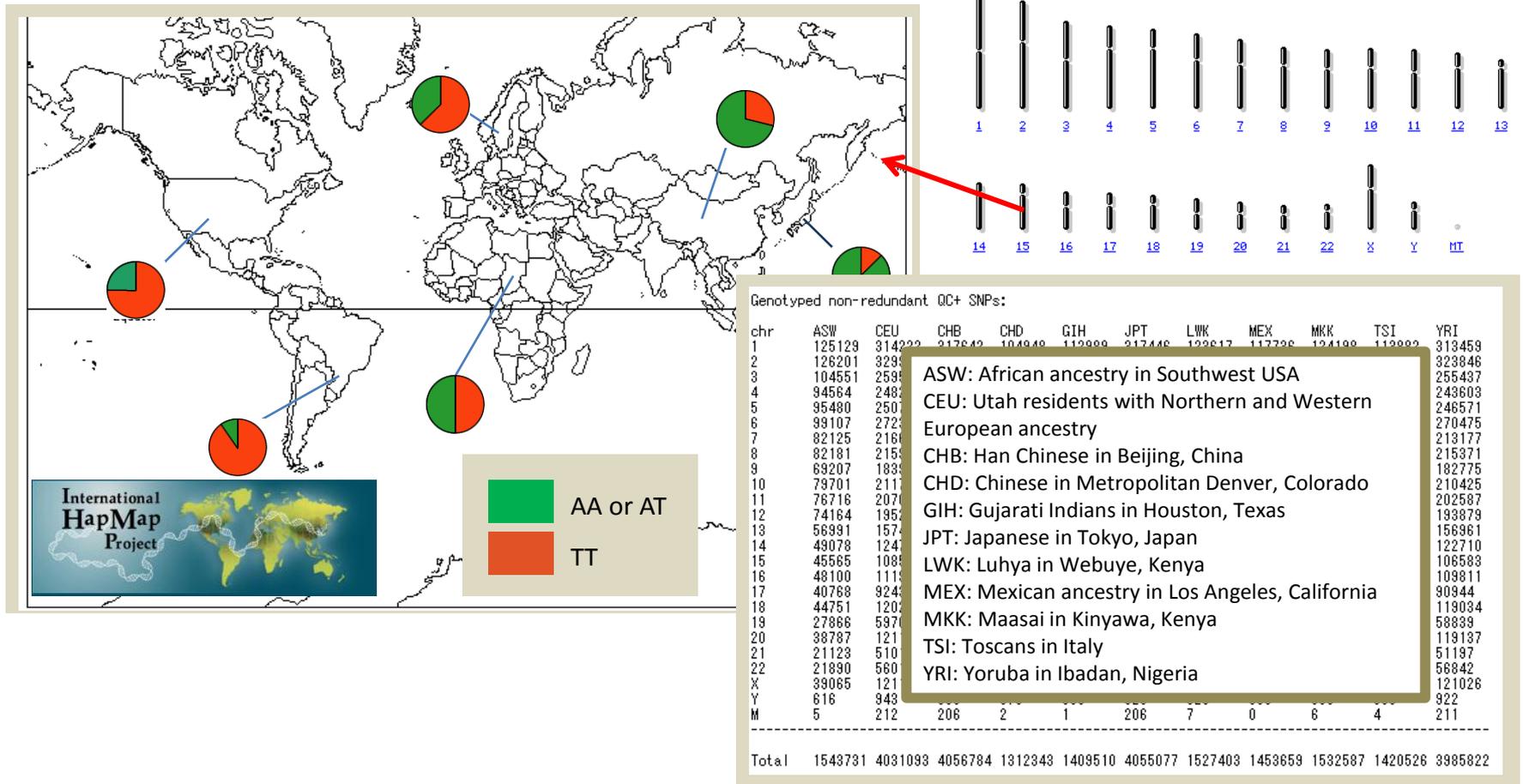
国別貢献度



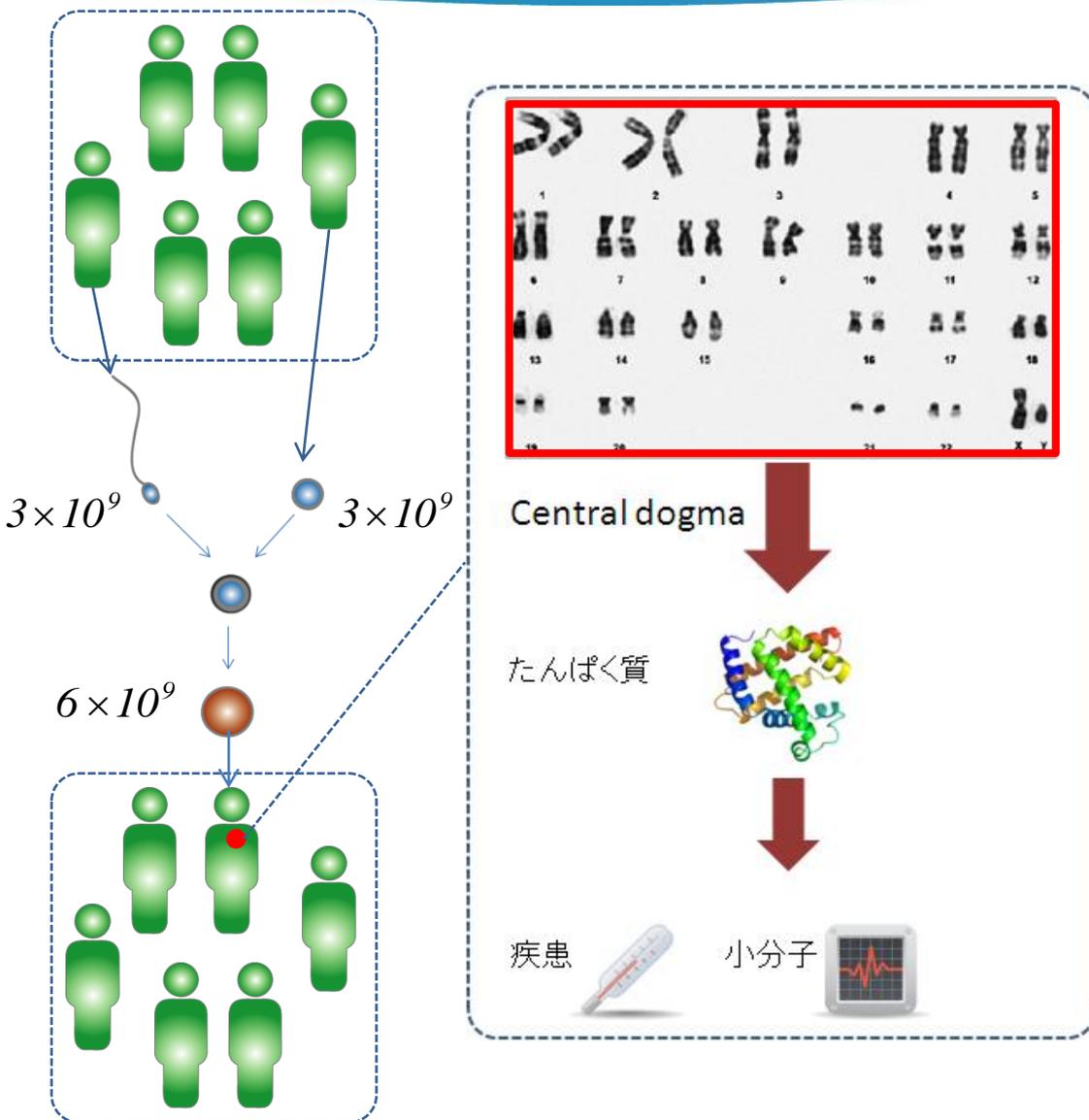
HapMapプロジェクトからの知識

人種ごとのSNP座位のリスト

11人種のSNP座位の頻度分布を知ることができる



ゲノム情報の観測技術が安定した



次世代シーケンサ

すべての情報を読む



GWASチップ

網羅的に多様な場所だけを読む

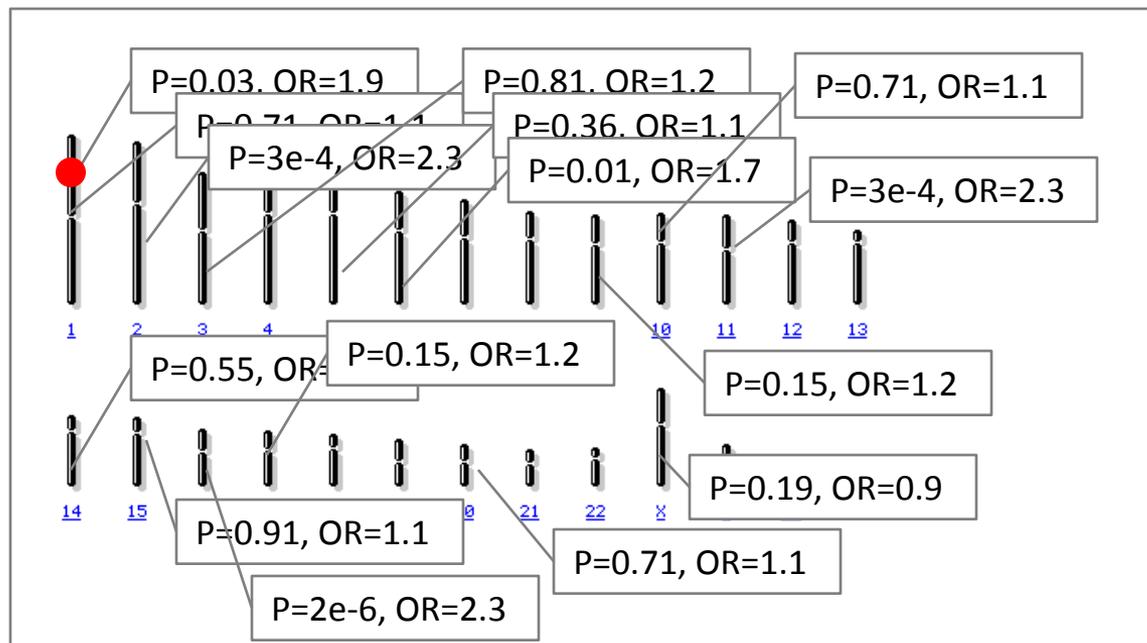
