

2.1.7 ゲノム医療

(1) 研究開発領域の定義

「ゲノム医療」とは、個人のゲノム情報をはじめとした各種オミクス検査情報をもとにして、患者の体質や病状に適した医療を行うことを指す。具体的には、質と信頼性が担保されたゲノム検査結果をはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効と期待される予防、治療および発症予測を行うことを言う^{1),2)}。

“がん”に特化したものを「がんゲノム医療」と呼び、主に後天的に発生した遺伝子異常（体細胞系列変異）を調べる。難病を対象とする「難病ゲノム医療」など非がん領域におけるゲノム医療では、主に受精卵形成時に既に生じている先天的な遺伝子異常（生殖細胞系列変異）を調べる。それらの方法論や解釈、また医療現場における患者対応においては、大きな差異が存在する。

(2) キーワード

Precision medicine、個別化医療、がんゲノム医療、ヒトゲノム、次世代シーケンサー、ショートリードシーケンス、ロングリードシーケンス、バイオインフォマティクス、バイオバンク、ビッグデータ、クラウドコンピューティング、人工知能

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

疾患罹患性や治療への反応性等は遺伝要因と環境要因とが程度の違いはあれ、複雑に絡み合って生じるものであり、生活習慣病を含むさまざまな病態において遺伝要因を無視することはできない。しかし、ゲノム情報は一部の遺伝性希少疾患を除いて、これまで診療情報としてはほとんど捉えられていなかった。

近年、次世代シーケンサー技術の発達により、がん、希少疾患・難病の原因遺伝子の探索・検証やファーマコゲノミクス等の疾患ゲノム研究などが推進されてきた。このような基礎的研究のみならず、ゲノム解析は、未診断疾患の診断や遺伝子異常に即した治療法の選択等といった臨床応用も進展している。そして、深層学習・機械学習等の情報解析技術を用いて、ゲノム情報を含めた医学生物学ビッグデータを効率的に利活用することにより、ゲノム異常に基づいた様々な疾患の治療戦略の改善に手が届くところまで来ている³⁾。

“がんゲノム医療”においては、分子標的薬がまさにゲノム異常を標的として開発され、2019年6月より保険診療でがんゲノム検査（がんゲノムプロファイリング検査）の受検が可能となったことで、研究的位置づけから一気に臨床的位置づけへとシフトした。希少疾患では、症例も少なく孤発例が多いことなどから未知の遺伝子の変異が原因の場合は、アプローチの方法が極めて限定的であったが、次世代シーケンサーが登場し、圧倒的なシーケンス解読能力によって網羅的遺伝子解析が可能となり、ヒト全遺伝子の希少な遺伝子変異を全てリストアップしその中から原因となる遺伝子変異を排出できるようになった。

このような流れの中で、世界に先駆けた新たな診断法や治療法を開発していくためには、個々の患者のゲノム情報や、診断・治療法・予後などの臨床情報を、より多くの患者を対象とし、より信頼性ある情報として集約し、研究・診療に利活用できる制度的対応や環境整備が必要である。また、臨床医が容易にアクセス可能な知識データベースの整備やゲノム医療の出口となるべき未承認薬・適応外薬の優先的な開発など、臨床的な課題がある。さらに、がん免疫療法へのゲノム医学への応用やロングリード解析などの新規シーケンス技術の導入、集約されたビッグデータ解析を可能とする最先端のバイオインフォマティクス技術の開発やクラウドコンピューティングを含めたインフラの整備など、ゲノム医療の実現およびその成果を最大化するためには

多岐に渡る重要な課題が山積みである。これらを包括的かつ段階的に解決を図ることに本領域の意義があり、本領域の進展により、新たな検査・治療法開発による個別化医療の推進、それによる医療経済学的な貢献、ゲノム情報を中心とした医療ビッグデータの整備による社会構造の変革に資することが期待される。

【研究開発の動向】

2000年代半ばに次世代シーケンサーが登場して以降、短時間かつ低コストでDNA、RNAを解読することが可能となった。タンパク質や代謝物の計測技術も高度化し、網羅的なデータが大量に生み出されてきており、それらビッグデータを解析し、意味付けする技術も大きく進展している。そのような技術革新が様々な疾患のゲノム研究に応用されることにより、希少疾患・難病における原因遺伝子の発見や多因子疾患における疾患感受性の同定などに繋がってきたのみならず、疾患における分子病態の解明や、治療効果予測バイオマーカーの同定、ゲノム創薬など医療の発展に資することが示されてきた。

疾患ゲノム研究において、最大の成果を挙げたのはThe Cancer Genome Atlas (TCGA) や International Cancer Genome Consortium (ICGC) など、様々な大規模プロジェクトが進行した「がん」である。特に顕著な成果を挙げたTCGAは、米国National Cancer Institute (NCI) とNational Human Genome Research Institute (NHGRI) の共同で開始されたがんゲノムプロジェクトであるが、合計33種類のがん腫、11,000例を超える患者検体の統合的遺伝子解析が実施され、各がん腫において包括的に遺伝子異常の全体像が解明されただけでなく、それらの分子分類が提唱された⁴⁾。さらに、2018年には、その成果をまとめて、細胞起源、共通のがん化プロセス、がん腫ごとの異常パスウェイの違いなどのテーマごとにPan-Cancer Atlasとして発表されている⁵⁾。NCIはこの経験を元に、Cancer Target Discovery and Development Network (CTD2) やTherapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET) などの様々ながんゲノムプロジェクトを進めている⁶⁾。また、ICGCでは、2020年にPan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) プロジェクトとして、38種類のがん、2,658症例の全ゲノム解読データの統合解析が行われ、非コード領域のドライバー異常、変異や構造異常にみられる特徴的なパターンの解明など、ヒトがんゲノムの多様な全体像が明らかにされた⁴⁾。

このようなゲノム解析プロジェクトでは、多数の生体試料を用いた横断的、縦断的解析を通して、遺伝子-疾患の因果関係の解明が試みられている。そのため、がん領域における上記プロジェクトを始めとして、世界中で複数の巨大バイオバンクが構築されている。例えば、米国では、複数の拠点で一般的な疾患から稀な疾患に至るまで多角的にゲノムコホート研究が推進されており、その最大のものであるAll of Us Research Programでは、全米に存在する既存のゲノムコホートを有機的に連携させ、100万人以上の研究コホートの構築を目標としている。英国においては、保健省により設立されたGenomics Englandにより、多くの機能をSanger Instituteに集中させて進められていた希少疾患およびがん患者の10万全ゲノム解析を行う100,000 Genomesプロジェクトが既に目標を達成し、目標を500万にした新たなプログラムが開始されている。これら以外にも多数の大規模ゲノムプロジェクトが各国で進行しており、プロジェクト間のやり取りを可能とするために500以上の組織が協力してGlobal Alliance for Genomics and Health (GA4GH) が設立された。特に中心となる22のDriver Projectが選定され、さらに大きなフレームワークが形成されている。日本からも、データシェアリングを進めながらゲノム医療の実現を目指すAMEDの各事業に関わる大学、研究所、病院等で日本全国規模の協力体制を築き、臨床情報と個人ゲノム情報のデータシェアリングと研究利用を促進し、ゲノム医療の実現を目指す「GEM Japan」が選定されている。

