


平成21年度一般公開

# 個の医療の実現に向けた 遺伝子診断の重要性

遺伝子細胞医薬部 第3室

室長 鈴木孝昌

 [comments on this story](#)

Published online 9 July 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.658

**News**

## Francis Collins named as NIH chief

**Obama nominates prominent geneticist as agency director.**

*Meredith Wadman*

President Barack Obama on 8 July nominated physician and geneticist Francis Collins as the next director of the National Institutes of Health (NIH).

Collins, 59, steered the public effort to sequence the human genome, racing the privately-funded team spearheaded by J. Craig Venter to a history-making tie in 2000, when both teams were lauded at the White House for completion of a 'rough draft' of the genome. For 15 years, until last year, he oversaw the NIH's genomics efforts, directing the National Center for Human Genome Research Bethesda, Maryland, which in 1997 became the National Genome Research Institute (NHGRI).

"He's a superb choice for an NIH director. He brings scientific depth, medical breadth and an ability to



Francis Collins.

most recent

commented

- [Editor retracts sperm-creation paper](#)  
30 July 2009
- [Malaria becoming more drug resistant](#)  
29 July 2009
- [Deforestation emissions on the rise](#)  
29 July 2009
- [Israel's space industry facing staff cuts](#)  
29 July 2009
- [Jellyfish help mix the world's oceans](#)  
29 July 2009

Related stories

- [Human genetics: One gene, twenty years](#)  
08 July 2009
- [US stem-cell research expands](#)  
07 July 2009

### Stories by subject


- [Genetics](#)
- [Health and medicine](#)
- [Policy](#)
- [Lab life](#)


### Stories by keywords


- [Human Genome Project](#)
- [Francis Collins](#)
- [National Institutes of Health](#)


### This article elsewhere


 [Blogs linking to this article](#)


 [Add to Connotea](#)

 [Add to Digg](#)

 [Add to Furl](#)

 [Add to Newsvine](#)

 [Add to Del.icio.us](#)

 [Add to Twitter](#)

2009-07-10 10:12:27

有料

## Obama大統領、次期NIH所長にF. Collins氏を指名、ヒトゲノム計画のエンジンが米国医学研究をけん引へ



米Obama大統領が、2009年7月8日に、米国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)のFrancis Collins前所長を、次期の米国立衛生研究所(NIH)の所長に指名した。従来はがん研究者などが務めていた地位を、ゲノム研究者が占め、米国の新しい医学研究を先導することになった。Obama大統領とCollins前所長に共通のビジョンは言うまでもなく、個の医療の実現である。