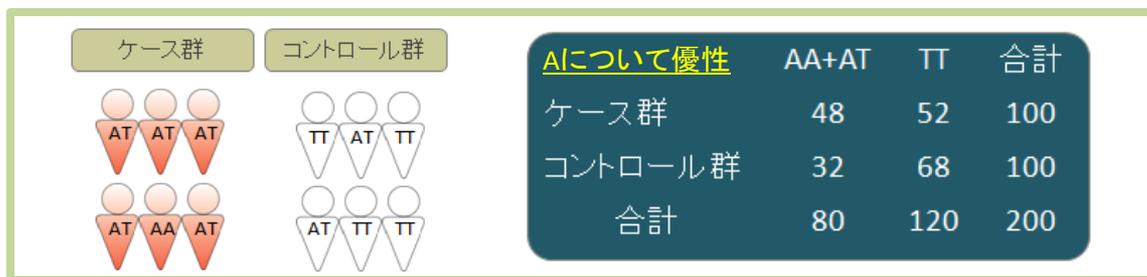


ゲノムワイド関連研究

Genome-Wide Association Study, GWAS

ゲノムワイド関連研究

疾患の有無や薬効などに関連する遺伝的要因を網羅的に探索する



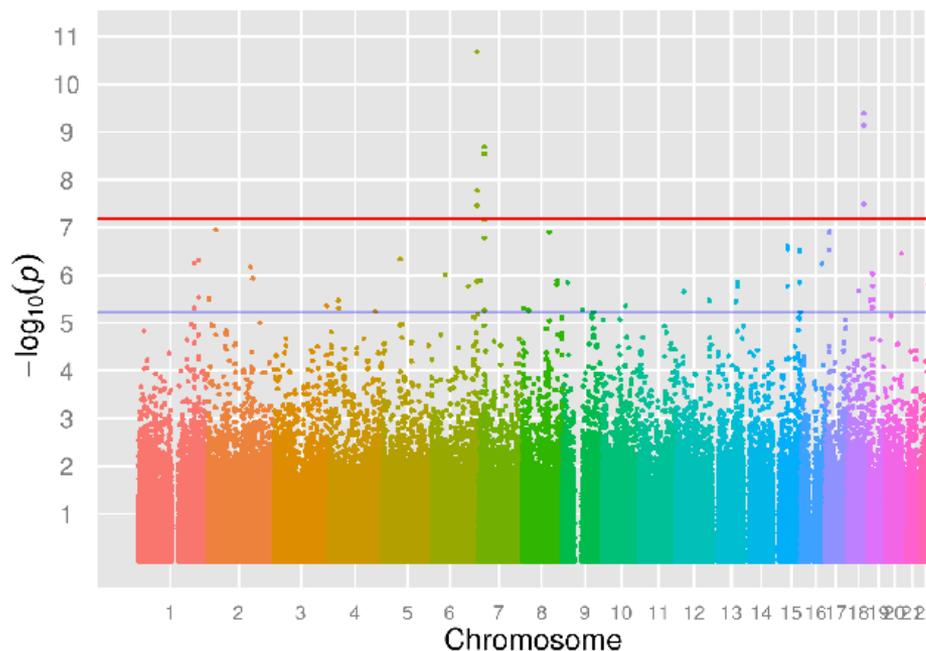
- 2,000,000 SNP程度について解析することが多い
- 大量の検定結果を比較するためタイプの誤りの多重性や検出力が問題