このようなプロジェクトにおいては、疾患単位でゲノム解析を行うだけでなく、各種オミクス情報の臨床的

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

な解釈に資するエビデンスの蓄積と利用を可能にすることを目指して、インフラの整備、ゲノム情報等のデータシェアリングの取組みおよび研究基盤の構築が推進されている。例えば、TCGAのデータはGenomics Data Commons (GDC) を通して公開されており、一か所でのデータ保存、共通パイプラインによるデータの統合、NIHポリシーの遵守を通じたデータシェアリングの促進が試みられている⁷⁾。また、AACR GENIEでは、世界の19の主要ながんセンターの主に遺伝子パネル検査と臨床情報のリアルワールドデータを共有するための国際がんレジストリが構築されている⁸⁾。このようなデータシェアリングを通して、がんゲノム異常やその臨床的意義に関する多数の顕著な成果が得られている⁹⁾。また、前述のGA4GHでは、2022年までに上記の臨床グレードのゲノムデータの責任あるシェアリングを可能にするための基準およびフレームワークの策定に取り組んでいる。

我が国では、2015年に健康・医療戦略推進本部に「ゲノム医療実現推進協議会」が設置され、ゲノム医療の実現に向けた取組が進められてきた。現在では、「ゲノム・データ基盤プロジェクト」の下、「東北メディカル・メガバンク計画」、「ゲノム研究バイオバンク事業」、「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」などにおいて、健常人および患者バイオバンクの構築が進んでいる¹⁾。これらのプロジェクトにおいても、「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」に基づき、原則としてデータシェアリングが義務付けられている。さらに、がん領域では「ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト」の下、「次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)」、「革新的がん医療実用化研究事業」でもがんゲノム解析が広く行われ、特に日本に多いがん腫において成果を挙げている¹⁰⁻¹³⁾。

希少疾患・難病の場合、網羅的遺伝子・ゲノム解析によって判明する原因となる遺伝子異常は通常1遺伝子に集約するため、がんにおける多数の体細胞変異を特定していく過程とは異なる。希少疾患で網羅的遺伝子解析を行うと約30～40%の症例で原因となる遺伝子変異の特定が可能である。言い換えると60～70%の症例で原因は特定できない。この原因のひとつは、標準的に用いられている網羅的遺伝子解析手法が、全ゲノム領域の約1.5%程度を占めるタンパク質をコードする遺伝子のエクソン領域に特化しており、それ以外の機能的なゲノム領域は解析されていないことにあると考えられる。これを解決するために期待されているのが全ゲノム解析であるが、タンパク質をコードする遺伝子のエクソン領域以外のゲノムの変化・異常は、その解釈が難しいことが知られている。タンパク質をコードする領域の塩基の変化は、アミノ酸の変化等を尺度に一定の解釈が可能である。それ以外の領域では、ゲノムの変化の病的・機能的意義の解釈に一定の尺度・手法が存在しないことも多く、全ゲノム解析が劇的に疾患原因の特定率を向上させるかについては議論がある¹⁴⁾。

希少疾患ゲノム医療では、2009年頃よりショートリード型次世代シーケンサーを用いて、まず1塩基多型 (single nucleotide variation (SNV)) の同定が可能となり、原因遺伝子の点変異の発見が先行した。その後コピー数多型 (copy number variation (CNV)) を含めた解析が可能となり遺伝子の欠失や重複、断裂等の同定へと拡大、現在においても解析の第一選択肢である。一方、ロングリード型次世代シーケンサーも登場し、2015年頃よりシーケンス産出能力が向上、2018年よりヒト全ゲノムの解析も可能なシーケンサーの登場によって、ショートリードで解析が困難な領域の異常による希少疾患の原因究明が期待され成果が始めている。

ゲノム研究の医療への応用について、2015年1月、当時アメリカ大統領だったオバマ氏が一般教書演説のなかで発表した“Precision Medicine Initiative”は、瞬く間に一世を風靡し、次世代の医療のあるべき姿として考えられるようになった。プレジジョン・メディシン (精密医療) とは、これまで平均的な患者向けにデザインされていた治療を、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々人の違いを考慮して、最適な疾病の予防や治療法を確立することを意味する。オバマ政権が2016年1月に発表し、バイデン副大統領 (当時) を

全権責任者として推進した“Cancer Moonshot 2020”（2017年からは“Cancer Breakthroughs 2020”）では、多額の予算を主として次の二つの戦略へ集中投入することで、これまでの研究開発に欠けていた新しい切り口からがん治療のブレイクスルーを狙っている。一つは免疫チェックポイント療法の可能性を広範な固形がんの治療に臨床応用することであり、もう一つは、全米の主要ながん専門病院のデータベースをネットワーク化して情報を共有することで、有用性を大幅に強化することである。

米国では、固形がんに関連する網羅的遺伝子プロファイリングを行い、多様な分子標的抗腫瘍薬の効果予測する検査として、OncoPrint™ Dx Target Test、MSK-IMPACT™ および FoundationOne® CDx という3種類の遺伝子解析パネルがFDAから承認されている。2020年8月には、Guardant360® CDx、FoundationOne® Liquid CDxのリキッドバイオプシーも加わった。さらに、NCI-MATCH試験に代表されるような、様々ながん腫の患者を登録して、遺伝子解析パネル検査を用いて遺伝子異常ごとに選別し、それぞれに有効と考えられる分子標的薬を投与するバスケット試験なども進められている¹⁵⁾。また、英国（Genomics England）、仏国（Genomic Medicine France）など欧州、中国（China Precision Medicine Initiative）や豪州（Australian Genomics）でも国家規模でゲノム医療の推進が試みられている。我が国においては、2013年から国立がん研究センターを中心として、TOP-GEARプロジェクト（初の国産パネルとなるNCCオンコパネルを開発）¹⁶⁾ やSCRUM-Japanプロジェクトなど臨床研究として遺伝子パネル検査が始まり、一部の大学病院では自由診療として取り入れられた¹⁷⁾。さらに、がんゲノム医療推進コンソーシアムの下、2018年にがんゲノム医療中核拠点病院が指定され、2019年に「OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム」および「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」が保険適用となり、遂に本邦においてもゲノム医療が開始された¹⁸⁾。その後、がんゲノム医療提供体制の見直しを図られ、現在は、がんゲノム医療を牽引し臨床試験や治験を担うがんゲノム医療中核拠点病院12カ所、中核拠点病院と連携し治療にあたるがんゲノム医療拠点病院33カ所、中核拠点病院と連携病院の間に位置づけられ単独で治療方針の決定が可能ながんゲノム医療連携病院161カ所による体制となっている。さらに、我が国のがんゲノム医療の情報を集約・保管するとともに、その情報を保険診療の質の向上と新たな医療の創出に利活用するために、国立がん研究センターに「がんゲノム情報管理センター」が設置され、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースである「がんゲノム情報レポジトリ」および知識データベース（Cancer Knowledge Data Base : CKDB）の構築が進んでいる。

創薬においては、希少疾患のゲノム解析から希少疾患を対象にした治療薬（オーファンドラッグ）の開発が、重要な戦略の一つとなりつつある。希少疾患の責任遺伝子から分子病態を理解して薬剤を開発し、市場規模が大きい一般的な疾患へ適応を拡大していく“rare to common”のアプローチによって、PCSK9阻害剤（家族性高コレステロール血症から一般的な高コレステロール血症に適応拡大）、SGLT2阻害剤（家族性腎性糖尿病の知見から2型糖尿病治療薬として開発）、RANKL阻害剤（大理石骨病の研究から骨粗鬆症治療薬として開発）などの成功例も生まれている。また、脊髄性筋萎縮症の原因遺伝子であるSMN1の重複遺伝子SMN2に対するアンチセンス核酸医薬や史上最高価格のSMN1遺伝子補充薬が登場している。