Copyright(c) Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved





よくわかる！技術解説トップ

ホーム サイトマップ 用語解説

ナノテク・材料

電子・情報

バイオ・医療

機械システム

環境

新エネ・省エネ

HOME > よくわかる！技術解説 > バイオテクノロジー・医療技術分野 > 表示中のページ

このページをプリント

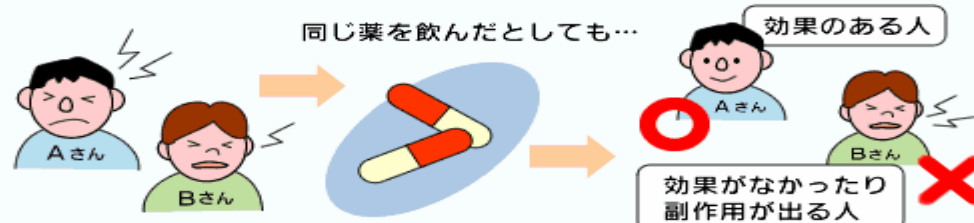


バイオテクノロジー・医療技術分野 バイオテクノロジー 関連プロジェクト

## DNAが握るあなただけの医療

### 現在の医療とテーラーメイド医療

#### 現在

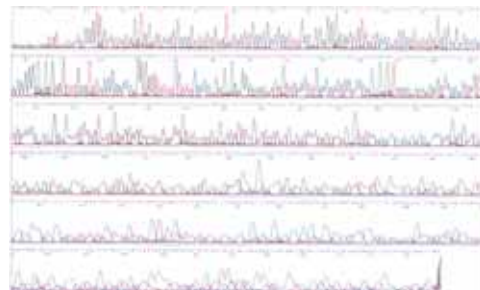


#### テーラーメイド医療

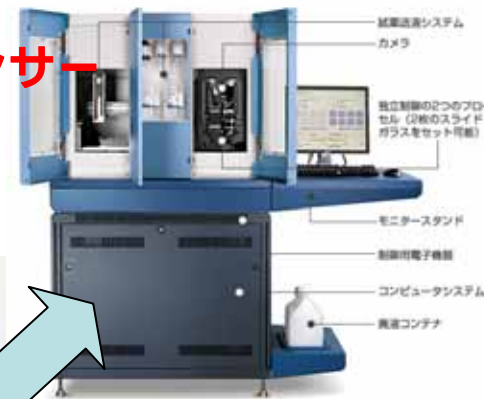
患者個人の遺伝子を調べて、その人にもっとも適合した治療や薬を提供



# シーケンス解析技術の進歩



次世代型シーケンサー



500,000 kb/day



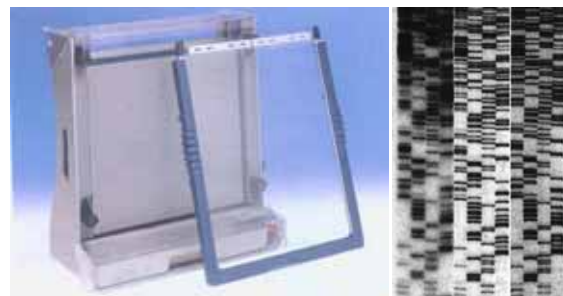
300kb / day

蛍光自動シーケンサー

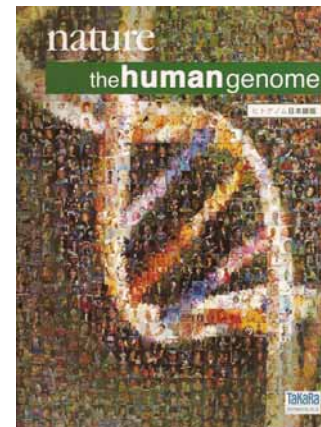
RIを用いる  
マニュアルシーケンシング



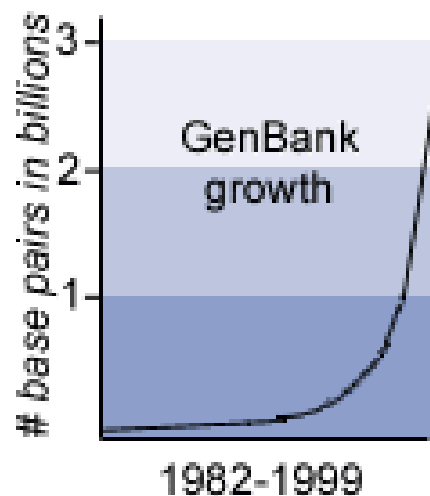
30kb / day



1kb / day



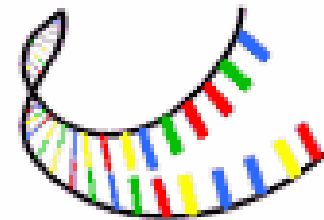
2001 ヒトゲノム解読



# SNPsとは

- 一塩基多型でヒトでは700-1000bpに1つ程度出現
- 集団の中で固定された変異で、その出現頻度が1%を越えるもの
- コーディング領域の多型は時として薬剤感受性などの形質の変化となって現れる