ゲノムワイド関連研究

ゲノムワイド関連研究結果の視覚化

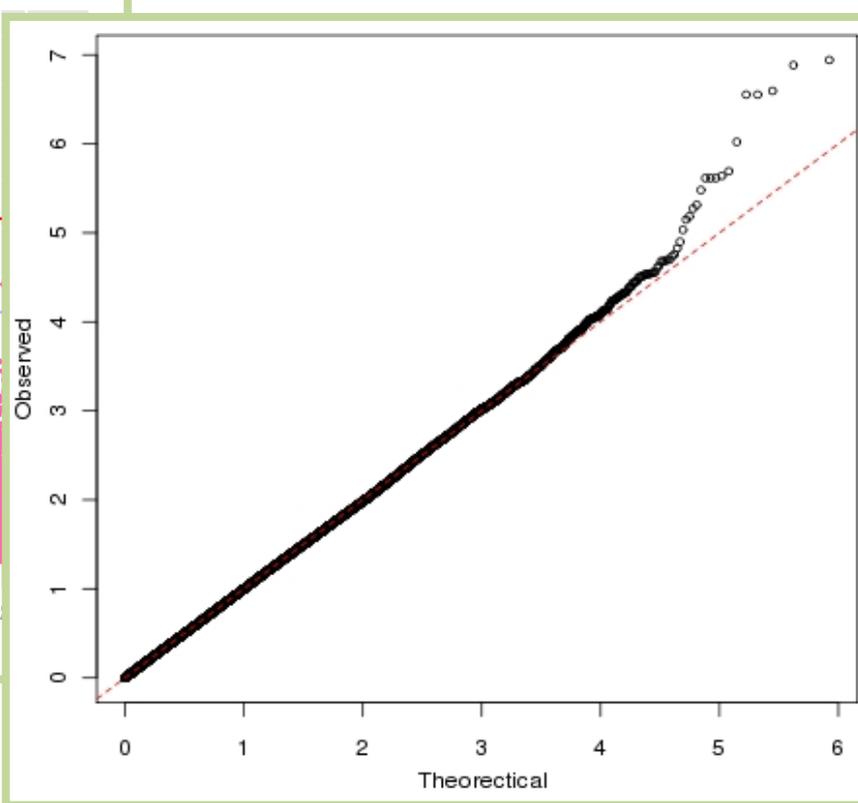
マンハッタンプロット

染色体、SNPの物理的位置順に(横軸)
P値の常用対数の負値(縦軸)をプロット



QQプロット

横軸に一様分布の確率点
縦軸に観測P値の確率点をプロット



ゲノムワイド関連研究

ゲノムワイド関連研究用のDNAチップ

ゲノムワイド関連研究DNAチップ = GWASチップ

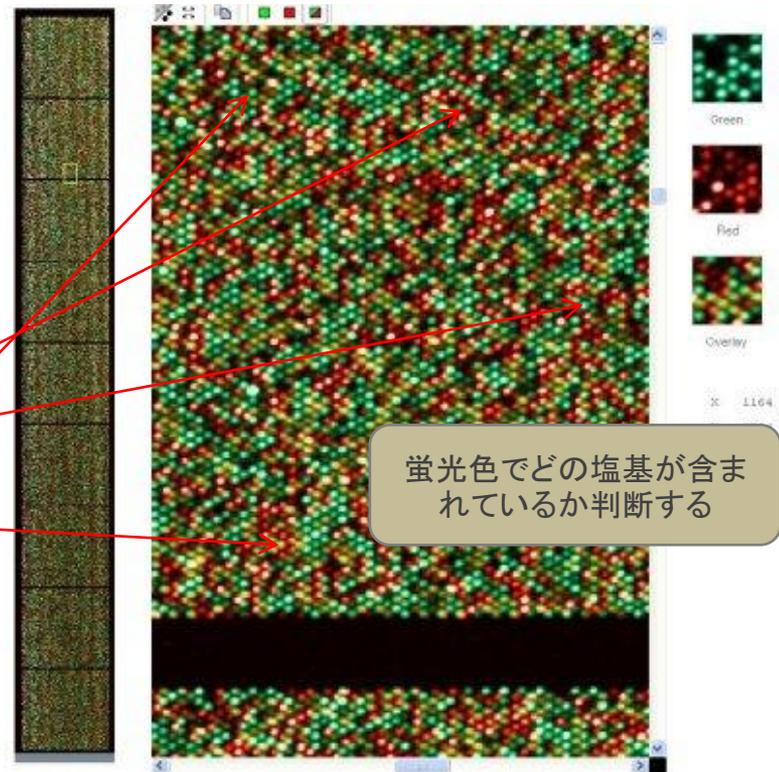
あらかじめ決められたSNP座位の遺伝型を網羅的に観測する



抽出DNA



GWASチップと解析マシン

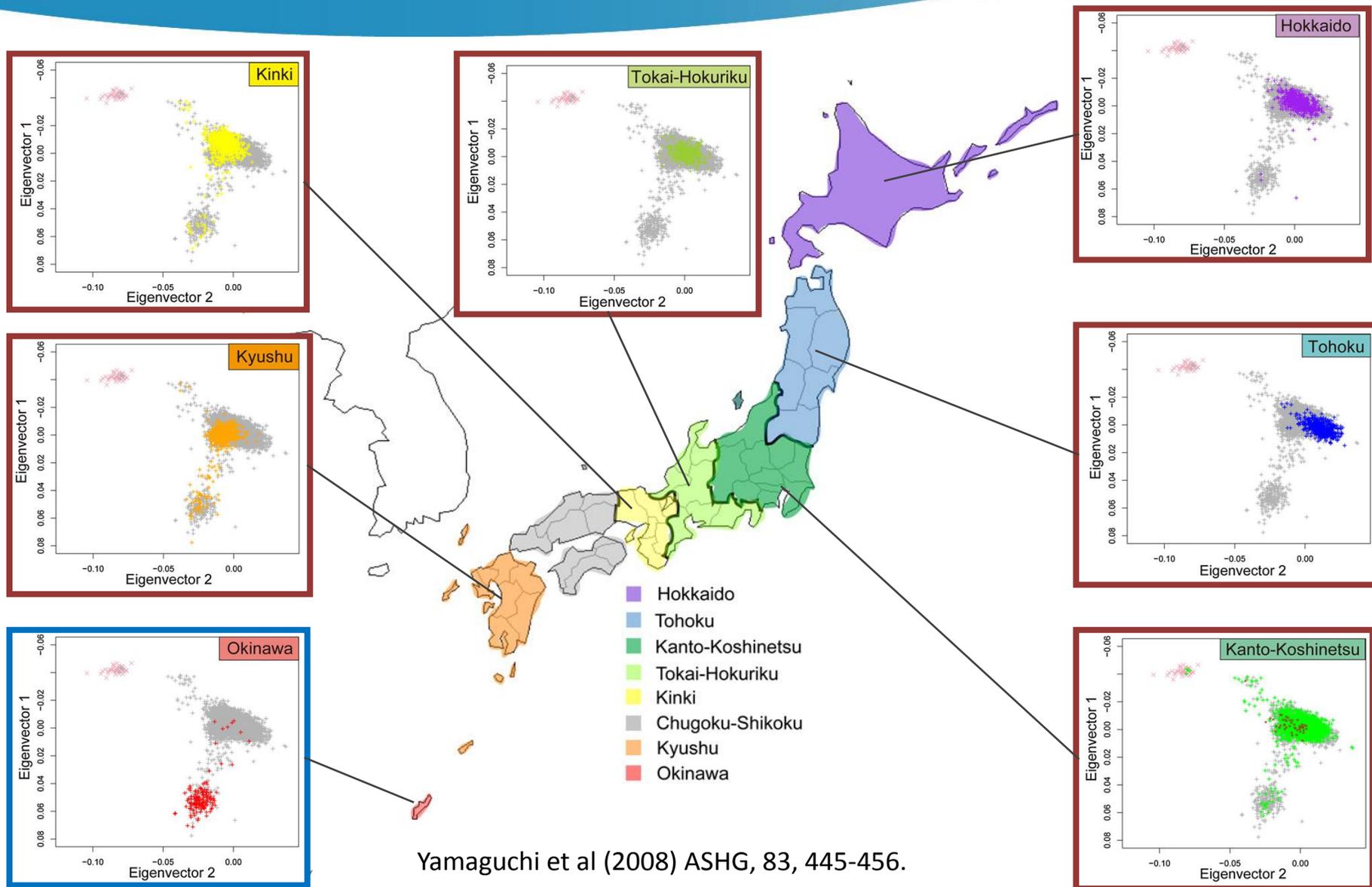


蛍光色でどの塩基が含まれているか判断する

<http://www.illumina.co.jp/>

早く安価に5,000,000 (5M) SNPの観測が可能となった

ゲノム情報は安定したデータである 主成分分析だけで人種や出身地を特定できる



ゲノムワイド関連研究の応用

1. 医薬品開発への応用
2. ヘルスケアへの応用
3. ヒト以外への応用

医薬品開発へのGWASの応用

日本の創薬の停滞

表2. 優先権主張年別にみたBest in Class
の医薬品の品目数とその割合。
(表省略)

日本のBest in Class医薬品の品目数割合
は1990年を境に大きく減少

小野塚修二. 革新的な医薬品の創出国と創
出企業の国籍 - New Class、Best in Class の医
薬品からみた分析 - 政策研ニュースNo. 29
2010年1月

図1. 基礎および臨床論分数における日
本の国際順位の推移。
(図省略)

基礎論文の発表数は高水準であるが、
臨床研究の発表論文数は低い

辰巳邦彦. 主要基礎・臨床医学論文掲載数の国
際比較. 政策研ニュースNo. 35 2012年3月

GCP
(1989)

EBM
(1990)

ICH
(1990)

薬剤の安全性や有効性について
客観的に判断する必要がある

Japan provides an unusual situation, for
medical and human genetics have here
been **particularly weak**, despite highly
developed scientific, technological, and
medical traditions.

Harper, P.S.(2008). A Short History of Medical
Genetics. Oxford University Press, NY, USA.

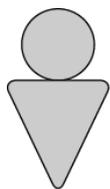
医薬品開発へのGWASの応用

薬剤の安全性

薬剤服用による副作用

遺伝的要因が強い場合が多い

患者



副作用発症



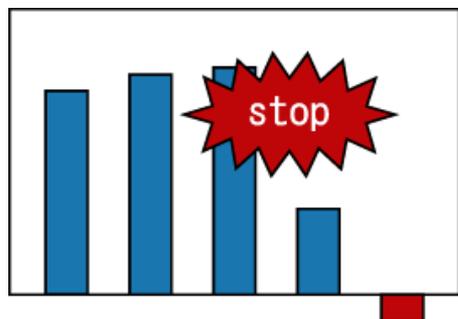
治療法の減少



サンプルが
少ない

製薬企業

売上減少

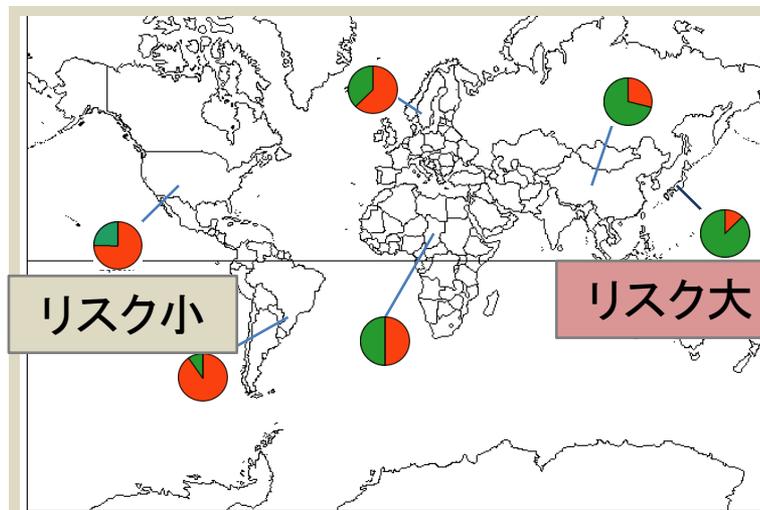


開発中止



海外医薬品の導入

海外では副作用発症の割合が低くても日本では高い場合がある



医薬品開発へのGWASの応用

治験における予測の難しさ

サンプルサイズが少ない

少ないサンプルの中で知識を発見しなければならない

治験 (Clinical Trial)