前述のような多数の大規模プロジェクトの進展を反映して、本分野では多くの新規技術が開発、導入されている。具体的には、Illumina社やBGI社の新規の次世代シーケンス機器や10x Genomics社やFluidigm社のシングル解析機器、Oxford Nanopore Technologies社やPacific Biosciences社のロングリードシーケンス機器などの実験機器から、人工知能を応用したバイオインフォマティクス技術やクラウドコンピューティングを用いたビッグデータ解析方法の開発に至るまで、幅広い技術の開拓が図られている。ゲノム医療の進展を支える次世代シーケンサーの現在のシェアは、Illumina社（米国）が90%、Thermo Fisher

Scientific社(米国)が10%と言われており、GenReader®のブランド名にて新規参画したQiagen社(ドイツ)は2019年に本事業からの撤退を発表するなど、中国BGI社を除いて新規参入が困難な状況である。日本の国内企業においても次世代シーケンサーの開発は進んでいない。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・クラウドコンピューティング

これまでのゲノム解析では、個々の研究者がデータを作成あるいはダウンロードし、各自のコンピュータで解析してきた。しかし、次世代シーケンスにより大量の生物医学データが生み出されている現状では、持続不可能なモデルである。そのため、データレポジトリを形成し、安全なデータアクセスを提供するApplication Programming Interface (API)を通じた解析を可能とするクラウドコンピューティングを用いた方法の開発が進められている。Google Cloud社、Amazon Web Services社、Microsoft Azure社などの大手クラウドサービス会社はゲノム解析用のプラットフォームを提供している。NCI Cancer Genomics Cloud Pilotsでは、Broad Institute、Seven Bridges Genomicsなどでのクラウド技術開発を支援しており、Genomic Data Commonにおいてもクラウドを用いた解析インフラが準備されている⁷⁾。

・ロングリードシーケンス解析

現在、最も多く使用されているIllumina社のNGSにおけるリード長は100~150塩基であるが、平均リード長が10,000塩基を超えるロングリードシーケンサーがOxford Nanopore Technologies社(MinION、PromethIONなど)やPacific Biosciences社(PacBio Sequel システム)により開発されている¹⁹⁾。このようなシーケンサーを用いることでショートリードでは困難であった、ゲノム構造異常の解析、ハプロタイプの決定、リピート配列の解析、転写産物アイソフォームの決定などが可能となる。課題としては、ショートリードシーケンス技術に比べてシーケンス精度が低い(1リードのエラー率5~20%)こととショートリードと比較して高価であることが挙げられる²⁰⁾。

Oxford Nanopore Technologies社は、バイオナノポアを用い、一本鎖DNA/RNA分子がこのナノポア孔を通過する際の異なる塩基毎のイオン電流の差で塩基を解読する技術を基盤としている。解読には回帰型ニューラルネットワークなどのAI技術を用い、最大で~2 Mb程度のDNA鎖のシーケンスが可能である²⁰⁾。Pacific Biosciences社が開発したSingle-Molecule Real-Time (SMRT) シーケンス技術は、Zero-Mode Waveguide (ZMW) と呼ばれる小孔で単一ヌクレオチドの蛍光シグナルを検出しながら合成反応を行い、最大で~200 Kb程度のシーケンスが可能とされる²⁰⁾。蛍光を利用するため検出系を備えた高価なシーケンサーが必要となる。Oxford Nanopore Technologies社はPromethIONを用いて1フローセルあたり30~100 Gbのシーケンス産出が、Pacific Biosciences社はSequel IIを用いて1フローセルあたり150 Gbのシーケンス産出がそれぞれ可能である。Oxford Nanopore Technologies社のシーケンス技術は、蛍光検出系を必要としないため、シーケンサーが比較的安価な特徴がある。

Pacific Biosciences社から2020年にHiFiシーケンスという方法が発表された。この手法は15 Kb程度のインサートライブラリーを作成し、DNA1分子あたりのSMRTシーケンスを長時間行い、最大で10リード程度のフォワード及びリバースリードからCircular Consensus Sequence (CCS)を作成する。このCCSは10リードから作成されるとQ30(99.9%)の精度を達成する。このCCSで構成されたHiFiリードを2フローセル分言い、全ゲノムの15xカバレッジ程度のCCSリードデータを獲得すれば、ショートリードシーケンサー

の全ゲノムシーケンスデータと同等の正確性を有するロングリードデータと得ることが可能で²¹⁾、ロングリードとショートリードの両者の利点を備えた解析が可能となると期待される。

・ゲノムシーケンス市場の変化

全遺伝子・全ゲノム解析を支えてきたのはIllumina社の合成シーケンス技術であり、特に1000ドルゲノムシーケンスを実現したHiSeqX™ 10やNovaSeq™ 6000等の技術開発力で長らく市場を牽引してきた。一方、この一社独占状態においてシーケンスコストは1,000ドル程度に高止まりしていた。近年、中国MGI社から独自のRCR (rolling circle replication) 技術を搭載した新たな次世代シーケンサーが登場した。この新型シーケンサーは、Illumina社より安価で同等のシーケンス精度・産出能力を有するとされ、高出力型のショートリードシーケンス市場の一社独占状態が崩れた。健全な競争によってより安価なゲノムシーケンス市場が形成されると考えられる。

・リキッドバイオプシー

身体への負担が小さく低侵襲性に採取できる血漿や尿など液性検体を用いて解析する技術である。従来のバイオプシーでは、内視鏡や針による生検により検体を採取するため、苦痛や合併症のリスクを伴う。さらに、繰り返しの採取が難しいこと、腫瘍組織の一部しか採取できないため、断片的な情報しか検出できないという問題があった。血液中などには、細胞から遊離したcfDNA (cell-free DNA) が存在しており、がん患者では腫瘍由来のctDNA (circulating tumor DNA) が含まれていることが明らかとなっている。そのため、血液中などに含まれるctDNAを次世代シーケンサーなどで解析することにより、がんの早期発見や治療に用いる薬剤の選択、再発のモニタリングなどを実施することが可能となる²²⁾。この目的の検査として、本邦では、「FoundationOne Liquid CDx」の承認申請が行われている。

・Pharmacogenomics

ヒトゲノム配列の個人差 (遺伝子多型) とヒト形質 (疾患・臨床検査値・ファーマコゲノミクス) との関わりについて、世界中の研究者が注目し、国内外で活発な研究が進められている。SNPマイクロアレイを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) など、ゲノム配列解読技術の急激な進展と商用化によって大規模な疾患ゲノム解析の実施が可能となったことで、多数の疾患感受性遺伝子の同定へとつながっている。一方、GWASで同定された疾患感受性SNPを組み合わせても、疾患発症における遺伝的リスクの一部分しか説明できない事実も判明し、“missing heritability”として知られてきた。Missing heritabilityを説明するためには、より多くのサンプルを用いた大規模GWASをNGSによるレアバリエーション解析と効率的に組み合わせて進めることが必要、というコンセンサスが得られつつあり、疾患ゲノム解析のより一層の大規模化、多国籍化、集約化が加速している。