Polymorphism  
"Poly" *many* "morpho" *form*



# SNPsの重要性

- 多型による薬物感受性の差

- 重篤な副作用の回避
- オーダーメイドの医療
- 個人に対するリスク評価

薬の効き方  
副作用の出方  
の個人差

- より詳細な多型性マーカーとしての利用

- 遺伝子マッピング

連鎖解析による  
原因遺伝子の  
同定

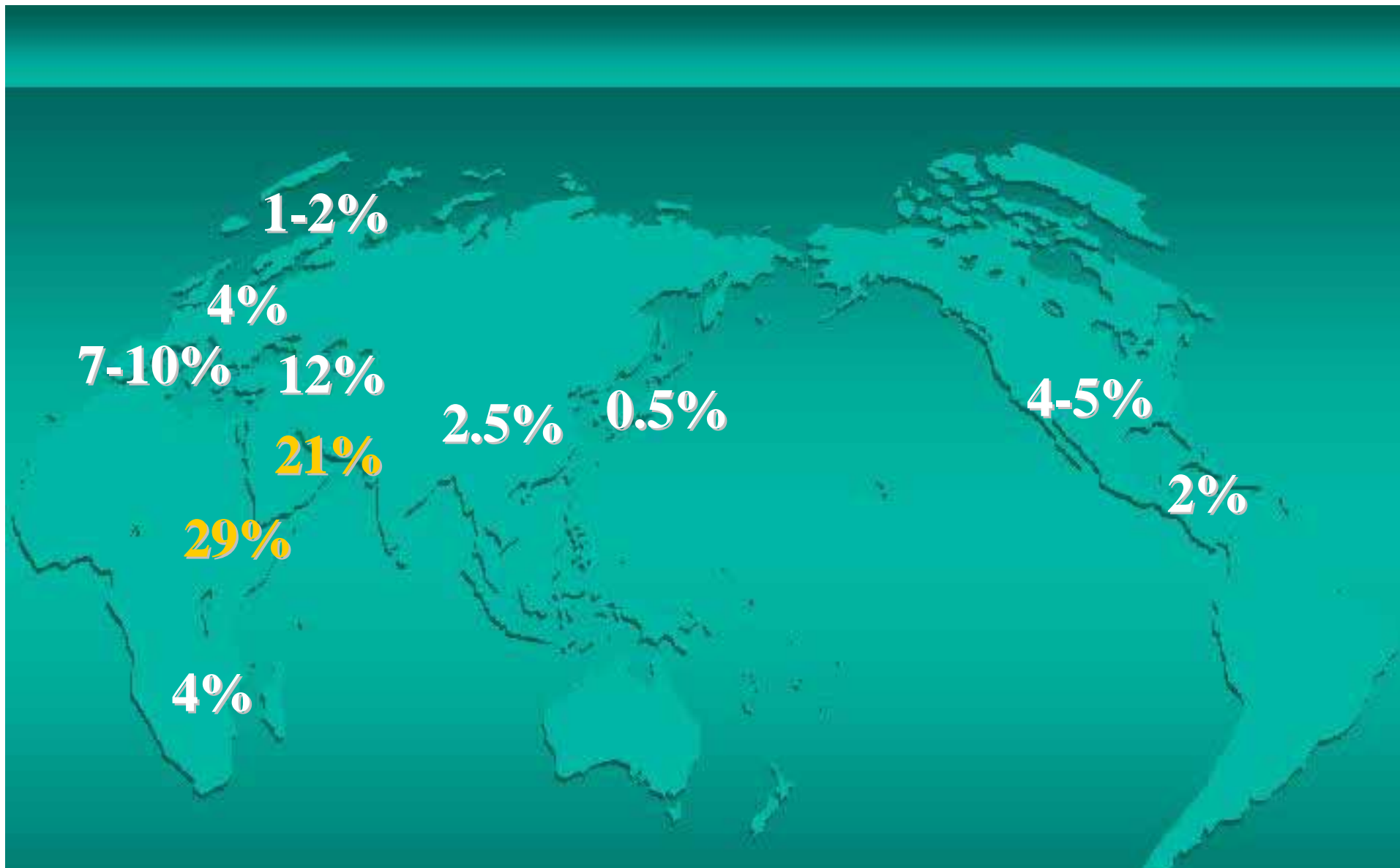
# ヒトP450の多型とその人種間分布

酵素	多型アレル	変異	酵素機能変化	アレル出現頻度			
				白人	アジア人	アフリカ 黒人	エチオピア人 サウジアラビア人
<i>CYP2A6</i>	<i>CYP2A6del</i>	Leu160His	不活性酵素	1-3	0	ND	ND
	<i>CYP2A6*2</i>	Gene deletion	酵素なし	1	15	ND	ND
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9*2</i>	Arg144Cys	p450reductaseへの 親和性の低下	8-13	0	ND	ND
	<i>CYP2C9*3</i>	Ile359Leu	基質特異性変化	6-9	2-3	ND	ND
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*2</i>	Aberrant splice	不活性酵素	13	23-32	13	14-15
	<i>CYP2C19*3</i>	Stop	不活性酵素	0	6-10	ND	0-2
<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*2xN</i>	Duplication or multiplication	活性上昇	1-5	0-2	2	10-16
	<i>CYP2D6*4</i>	Defective splice	不活性酵素	1	1	2	1-4
	<i>CYP2D6*5</i>	Gene deletion	酵素なし	1-5	6	4	1-3
	<i>CYP2D6*10</i>	Pro34Ser, Ser486Thr	不安定酵素	1-5	51	6	3-9
	<i>CYP2D6*17</i>	Thr107Ile, Arg296Cys Ser486Thr	基質親和性の低下	0	ND	34	3-9