Phase 1

健常人を対象とした安全性のテスト
20~30人



Phase 2

患者群を対象とした有効性、安全性のテスト
20~30人



Phase 3

患者群を対象とした既存薬との比較テスト
100人程度



Phase 4

市販後調査(6カ月程度)
数千人

コホート試験

- 副作用症例報告
- 病院患者コホート研究

副作用イベントはもともと少ない

数万人観察して30人程度

PGx研究

薬物代謝、薬物反応の遺伝的要因に関する研究

PharmacogeneticsとPharmacogenomicsを合わせてPGxと呼ぶ

薬理遺伝学と呼ばれDNAが観測できなかった時代の薬物に関する遺伝学



この分野、言葉がいっぱいで混乱する

薬理遺伝学 : Pharmacogenetics

ゲノム薬理学 : Pharmacogenomics

PGx = Pharmacogenetics + Pharmacogenomics

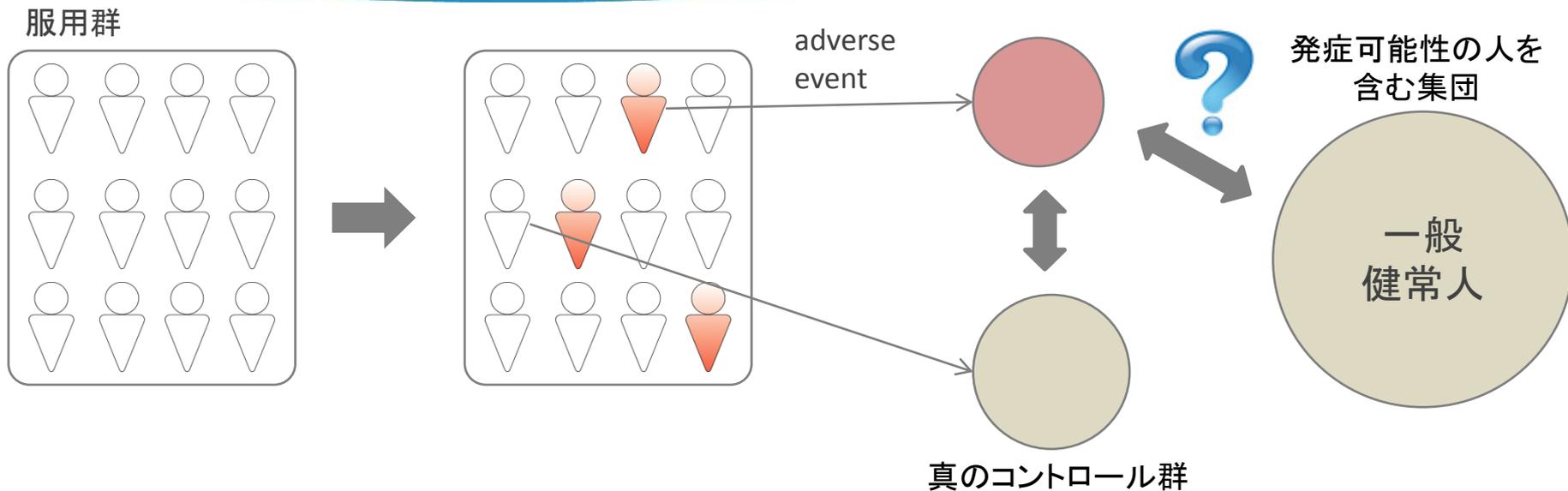
個別化医療 : Personalized medicine

テーラーメイド医療 : Tailored medicine

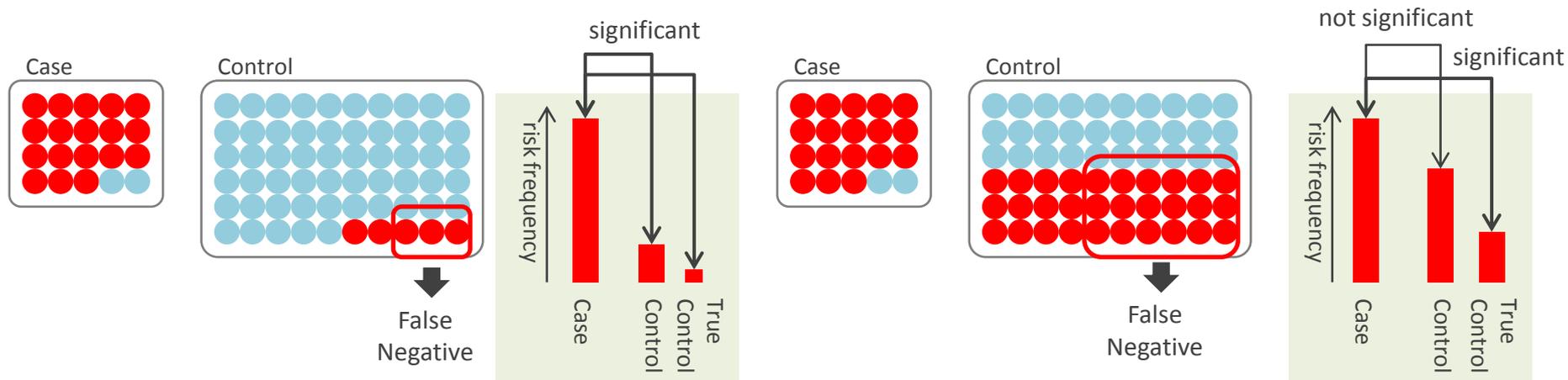
オーダーメイド医療 : Order-made medicine

医薬品開発へのGWASの応用

偽陰性を含むコントロール集団



レアなリスク要因であれば検出可能

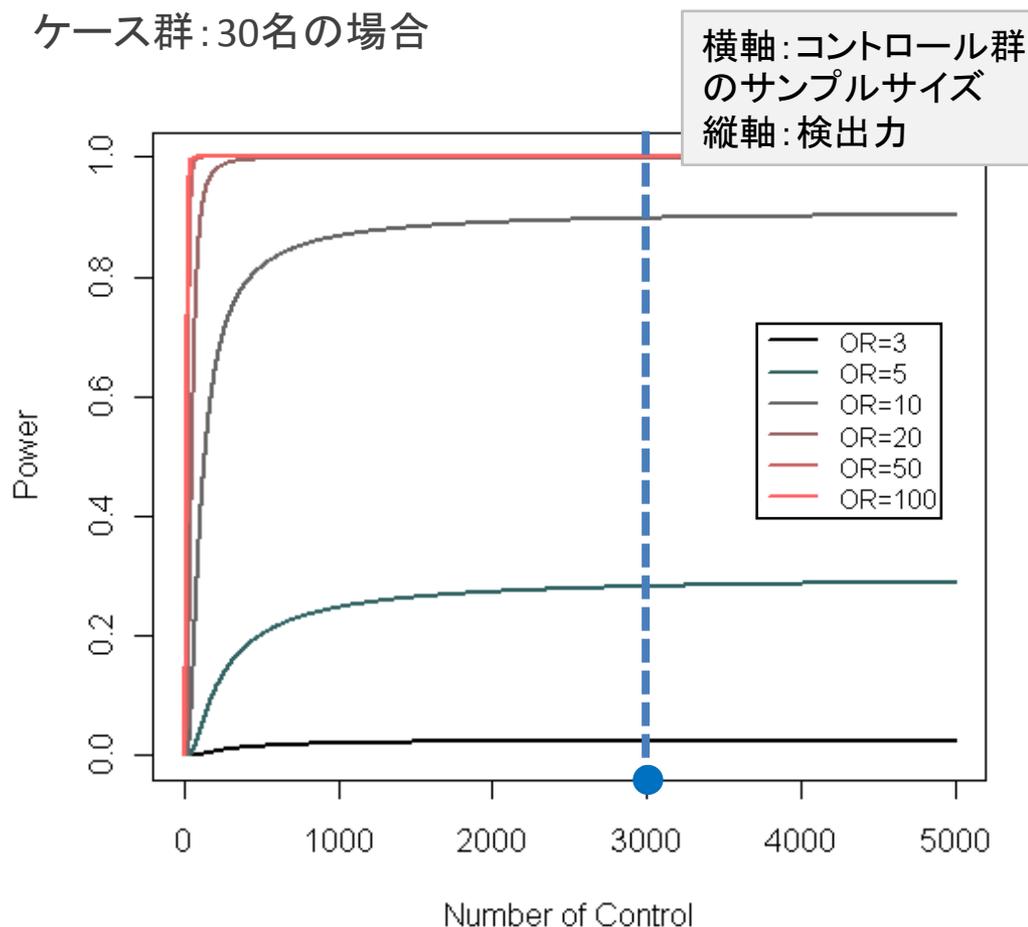


医薬品開発へのGWASの応用

コントロール群のサンプルサイズと検出力

コントロール群のサンプルサイズを大きくする

ケース群: 30名の場合



コントロール群増やしても
検出力は頭打ちになる

3000名以上増やしても
検出力は変わらない

シミュレーション条件

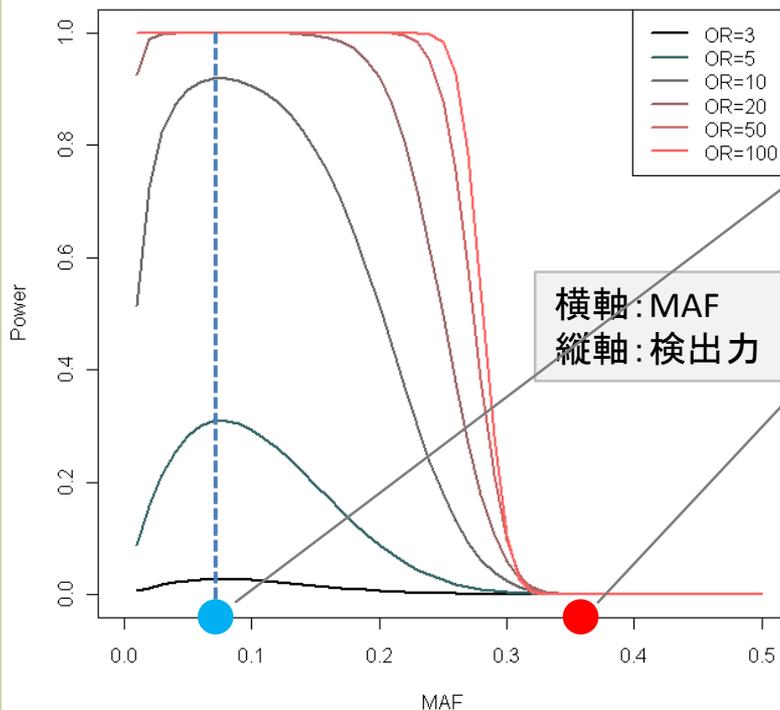
- 一般集団におけるリスクアレルの頻度が5%の場合 (MAF=5%)
- マイナーアレルについて優性様式を仮定
- 有意水準: $3.54e-08$

医薬品開発へのGWASの応用

一般集団におけるリスクアレル頻度と検出力

頻度の低いリスクアレルをみつける

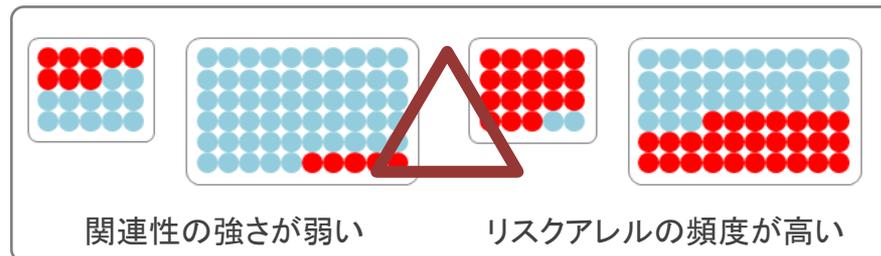
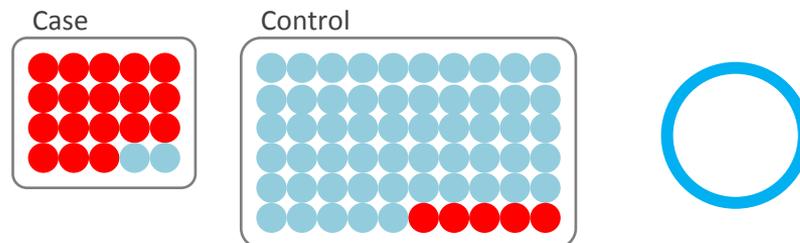
ケース群: 30名の場合



ケース群30名とコントロール群3,000名での
ケース・コントロールGWASの検出力

一般集団におけるリスクアレル保有の頻度が低い
SNPで遺伝的要因が強ければ、少ないケース群でも
見つけることができる

一般集団におけるリスクアレル保有の頻度が
高いSNPは難しい



- 低頻度のアレルをリスクアレルとする
- マイナーアレルについて優性様式を仮定
- 有意水準: $0.05/1411375=3.54e-08$

医薬品開発へのGWASの応用

日本PGxデータサイエンスコンソーシアム

健常人3,000人分のゲノム情報を取得

- 国内製薬企業6社によるコンソーシアム
 - アステラス製薬, 大塚製薬, 第一三共, 大正製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬
- 加盟製薬企業が共通して使用できる品質の高い健常人集団のゲノム情報の蓄積
- 出身地、罹患歴、血液検査など121の臨床情報の取得