遺伝子型インピュテーション (Genotype imputation) の適用範囲が、SNPなどの一般的な遺伝子多型に加えて、ゲノム配列構造が複雑で従来は適用範囲外だった遺伝子多型に対しても広がっている。ファーマコゲノミクスや免疫疾患の個別化医療に重要なHLA遺伝子についてもHLA imputation法として実装され、多数のバイオマーカーHLA遺伝子型が報告されている。

・"N-of-1" study

希少疾患治療に関して、1例において初診から1年以内でその1例のためだけにデザインされたカスタムア

ンチセンス核酸医薬の治験がスタートした。このような究極のテーラーメイド治療も報告され、希少であることと自体の創薬への障害は徐々に小さくなりつつある²³⁾。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

・全ゲノム解析等実行計画

我が国では、一人ひとりの治療精度を格段に向上させ、治療法のない患者に新たな治療を提供するといったがんや難病患者のより良い医療の推進のため、全ゲノム解析等実行計画が2019年に策定された。本計画を進めるにあたり、まず先行解析で日本人のゲノム変異の特性を明らかにし、本格解析の方針決定と体制整備を進める予定である。具体的には、最大3年程度を目途に、がんにおいては主要なバイオバンクの検体を中心に、5年生存率が低い難治性のがんや稀な遺伝子変化が原因となることが多い希少がん、遺伝性のがん（小児がんを含む）について最大約6.4万症例（約13万ゲノム）を解析予定である。また、難病についても、単一遺伝子性疾患（筋ジストロフィー等）、多因子疾患（パーキンソン病等）、診断困難な疾患について、成果が期待できる疾患を中心に、最大約2.8万症例（約3.6万ゲノム）を解析予定である。この後に、先行解析の結果や国内外の研究動向等を踏まえて、本格解析の内容が検討される予定である。

・諸外国のプロジェクト

2013年以降、国際的に少なくとも14カ国以上でそれぞれの国の政府が主導する形で、全体で40億ドル以上のゲノム医療への研究費の投資が始まっている²⁴⁾。

英国ではNational Health Service (NHS) が唯一の国民健康管理システムである。Genomics Englandが2013年に設立され415万米ドルを政府が出資し10万ゲノムの解読を進めたが、これには100を超える希少疾患と7つの一般的ながんとその家族構成員が含まれ、希少疾患の多くはトリオベースで解析された²⁵⁾。Genomics Englandは、診断的全ゲノムシーケンスサービスを中央に据え、Wellcome TrustとIllumina社とのパートナーシップを結んだ13のNHSゲノムシーケンスセンター、標準化されたバイオインフォマティクスと解析パイプライン、バイオレポジトリ、データセンターから成る。ゲノムデータはカルテ情報とリンクし、研究者と企業はNHSデジタルを通じGenomics England Clinical Interpretation Partnershipを締結すれば解析が可能である。英国政府は2019年以降の5年間に500万ゲノムを解読すると発表している²⁴⁾。さらにDeciphering Developmental Disorders (DDD) 研究も重要である。2011年より開始されたDDD研究は英国とアイルランドの24の地域のgenetic servicesが、慈善ファンド（Health Innovation Challenge Fund）とUK Department of Health、サンガーセンター、NHS National Institute for Health Researchの出資を受け、これまでに英国の13,500家系の発達障害を解析し4,500例の原因を解明している²⁶⁾。

フランスは政府が出資する国民健康保険を有する。2015年に仏首相から委託されAviesan (National Alliance for Life Science and Health) により2016年に開始された Genomic Medicine France 2025は、ゲノム医療をヘルスケアに統合し、イノベーションと経済を推進する国立のゲノム医療企業を確立することを目的とし、前半5年間で政府は8.22億USドルを出資し、企業から2.82億USドルを調達することを見込んでい。シーケンスは12箇所の超ハイスループットサービスによって行われ、国立データ解析ファシリティーでデータを解釈し格納、他の国家及び国際データベースと協働する。CReFlix (a reference center for innovation, assessment, and transfer) が主導し、希少疾患・ガン・ありふれた病気（糖尿病）と集団コホート研究をすすめて、1万人を初期パイロットプロジェクトにリクルートし、2020年までに年間23.5万ゲノ

ムシーケンスする予定で、希少疾患2万症例（その家族を含めると6万例）、転移性または治療抵抗性ガン5万症例（あるいは17万5千ゲノム）を含む^{24), 27)}。

デンマークでは、2012年よりGenome Denmarkが始まり、ガンと病原体、さらにデンマーク人参照ゲノムを作成する目的で、1,350万USドルを政府が出資している²⁴⁾。

エストニアは、2000年より52,000人のゲノムワイド関連解析、全ゲノム・エクソームシーケンスを行い臨床情報と連動させている。2017年には590万USドルが政府より出資され、さらに10万人のコホートが追加されている²⁴⁾。

フィンランドは2015～2020年にかけて政府が5,900万USドルを出資しフィンランドの国立参照データベースとITインフラを作成しゲノムデータ、メタデータと電子カルテを統合する。

オランダは、2016-2025年にRadicon-NLで希少疾患において高速全ゲノムシーケンス等の新技術の有用性を小さなコホートで研究する。さらに2015年からHealth-Research Infrastructureにおいてゲノムと他の健康情報を統合するインフラ整備を進める²⁴⁾。

スイスは2017-2020年にデータに関してSwiss personalized health networkにおいて連邦をまたいで統合するインフラ整備に6,900万USドル出資する²⁴⁾。トルコは2017-2023年にトルコゲノムプロジェクトで、10万人のシーケンスを予定している²⁴⁾。

オーストラリアは、2014年にAustralian Genomicsを開始した。78の組織から構成され、診断ラボラトリー、臨床遺伝学サービス、研究教育機関を含む^{24), 28)}。2015年には1900万USドルを国立健康医学研究評議会から支出され、ゲノミクスをヘルスケアに実装する価値と現実的な戦略を示し、7680万USドルが州基盤の財政から当てられる。Australian Genomicsは以下4つの研究プログラムから構成される。1. 全国的な診断・研究ネットワーク、2. 全国的なデータ連合と解析、3. 評価、方策と倫理、4. 従事者と教育、である。40以上の希少疾患とガンのフラッグシッププロジェクトが30の臨床サイトで走っている。オーストラリア連邦政府は2019年より10年以上にわたり3億7,200万USドルを拠出することを発表した。さらに生殖キャリアスクリーニングによる人口計画と心血管疾患のフラッグシッププログラムに追加で1,840万USドルを出資する。

米国は、私的かつ公的な混合ヘルスケアシステムを有し、NHGRI（国立ヒトゲノム研究所）は2011年よりゲノム医学に出資し、数多くのランダムマークプロジェクトが行われてきた。例えば、ゲノムシーケンスの価値を健全だが急変した新生児群、複雑な未診断疾患、プライマリーケアや心臓疾患クリニック等である。Precision Medicine Initiative All of Us Research Program（精密医療イニシアチブAll of Us研究プログラム）は、議会決定政府歳出予算として2016～2017年にかけて5億USドルの拠出が成され、2019年にはさらに14.55億USドルの追加予算が決定した。All of Usでは100万人の様々な種類のボランティアが関わることになる^{24), 29)}。更に米国においてはプライベートセクターのゲノム医療が進んでいる。保険会社であるGeisinger社のMyCodeプロジェクトは製薬企業のRegeneron Pharmaceuticals社とのパートナーシップを謳って開始され、保険加入者10万に対して全エクソーム解析を行い、新薬の発見と臨床のケアに役立てることとしていたが、現在は対象を全保険加入者に拡大している³⁰⁾。Foundation Medicine社は精密がん医療のドメインにおいて様々なゲノムスペースのテストを提供するとともに国立ガン研究所（National Cancer Institute）のガン公的データベース等にも貢献する。23andMe社やAncestry社などのDTC（direct-to-consumer）テストを行う企業も健康に関する重要な情報を対象としているが、国民と臨床医の反応は様々である²⁴⁾。