ND; not determined

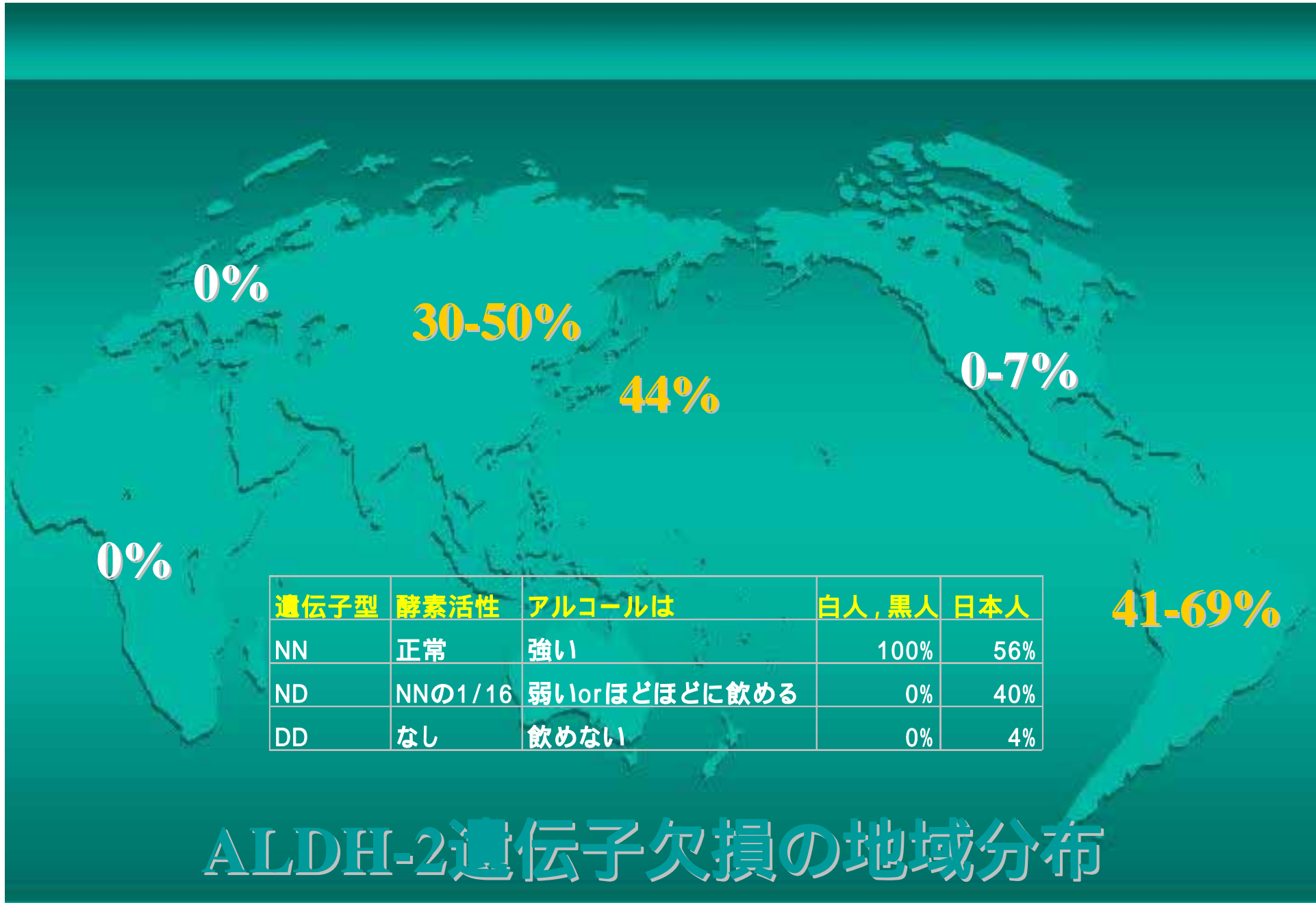
TiPS 20, 342-9 (1999)