詳しくはスタージェンまで
お問い合わせください



JPDSC DNA Data
2,994 × 2,379,855 × 121

日本人**3,000**人の健常人DNAデータを利用して
検出力の高い**ゲノム研究**をしませんか？

製薬企業6社からなる日本PGxデータサイエンスコンソーシアム (JPDSC)は安全性、有効性の高い創薬を目的とした日本人のコントロールDNAデータベースを構築しました。

- 日本10道州の人口比率を考慮した2,994人の健常人データ
- illumina HumanOmni2.5-8で観測した2,379,855 SNPsのGWASデータ、及びLuminex法で観測したHLAタイピングデータ(5座位)
- 3世代までの出身地、心電図、血液検査値など121項目のデータ

一定の費用負担でデータをご利用いただけます。詳しくはスタージェンまでお問い合わせください。

株式会社スタージェン
〒111-0051 東京都台東区蔵前 4-11-6 KUGAビル8F
TEL: 03-5835-2137/2138, Fax: 03-5835-2139
E-MAIL: info@stagen.co.jp, URL: http://www.stagen.co.jp/



3000
2.5M
121

医薬品開発へのGWASの応用

JPDSCの研究実施例

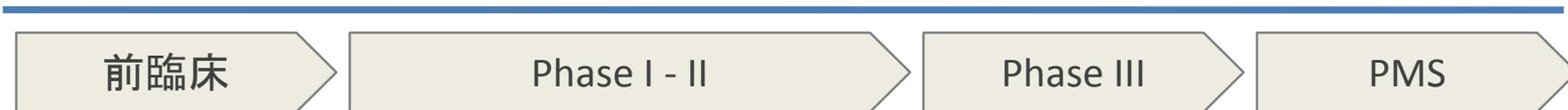
Tohkin M et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J.* 2011 Sep 13. doi:10.1038/tpj.2011.41

高尿酸血症改善薬アロプリノール服用による副作用SJS/TEN発症のゲノムワイド関連研究

- JPDSCコントロール991人とアロプリノール服用による副作用発症群14人とのケース・コントロール研究
- BAT1遺伝子, HCP遺伝子, MICC遺伝子, PSORS1C1遺伝子を同定

- PGx研究は関連性の強さが大きいのでケース群のサンプルサイズが少なくてもある程度の検出力が保たれた
- MAFの小さいSNPでもJPDSCコントロール群のサンプルサイズが大きいため比較することができた
- アロプリノールを服用し発症しなかった真のコントロール群との比較ではサンプルサイズが小さいため同定できなかったが、偽陽性を含むかもしれないJPDSCコントロール群との比較が有用であった。

既存薬・新規化合物の新たな薬効を探る

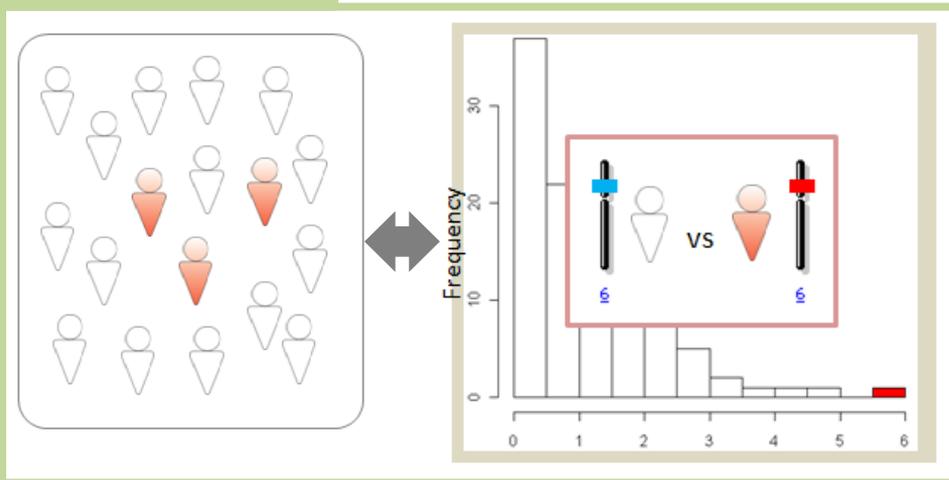


診断薬を用いて安全性が確認された患者群を
投与対象とする



別用途の薬剤として再試験・申請・承認へ

臨床研究



創薬の方向が変わってきた

医薬品開発へのGWASの応用

ドラッグリポジショニング・コンパニオン診断薬例

- Risner ME et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J. 2006 Jul-Aug;6(4):246-54. Epub 2006 Jan 31.
 - 治験に遺伝子検査を入れた論文
 - ネガティブな治験結果をサブグループ解析により救う
- 関節リウマチに対するメトトレキサート(MTX)成人用量増量承認
 - 日本リウマチ学会主導で大量のデータを解析し、有効な適用量を示した
- HER2検査
 - 抗がん剤(転移性の乳がん)「トラスツズマブ」服用の際の検査薬
 - HER2検査が陽性の患者さんに治療効果が期待