中東では、カタールでカタールゲノムと称して、2015年より6,000例の詳しい臨床情報と全ゲノムシーケンスデータを産出し研究者に提供することを開始している²⁴⁾。

サウジアラビアでは2013年よりサウジヒトゲノムプログラムとして10万人のシーケンスと7つのシーケンスラボによる国家ネットワークを創出し、Saudiにおけるコントロールバリエーションと劣性と頻度の高い疾患のバリエーションのカタログを作成する。政府出資は8,000万USドルである²⁴⁾。

ブラジルでは2015～2025年に精密医療ブラジルイニシアチブが走っており、5つの研究開発センターがシーケンスとバイオインフォマティクスの国家基盤を開発中である²⁴⁾。

中国では2017-2020年に10万ゲノムプロジェクトが始まった。このプロジェクトには1,320万USドルが出資され、I期に1万ゲノム、II期に5万ゲノム、III期に10万ゲノムまで拡大、この間段階的にゲノムデータと臨床データを統合することが予定されている³¹⁾。

国際共同研究の枠組みとして、Global Genomic Medicine Collaborative (G2MC)、Southeast Asian Pharmacogenomics Research Network、Human Heredity and Health in Africa等がある。G2MCは、2016年に非営利組織として米国に設立され、1. 政府等の組織がゲノム医療を施行する際に必要とする専門的知識を提供する窓口を提供すること、2. 世界のどこの参加者に対しても十分に経験値を有するプラットフォームを提供すること、3. リソースの乏しい国にもゲノム医療の展開が可能ないように（先進国との）ギャップを埋めることを目的としている³²⁾。また国際間データシェアリングを進めるための仕組みとして、2013年よりGlobal Alliance for Genomics & Health (GA4GH) が活動を開始し、2018年にGA4GH connectが開始され国際間データシェアリングが加速している^{24), 33)}。

希少疾患の解決を目指した国際コンソーシアムとして、International Rare Diseases Research Consortium (IRDRC) がある。これは2011年に米国に創設され、当初2020年までに200の治療とほとんどの希少疾患に診断を届けることを目的としたが、既に2017年に200の治療については達成された。これを受けて新たに2017～2027年にかけて次の3つのゴールが設定された。1. 全ての症例で1年以内に診断できること、2. 1000の新規治療が承認されること、3. 希少疾患の症例にインパクトのある診断と治療の新たな方法論の開発、である³⁴⁾。日本からはAMEDが正式参加している。

・ Genome Aggregation Database (gnomAD)

様々な民族背景を有するヒト集団における12万5千例超のエクソームデータや1万5千超の全ゲノムデータを統合したGenome Aggregation Database (gnomAD) が2020年5月に正式に発表された。このデータベースは、全エクソーム解析や全ゲノム解析で同定された変異情報の評価に極めて有用な情報を提供する³⁵⁾。これはビッグデータ解析の恩恵を明示する良いモデルである。

・ International Cancer Genome Consortium (ICGC)

米欧亜の主要国が参加して2008年に発足したゲノム学および情報学の専門家からなる世界最大のがんゲノム研究共同体である³⁶⁾。最初の25Kプロジェクトでは、様々ながん腫からなる25,000検体の未治療がん検体の解析を行った。2013年から始まったPan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) プロジェクトでは、38種類のがん、2,658症例の全ゲノム解読データの統合解析が行われ、非コード領域のドライバー異常、変異や構造異常にみられる特徴的なパターンの解明など、ヒトがんゲノムの多様な全体像が明らかとなった[20]。さらに、がんゲノム学の臨床的重要性を鑑みて、2015年にICGCmed白書を発表し、現在は、臨床における新規治療の発見を加速させるためのマルチオミクスデータ基盤の構築を目指したAccelerating Research in Genomic Oncology (ARGO) プロジェクトが進んでいる。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域 健康・医療

・希少難治性疾患に関する全ゲノム医療の推進等に資する研究分野

2020～2022年度にAMEDの委託事業としてG-1. 全エクソームシーケンス解析でも未解決の疾患に対する新技術による診断法の開発、G-2. 有効な治療法がない希少難治性疾患を対象とした新世代解析技術による病態解明と治療シース探索につながる研究、G-3. 難病克服のための成人発症型難病のDeep-Phenotypingの統合解析を通じた開発研究という課題の下、ロングリードシーケンス等を含む新技術やオミックス解析、Deep-Phenotypingを用いた多面的アプローチの研究が開始している³⁷⁾。本研究事業は、2011年に厚労科研費難治性疾患克服事業として開始された。次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発研究で始まった。次世代シーケンス解析拠点研究第一期(2011～2013年度)、第二期(2014～2016年度、2015年からは所轄がAMEDに移行)、さらに第三期(2017～2019年度)のオミックス解析拠点を経て、現在の第四期(2020～2022年度)へと繋がり、本邦の希少難病解明を牽引する重要な研究事業となっている。

・未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases(IRUD))

臨床的な所見を有しながら通常の医療の中で診断に至ることが困難な患者(未診断疾患患者)は、多数の医療機関で診断がつかず、原因もわからず、治療方法も見つからないまま、様々な症状に悩まれている。未診断症例を対象にしたAMEDの基幹プロジェクトとして2015年より開始され、第1期(2015～2017年度)を経て、現在第11期(2018～2020年度)が進行中である³⁸⁾。本研究は、主としてIRUD拠点病院とIRUD解析センターで構成され、未診断疾患症例に対して主として全エクソーム解析を行って遺伝的原因を解明している。この過程で原因だと想定されるもこれまで変異の報告のない遺伝子の異常が1例のみで認められる状態(いわゆるN-of-1問題)を解決するため、IRUD beyond研究の一つと位置づけられたJapanese Rare Disease Models & Mechanisms Network(J-RDMM)も2017年度より開始された。J-RDMMでは基礎的モデル生物を用いて、同定された遺伝子あるいは遺伝子異常についてモデル生物を作出し遺伝子異常の影響を解析し、その生物学的意義を明らかにすることを目的としている。第一期(2017～2019年度)を経て、現在第二期(2020年度)がスタートしている³⁹⁾。

(5) 科学技術的課題

・固形がん以外のがん腫に対するゲノム医療(小児がん、原発不明がん、血液がん)

ゲノム医療の進展が最も顕著であるのはがん領域であるが、現在のがんゲノム医療の対象は固形がんにとどまっている。それ以外の領域(小児がん、原発不明がん、血液がん等)においても疾患ゲノム研究では同等の成果が得られており、海外ではゲノム医療への展開も図られている。そのため、今後、ゲノム医療の進展が最も期待される領域であると考えられる。2016年に成立した改正がん対策基本法においても、希少がんや小児がんに関する研究と対策の推進が盛り込まれていることを考慮しても、今後の制度的対応や環境整備においても積極的な配慮が必要な領域であると考えられる。2020年の先駆け審査指定制度に血液がんを対象とした遺伝子解析パネルが選定されており、今後の開発が期待される。

・Cancer immunogenomics

がんは、自己の細胞に様々な種類の遺伝子異常が生じることによって発生したものであるが、宿主の免疫機構により認識されて、排除されていると考えられている(がんの免疫監視機構説)⁴⁰⁾。この仕組みは、遺伝子変異によりアミノ酸配列が変化した結果として生じる新規抗体(ネオアンチゲン)が「非自己」としてT細胞

胞から認識されるためである⁴¹⁾。このネオアンチゲンに関する研究も、新規のシーケンス技術や高度なバイオインフォマティクス解析、HLA結合予測法などの開発により大きく発展してきた。これらの結果得られる情報は、腫瘍のネオアンチゲンのみならず、浸潤免疫細胞やB/T細胞レパトアの解析に有用であるのみならず、ネオアンチゲンを標的とした新規免疫療法のデザインなどに繋がると考えられる⁴²⁾。

・体細胞モザイク変異による希少疾患

希少疾患においても受精卵形成時に異常がなく、その後の体細胞分裂で生じた変異（体細胞モザイク変異）による疾患が存在する。がんと異なり通常原因は1遺伝子の異常に集約する。体細胞変異で生じる希少疾患は、変異の生じたタイミングや部位によって症状は多彩である。受精卵形成後、体細胞分裂の開始から早いタイミングで生じるほど変異アリルは多臓器にわたりかつ高頻度となり、逆に遅いタイミングほど局所的かつ変異アリル頻度は低い。疾患によっては変異アリル頻度が数%程度のこともあり、通常の希少疾患の全エクソーム解析や全ゲノム解析の読み取り深度（全エクソーム30～100x、全ゲノム30x）では見逃しやすい。体細胞変異が疑われる場合は、全エクソーム・ゲノム解析においては読み取り深度を向上させる、あるいは特定の遺伝子の体細胞変異が疑われる場合は分子バーコード技術等を用いて、シーケンスエラーと真の体細胞変異との区別をつけることが重要で、いずれにせよ手間とコストがかかる。

・深層学習・機械学習（人工知能）

畳み込みニューラルネットワークなどの深層学習手法の出現により、人工知能が音声・画像・自然言語を対象とする問題に対し、他の手法を圧倒するような高い性能を示すようになり、時代の最先端の技術として社会に浸透しつつある。ゲノム医療においても、深層学習・機械学習がゲノム検査の結果に基づいて患者の症状や特性に合わせた治療法に関わる論文を探索し、診断や治療法選択に関わる医師の判断を支援できる可能性が示唆されている。また、疾患ゲノム研究においても深層学習・機械学習を応用したバイオインフォマティクス手法の開発・利用が進んでおり^{43), 44)}、大きな可能性を秘めた技術であると考えられる。

・Genotype-Matched Treatmentを的確に判断するCKDBの整備

解析されたゲノムプロファイルからの的確に有効性が期待される薬剤を選定するためには、リアルワールドデータによるがんゲノムデータベースが必要である。我が国では、C-CATの整備が始まったが、明確なドライバー遺伝子と治療薬剤の有効性が証明され保険収載されている一部の薬剤を除いて、がん細胞の分子標的薬・化学療法薬への感受性データとゲノム情報を関連付けるデータベース（CKDB: Cancer Knowledge Data Base）は存在しない。これらのデータが日本全体、さらに国際的に蓄積されれば、多くのタイプの腫瘍の実態解明に役立つ貴重なDBとなり得る。

・個々の患者の薬効を的確に判断するPhase 0 Drug screening system 開発

優れたCKDBおよびAIシステムによって効果が期待できる薬剤情報が得られれば、その薬剤が本当に有効かどうか、投薬前に有効性を判定するDrug screening systemの開発が求められる。その一つの方法として期待されているのが、オルガノイドを用いたPhase 0 systemである。がん患者の摘出検体から得られた癌細胞を処理して3次元培養することで、がん細胞の固有の性格を維持したまま培養・増殖させるオルガノイド培養法が徐々に確立しつつある。複数薬剤の効果を判定するのに十分な細胞量を確保できれば、事前を取得した遺伝子プロファイルから有効性が期待できる候補薬剤を選定し、約2週間でオルガノイド培養、その後の2

週間で薬効判定を行うことで、術後薬物療法から有効性が証明された薬剤を投与することが可能となる。Phase 0としてEx vivoシステムによって証明された薬剤使用の可否を問うことになるため、薬剤承認・投薬プロセスのパラダイムシフトとなる。Gene profileに基づき、Ex vivo systemを用いて治療法の有効性を検証するPhase 0 systemは、がん以外の疾患においても開発が進められており、次世代の医療システムにおいては必須のものとなるであろう。

・マルチオミクス解析

今後、発現情報解析、メタボローム解析等の多階層に亘る複合的解析による、より精度の高いバイオマーカー群の同定から予測アルゴリズムの開発へとフェーズが移行すると考えられる。そこでは同一患者からのデータ、例えば、同一患者からゲノムDNA、血清、病理試料の3種類を取得し、臨床情報と合わせて統合的な解析を行うことが必要となる。各種オミクス解析の要素技術は確立しており、それらを臨床検査として実施するためには、検体採取・処理・保管を適切に行うことが肝要である。保管された検体で必要に応じてのオミクス解析が実施できるように、先進医療実施医療機関においては診療施設併設型バイオバンク（クリニカルバイオバンク）の整備が必要となる。

(6) その他の課題

・希少疾患の遺伝子診断

本邦の2020年度の指定難病診断に必要な保険適応の遺伝子検査として、既に認定されていた72疾患に新たに53疾患が追加された。希少疾患の数は分子異常が明らかなものに限定しても6,700以上存在するため⁴⁵⁾、数多くの希少疾患の検査は保険適応外となる。2019年にがんゲノム医療で保険適応のがん遺伝子パネル検査がスタートしたが、希少疾患はそれぞれ個別の疾患としては希少であり、検査のコストもがん遺伝子パネル検査に比較すると低価格（1/10以下）に設定されているため、商業ベースでの成立が難しい。現在、公益財団法人かずさDNA研究所が、保険適応・非適応の受託遺伝子検査を行い遺伝子検査のインフラに寄与している。しかし持続性の観点で価格面も含め商業ベースでの受託遺伝子検査が可能な環境整備が強く望まれる。

・データシェアリングとバイオバンク

得られた大規模ゲノムデータを効果的に活用するためには、多くのゲノム研究者、特に遺伝統計学やバイオインフォマクス分野の研究者が、これらのデータにアクセスできる環境の確保が重要である。ゲノムデータの効率的なシェア・再分配システムの構築が必要であるが、我が国においては十分でないと考えられる。

2019年よりAMEDが主導する形で国内の3大バイオバンク（バイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク計画、ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク）および診療期間併設型バイオバンク（京都大学・東京医科歯科大学・筑波大学・岡山大学）で保有する試料・情報を一括して検索可能なバイオバンク横断検索システムの運用が始まっている。総計30万人分に相当する約65万検体の試料や約20万件のゲノム情報等の解析情報の有無を公開し検索可能にしている⁴⁶⁾。