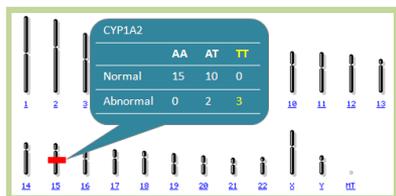
薬剤名	用途
メトトレキサート	抗がん剤 → 抗リウマチ薬
アロプリノール	抗がん剤 → 痛風治療薬
バイアグラ	高血圧 → ED改善薬
プロペシア	前立腺肥大治療薬 → 脱毛症治療薬
アクテムラ	キャスルマン症候群 → 抗リウマチ薬
アバタセプト	抗リウマチ薬 → 脱毛症治療薬

ドラッグリポジショニング・コンパニオン診断薬の開発にGWASが応用される可能性が高い

ヘルスケアへのGWASの応用

ヘルスケア

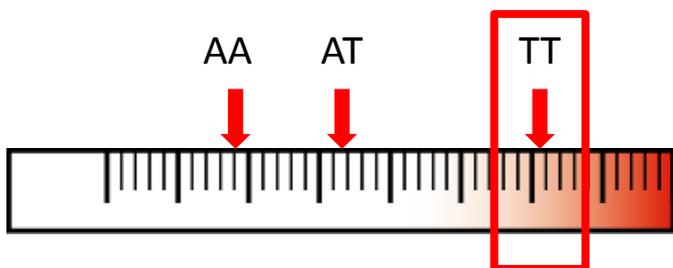
先行研究に基づいて病気のなりやすさなどを予測して健康維持に利用する



23andMe (<https://www.23andme.com/>)

Google venture

組織を送るとGWASチップでgenotypingする。その結果に基づいてヘルスケア情報を取得できる。



23andMe

welcome ancestry health how it works store

sign in register kit

search help

Health
Learn for the present.

Research
Participate for the future.

Your DNA,
Endless
Possibilities.

\$299
was \$399

welcome to you™

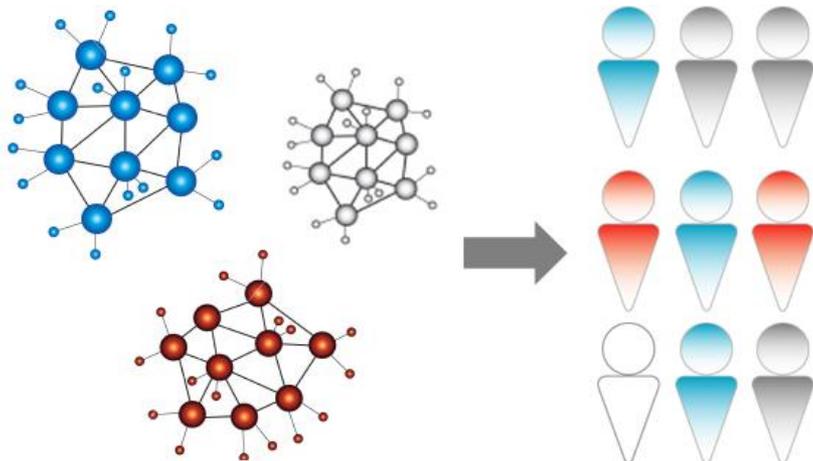
23andMe DNA Spit Kit

Order Now

ヘルスケアへのGWASの応用 浸透率の推定

個別化医療 (personalized medicine, オーダーメイド医療)

患者1人1人に適切な医療を提供する



浸透率が必要

抗リウマチ薬の個別化医療

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

抗リウマチ薬の効果や副作用を予測

2008年〇〇月〇〇日

解析結果レポート

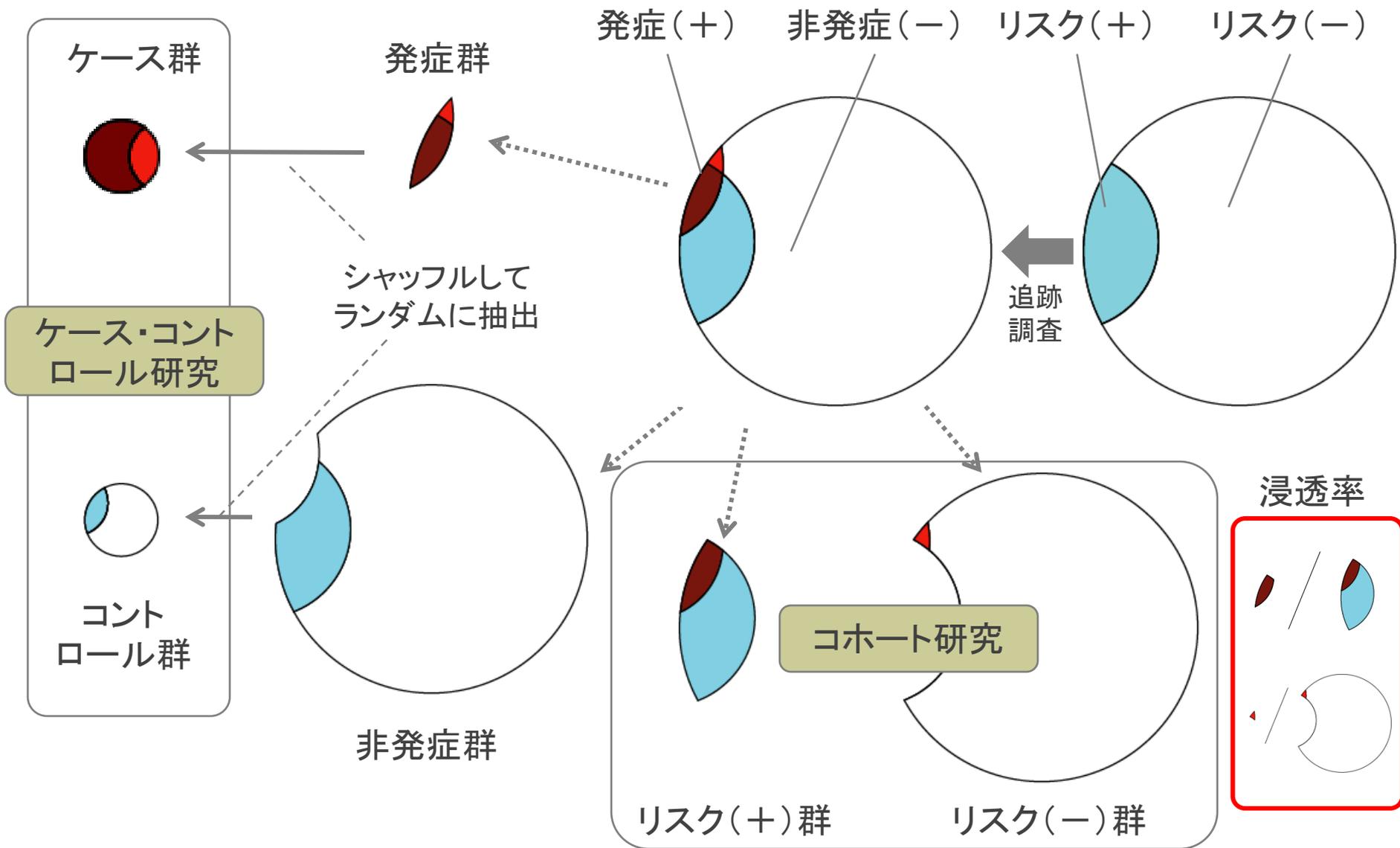
NAT2*4を持っています	NAT2*4を持っていません
	あなた

1. NAT2*4をもっている方は0.4%の確率で副作用が発症する場合があります
2. NAT2*4をもっていない方は50%の確率で副作用が発症する場合があります

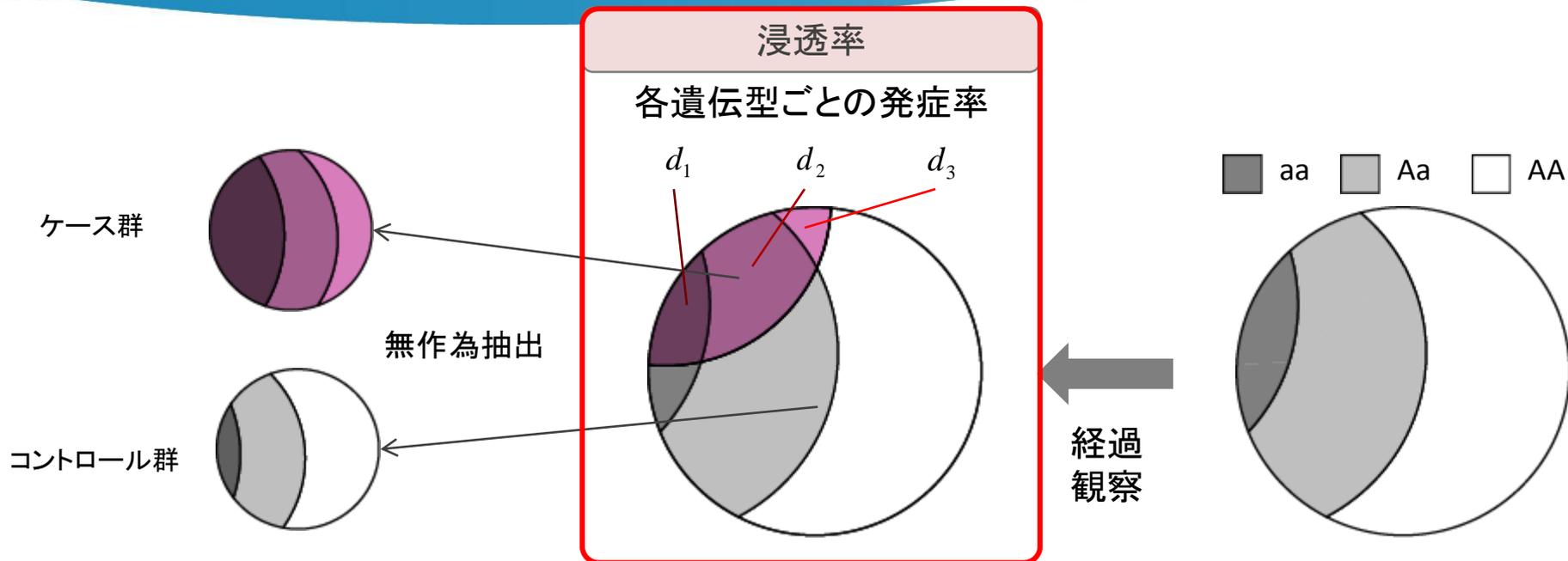
MTHFR遺伝子 C677T		
C/C	C/T	T/T
あなた		

1. あなたと同じ遺伝子型を持った人の副作用発症確率は12%でした
2. あなたと同じ遺伝子型を持った人は、異なる人より1/3程度副作用発症のリスクが低いと思われます

ヘルスケアへのGWASの応用 コホート研究から浸透率を推定する



ヘルスケアへのGWASの応用 浸透率の推定



ケース・コントロール研究

オッズ比

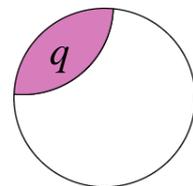
(傾向性様式の場合)

$$\frac{d_2}{1-d_2} \Big/ \frac{d_1}{1-d_1} = \frac{d_3}{1-d_3} \Big/ \frac{d_2}{1-d_2}$$

= Odds Ratio

臨床研究

有病率



$$q = d_1 p^2 + 2d_2 p(1-p) + d_3 (1-p)^2$$

一般集団のアレル頻度

■ aa	p^2
■ Aa	$2p(1-p)$
□ AA	$(1-p)^2$

オッズ比、有病率、アレル頻度から浸透率を推定する

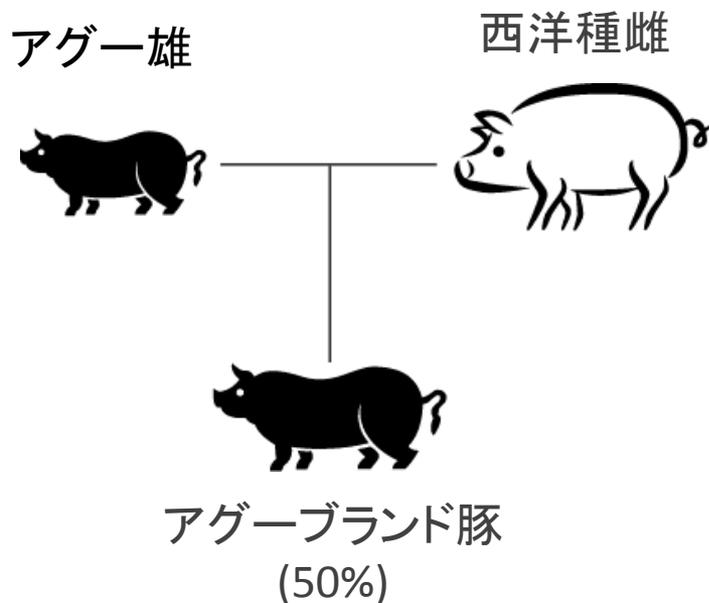
ヘルスケアへのGWASの応用

MyGenome for iPad by illumina

図省略

ヒト以外のGWAS アグーブランド豚

アグーブランド豚



稲嶺ら(2009)琉球在来豚(アグー)の近交退化を緩和するための育種技術の確立、沖縄県畜産研究センター研究報告, 47. アグー豚は西洋種に比べて体が小さいため、生産性が悪い。