・Ethical, Legal, and Social Implications : ELSI

ゲノム情報は機微性の高い情報であるため、個人情報保護の観点から、その取扱いには慎重さが求められる。また、遺伝情報という性質上、心理的な影響も大きい。そのため、一般診療の枠を超えた倫理的、法的、社

会的側面を考慮する必要がある。また、遺伝カウンセリングの整備や人材育成も重要である。

・ドラッグラグ

ゲノム医療により患者が受ける最大の恩恵は、遺伝子検査により治療標的が同定され、それに即した分子標的薬等の治療が受けられることである。ゲノム医療の効果を最大化するためには、ドラッグラグの解消および早期臨床試験の促進は必須の課題である。数年に渡り、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が開発ラグおよび審査ラグを合わせたドラッグラグの短縮、および、未承認薬・適応外薬解消に向けて取り組んでおり、更なる改善が期待される。

・バイオインフォマティクス

疾患ゲノム研究およびその応用であるゲノム医療においてバイオインフォマティクスが重要な役割を果たすことは明らかであり、データ駆動型研究へのシフトが必要であることは十分に認識されている。しかし、データが大量かつ多様であるため、それらのデータの整備や解析は十分に行われておらず、活用されていない。この問題の最大の原因は、研究データの整備や解析に携わる、情報科学と医学生物学の両者に精通したバイオインフォマティクス分野の人材不足にある。科学技術イノベーション総合戦略や健康・医療戦略においてもバイオインフォマティクス人材の育成は重点的課題として挙げられているが、未だ不十分である。本邦におけるゲノム医療の広がりを見ても、バイオインフォマティクス人材の育成は喫緊の課題であり、更なる対策が期待される。

・検査の品質・精度管理

「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令（平成30年厚生労働省令第93号）が平成30年（2018年）12月1日から施行された。具体的には、検体検査の新たな2次分類として「遺伝子関連検査・染色体検査」が設けられ、医療機関にも適用されることとなった。「遺伝子関連業務の経験を持つ医師・臨床検査技師等を遺伝子関連検査等の責任者（検体検査の精度確保責任者との兼任可。ただし、専門性・経験を勘案して他の職種の者が責任者になることを妨げない）として配置する」や、内部精度管理の実施、適切な研修の実施義務として、「外部精度管理調査の受検に係る努力義務、その他、検査施設の第三者認定を取得（ISO 15189）の勧奨」などが挙げられた。こうした施設基準をクリアすることで、いわゆるLDT（Laboratory Developmental Test）の実施が可能になると解釈できるが、その点については明確な言及はない。特に、NGSをはじめとする高精度な技術を用いたゲノム検査の実施においては、その検査工程の複雑さに基づく精度の確保、検査室調整試薬での検査または検査室で独自開発の検査（LDT）の精度の確保など、従来にない課題がある。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 欧米のように大規模ゲノムプロジェクトからの十分な成果が得られていない。最近GEM Japanなどのプロジェクトが開始された。 ・ がんゲノム解析研究においては、特に日本に多い腫瘍（胃がん、肝臓がん、成人T細胞白血病リンパ腫など）において、顕著な成果が認められる。 ・ 難病のオミクス解析・全ゲノム解析拠点研究が進行中で、リピート病で世界をリードする成果を上げている。 ・ 全ゲノム解析等実行計画などの大規模なプロジェクトが着手された。 ・ バイオインフォマティクス人材が乏しく、データシェアリングも十分でない。 ・ NGSや関連分野における基幹技術の開発は、米国に遅れている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「NCC オンコパネル」などの国産の遺伝子解析パネルの開発が進んでいる。さらに、2019年に遺伝子解析パネルが保険承認され、ゲノム医療が開始されている。しかし、ゲノム検査を行っても、使用できる分子標的薬が米国よりもはるかに少ない。 ・ 遺伝子診断システムは十分でない。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ NIHを中心にTCGA、All of Us Research Programなど多数の大規模プロジェクトが進行し、世界をリードする成果が報告されている。 ・ 全ゲノム解析、全エクソーム解析、マルチオミクス解析、シングルセル解析などの技術や、クラウドコンピューティング・人工知能などを含めた情報解析技術などほとんどの新規技術について、最先端の開発が行われている。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 米国で開発されたNGSを用いた遺伝子解析パネル検査が3種類FDA承認されているほか、多数の遺伝子検査がLDTとして実施され、医療として成立している。 ・ NCI-MATCH試験等のバスケット試験、N-of-1試験が行われるなど、新規薬剤の積極的な早期導入が図られている。
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 100,000 Genomes プロジェクトやTRACERx プロジェクトなど有望な大規模ゲノムプロジェクトを進行・達成させており、ICGCなどの国際コンソーシアムでも主要な役割を果たしている。 ・ 英国のDDD (Deciphering Developmental Disorders) 研究は発達障害におけるリーディングプロジェクトである。 ・ フランス、デンマーク、エストニア、フィンランド、スイス等もそれぞれ独自に国家レベルのシーケンスを進め、小国においても積極的取り組みが認められる。 ・ Sanger研究所を中心に、最先端のバイオインフォマティクス技術を有している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ Genomics Englandは企業との連携による応用開発研究も盛んである。 ・ 米国と比較して十分ではないが、英国や仏国では、国家主導でゲノム医療が推進されている。エストニアでは比較的早い時期からゲノム医療に取り組むなど、国ごとの対応にはばらつきがある。
中国	基礎研究	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患ゲノム研究では、ゲノムデータの質や解析手法への懸念が存在していたが、豊富な研究資金を背景とした多数サンプルの解析が実施されるようになり、懸念が払拭されつつある。China Precision Medicine Initiativeでは、数十億ドル以上の研究費が投じられる予定であり、米国を超える世界最大のプロジェクトが進行している。 ・ BGI社やiCarbonX社など世界有数のゲノム解析施設・企業が設立されており、DNBSEQなどの独自に次々世代シーケンサーの開発にも取り組んでいる。

	応用研究・開発	△	↗	・ 米国と比較して十分ではないが、国家主導でゲノム医療が推進されている。医療器具としてBGI社製シーケンサーを承認し、臨床ゲノム検査を進めるなど、独自の路線で進んでおり、評価は難しい。
韓国	基礎研究	×	→	・ Korean Genome Project (1K genome) の成果が2020年に発表された。その他の基礎的研究では目立った研究が少ない。
	応用研究・開発	△	→	・ Cancer Diagnosis & Treatment Enterprise (K-Master) や Precision-Hospital Information System Enterprise (P-HIS) などのプロジェクトにより、国家主導でゲノム医療が推進されており、一部では日本より先行しているが、十分とは言えない。 ・ MacroGen Korea社が様々なゲノム研究・応用開発に関与している。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療研究推進ワーキンググループ ゲノム医療研究推進ワーキンググループ報告書(平成28年2月)(<https://www.amed.go.jp/content/000004856.pdf>) (2021年2月1日アクセス)
- 2) 厚生労働省 がん対策推進基本計画(第3期)(平成30年3月)(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000196975.pdf>) (2021年2月1日アクセス)
- 3) Collins, F.S. and H. Varmus, "A new initiative on precision medicine", *N Engl J Med* 372, no. 9 (2015) : 793-5. DOI : 10.1056/NEJMp1500523.
- 4) Cancer Genome Atlas Research, N., et al., "The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project", *Nat Genet.* 45, no. 10 (2013) : 1113-20.
- 5) Hutter, C. and J.C. Zenklusen, "The Cancer Genome Atlas : Creating Lasting Value beyond Its Data", *Cell* 173, no. 2 (2018) : 283-285. DOI : 10.1016/j.cell.2018.03.042.
- 6) Ma, X., et al., "Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours", *Nature*, 555, no. 7696 (2018) : 371-376. DOI : 10.1038/nature25795.
- 7) Grossman, R.L., et al., "Toward a Shared Vision for Cancer Genomic Data", *N Engl J Med* 375, no. 12 (2016) : 1109-12. DOI : 10.1056/NEJMp1607591.
- 8) Consortium, A.P.G., "AACR Project GENIE : Powering Precision Medicine through an International Consortium", *Cancer Discov.* 7, no. 8 (2017) : 818-831. DOI : 10.1158/2159-8290.CD-17-0151.
- 9) Saito, Y., et al., "Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes", *Nature*, 582 no. 7810 (2020) : 95-99. DOI : 10.1038/s41586-020-2175-2.