アグー豚(純粋種)を雄とし、西洋種雌(4種)またはアグーブランド豚雌として交配した豚をアグーブランド豚とよぶ

ヒト以外のGWAS アグーブランド豚の識別研究

アグー豚雄（純粋種）

約600頭（登録制）

沖縄県畜産研究センター
にて管理

アグーブランド豚

約14,000頭

バイヤーランキング6位

消費者ランキング2位



出荷量はもっと多い

多くの偽物が含まれている可能性がある

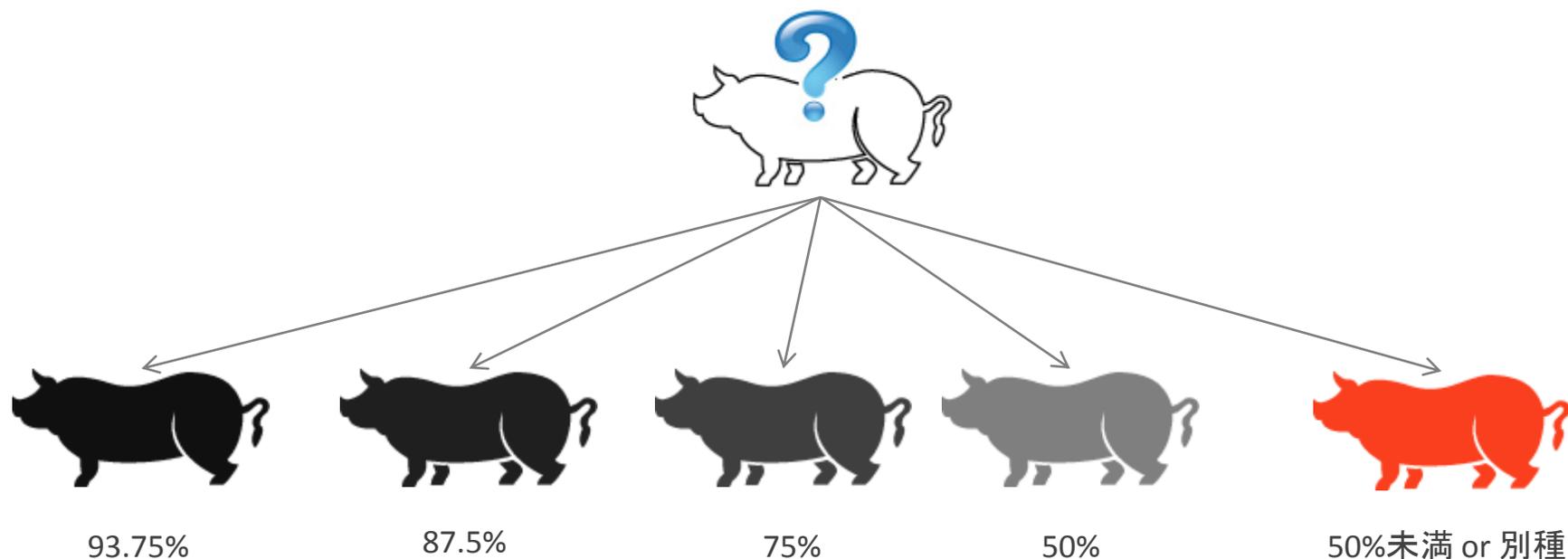
単価が下がり畜産農家へのダメージが予想される



ヒト以外のGWAS アグーブランド豚の識別方法の確立

アグーブランド豚の識別

未知の観測個体がアグーブランド豚であるかの判定、さらにブランドレベルの識別



アグーブランド豚

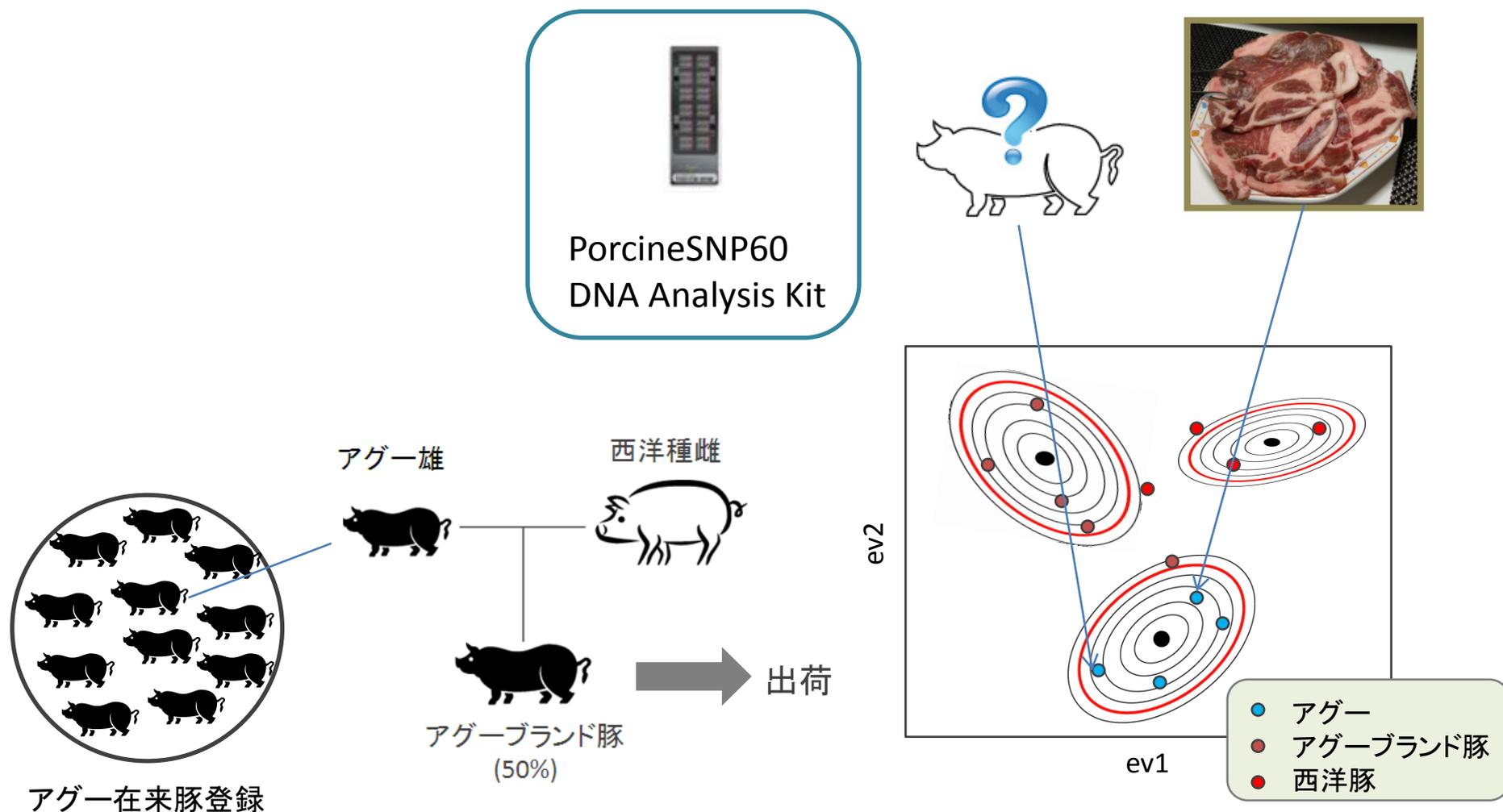
偽アグーブランド豚

ゲノム情報を用いた識別法

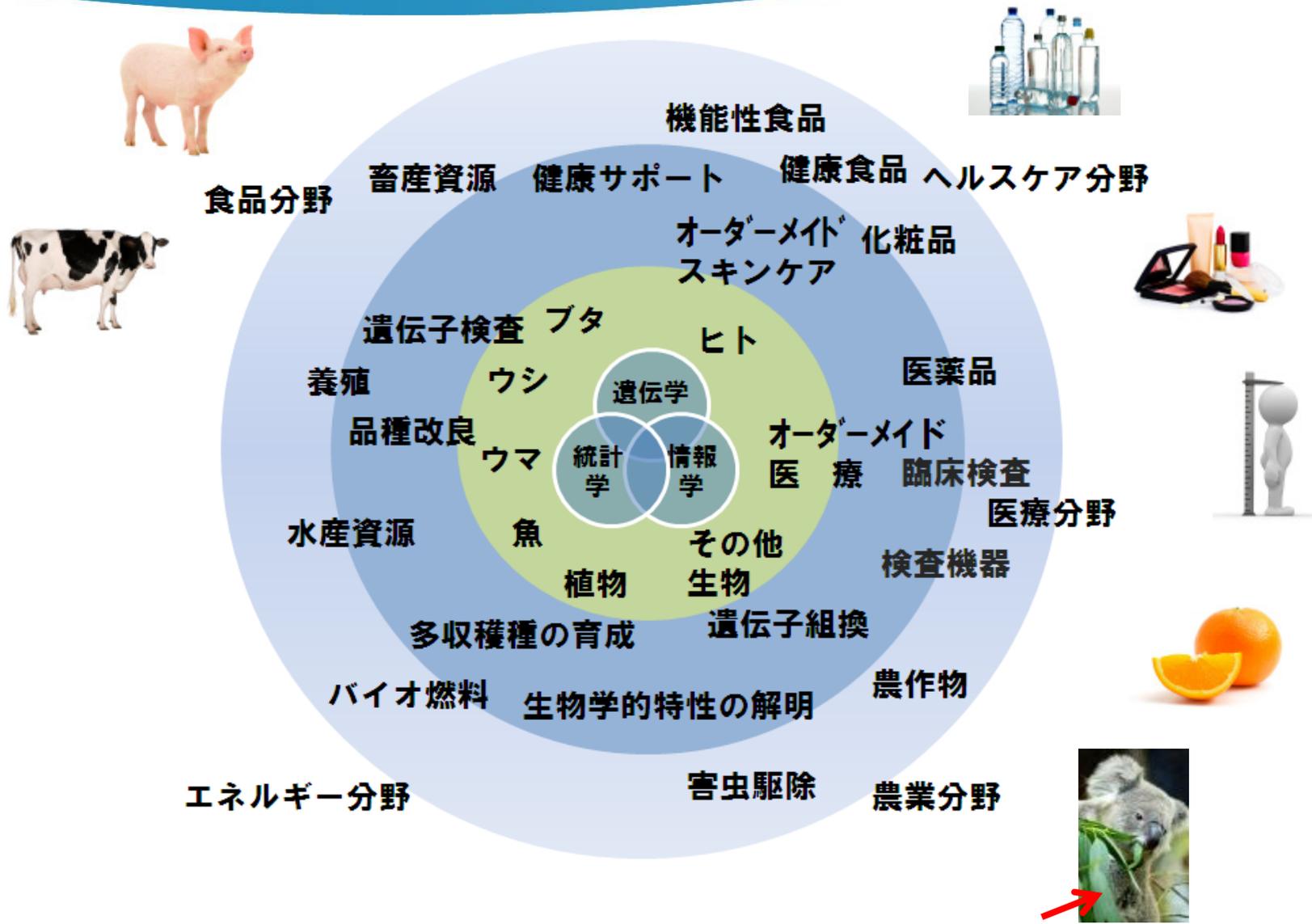
ヒト以外のGWAS

アグーブランド豚の識別方法

沖縄ブランド保護: GWASチップを用いたアグーブランド豚識別



GWASは様々な分野への応用が期待される





沿革

平成11年10月
平成15年 7月
平成16年 5月
平成18年 1月

有限会社ギアマップ設立
有限会社テーラーエイドに名称変更
株式会社ステージンに組織変更
東京都台東区蔵前に移転

事業部・研究所

知的財産事業部
遺伝統計解析事業部
情報解析研究所

特許権の取得・保有・運用業務
遺伝情報と形質との関連研究の支援
医療における情報解析、統計解析

従業員数(2012年11月現在)

従業員:11名

医学博士:2名(医師1名)

理学博士:3名(統計学:2名、農学:1名)



株式会社ステージン 遺伝統計解析事業部
〒111-0051 東京都台東区蔵前4-11-6 KUGAビル8F
tel: (03) 5835-2137 / 2138, fax: (03) 5835-2139
URL: <http://www.stagen.co.jp/>
e-mail: kamitsuji@stagen.co.jp

遺伝統計教育/統計解析/コンサルテーション/
システム開発/技術移転