- 10) Kataoka, K., et al., “Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma”, *Nat Genet.* 47, no. 11 (2015) : 1304-15. DOI : 10.1038/ng.3415.
- 11) Nakamura, H., et al., “Genomic spectra of biliary tract cancer”, *Nat Genet* 47, no. 9 (2015) : 1003-10. DOI : 10.1038/ng.3375.
- 12) Fujimoto, A., et al., “Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer”, *Nat Genet* 48, no. 5 (2016) : 500-9. DOI : 10.1038/ng0616-700a.
- 13) Kataoka, K., et al., “Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers”, *Nature* 534 no. 7607 (2016) : 402-6. DOI : 10.1038/nature18294.
- 14) Clark MM, et al., “Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases”, *NPJ Genom Med.* 3 (2018) : 16. DOI : 10.1038/s41525-018-0053-8.
- 15) Redig, A.J. and P.A. Janne, “Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine”, *J Clin Oncol* 33, no. 9 (2015) : 975-7. DOI : 10.1200/JCO.2014.59.8433.
- 16) Tanabe, Y., et al., “Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors : guiding entry into phase I clinical trials”, *Mol Cancer*, 15, no. 1 (2016) : 73. DOI : 10.1186/s12943-016-0553-z.
- 17) Kou, T., et al., “Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors”, *Cancer Sci*, 108, no. 7 (2017) : 1440-1446. DOI : 10.1111/cas.13265.
- 18) がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会, *がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会*. 2017.
- 19) van Dijk, E.L., et al., “The Third Revolution in Sequencing Technology”, *Trends Genet*, 34, no. 9 (2018) : 666-681.
- 20) Midha MK, Wu M, and Chiu KP, “Long-read sequencing in deciphering human genetics to a greater depth”, *Hum Genet.* 138, no. 11-12 (2019) : 1201-1215. DOI : 10.1007/s00439-019-02064-y.
- 21) Wenger AM, et al., “Hunkapiller MW. Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome”, *Nat Biotechnol.* 37, no. 10 (2019) : 1155-1162. DOI : 10.1038/s41587-019-0217-9.
- 22) Crowley, E., et al., “Liquid biopsy : monitoring cancer-genetics in the blood”, *Nat Rev Clin Oncol* 10, no. 8 (2013) : 472-84. DOI : 10.1038/nrclinonc.
- 23) Kim J, et al., “Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease”, *N Engl J Med.* 381, no. 17 (2019) : 1644-1652. DOI : 10.1056/NEJMoa1813279.
- 24) Stark Z, et al., “Integrating Genomics into Healthcare : A Global Responsibility”, *Am J Hum Genet.* 104, no. 1 (2019) : 13-20. DOI : 10.1016/j.ajhg.2018.11.014. PMID : 30609404.
- 25) Genomics England Website (<https://www.genomicsengland.co.uk>) (2021年2月5日アクセス).
DDD study (<https://www.ddduk.org>) (2021年2月5日アクセス) .
- 26) Genomic Medicine France 2025 (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf) (2021年2月5日アクセス) .

- 28) Stark Z, et al., “Australian Genomics : A Federated Model for Integrating Genomics into Healthcare. *Am J Hum Genet.*”, 105, no. 1 (2019) : 7-14. DOI : 10.1016/j.ajhg.2019.06.003.
- 29) All of Us Research Program Overview (<https://allofus.nih.gov/about/all-us-research-program-overview>) (2021年2月5日アクセス) .
- 30) MyCode Community Health Initiative (<https://www.geisinger.org/precision-health/mycode>) (2021年2月5日アクセス) .
- 31) 10 countries in 100k genome club (<https://www.clinicalomics.com/topics/translational-research/biomarkers-topic/biobanking/10-countries-in-100k-genome-club/>)
- 32) Ginsburg GS, “ A Global Collaborative to Advance Genomic Medicine”, *Am J Hum Genet.* 104, no. 3 (2019) : 407–409. DOI : 10.1016/j.ajhg.2019.02.010.
- 33) Enabling responsible genomic data sharing for the benefit of human health (<https://www.ga4gh.org>)
- 34) IRDiRC about (<https://irdirc.org/about-us/>) (2021年2月5日アクセス) .
- 35) Editorial, “A milestone in human genetics highlights diversity gaps”, *Nature* 581, no. 7809 (2020) : 356. DOI : 10.1038/d41586-020-01551-x.
- 36) International Cancer Genome, C. et al., “International network of cancer genome projects”, *Nature* 464, no. 7291 (2010) : 993-8. DOI : 10.1038/nature08987.
- 37) 令和2年度「難治性疾患実用化研究事業」(1次公募)の採択課題について (https://www.amed.go.jp/koubo/01/05/0105C_00029.html) (2021年2月5日アクセス) .
- 38) 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) (<https://www.amed.go.jp/program/IRUD/>) (2021年2月5日アクセス) .
- 39) About J-RDMM (<https://j-rdmm.org>) (2021年2月5日アクセス) .
- 40) Schreiber, R.D., L.J. Old, and M.J. Smyth, “Cancer immunoediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion”, *Science* 331, no. 6024 (2011) : 1565-70. DOI : 10.1126/science.1203486.
- 41) Schumacher, T.N. and R.D. Schreiber, “Neoantigens in cancer immunotherapy”, *Science*, 348, no. 6230 (2015) : 69-74. DOI : 10.1126/science.aaa4971.
- 42) Liu, X.S. and E.R. Mardis, “Applications of Immunogenomics to Cancer”, *Cell*, 168, no. 4 (2017) : 600-612. DOI : 10.1016/j.cell.2017.01.014.
- 43) Sundaram, L. et al., “Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks”, *Nat Genet* 50, no. 8 (2018) . DOI : 10.1038/s41588-018-0167-z.
- 44) Zhou, J. et al., “Deep learning sequence-based ab initio prediction of variant effects on expression and disease risk”, *Nature Genetics* 50 (2018) : 1171–1179, <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0160-6> (2021年2月5日アクセス) .
- 45) OMIM Gene Map Statistics, OMIM Morbid Map Scorecard (updated July 30th, 2020) (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>) (2021年2月5日アクセス) .
- 46) AMED プレスリリース：バイオバンク横断検索システムの運用開始—国内のバイオバンク7機関で保有する65万検体の試料・20万件の情報が一括で検索可能に— (https://www.amed.go.jp/news/release_20191028-01.html) (2021年2月5日アクセス) .

2.1