## CYP2D6遺伝子重複の地域分布





# ALDH-2遺伝子欠損の地域分布

# 鎌形赤血球貧血症



## グロビン遺伝子

CCT GAG GAG  
<sup>5</sup>Pro <sup>6</sup>Glu <sup>7</sup>Glu



点突然変異

CCT GTG GAG  
<sup>5</sup>Pro <sup>6</sup>Val <sup>7</sup>Glu

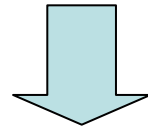
## 保因者

中央アフリカ黒人  $\cong 40\%$

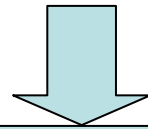
米国黒人 9%

✿ マラリアに対し抵抗性

# 薬の効き方、副作用には 個人差がある



遺伝子情報から個人差を診断して個人の感受性に基づいた治療を行う必要性。



## 個の医療の実現

Personalized medicine

Order-made medicine

Tailor-made medicine

# DNA診断法の原理

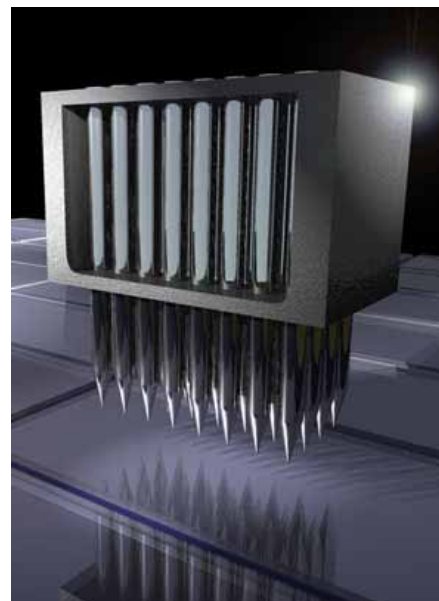
- ハイブリダイゼーション
  - DNAチップおよびマイクロアレイ
- 塩基伸張反応
  - リアルタイム (TaqMan) PCR ,  
Pyrosequencing法など
- シークエンシング
  - 次世代シーケンサー

# DNAチップ(マイクロアレイ)

- Affymetrix方式
  - 光リソグラフィによるオリゴ固層合成
- Stanford方式
  - アレイヤーによるスポッティング(ピン、インクジェット)



**DNA Chip**

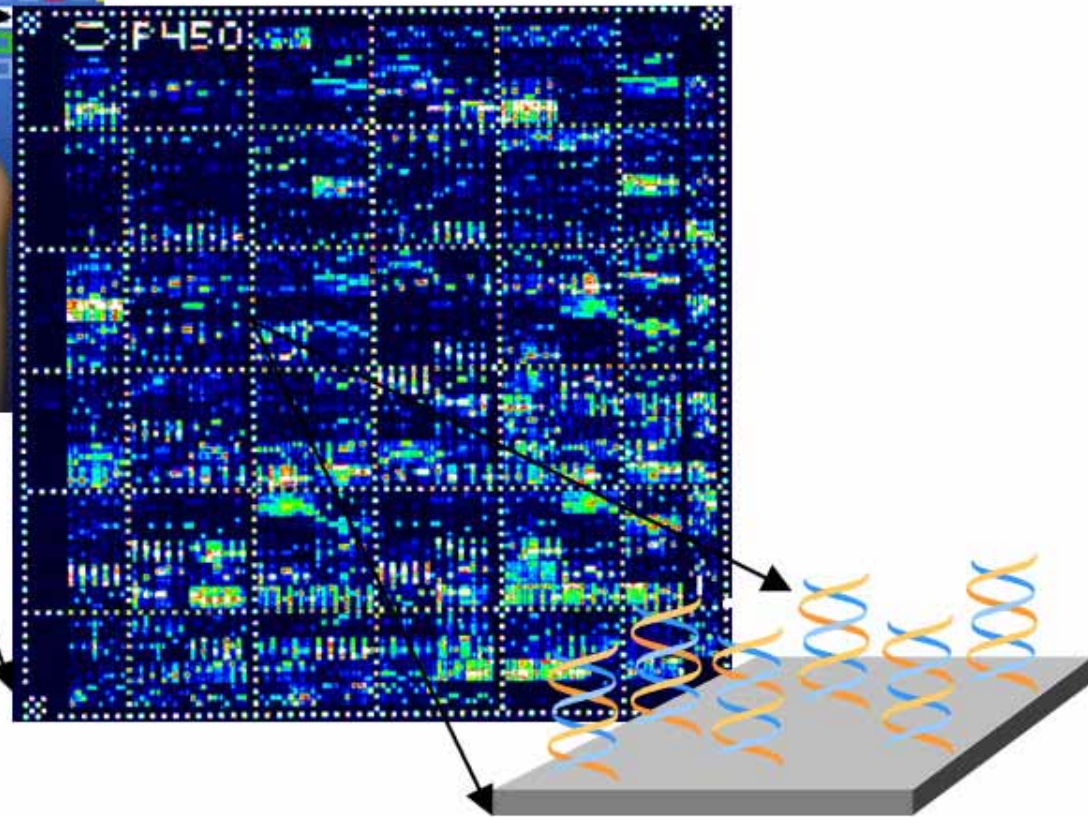


**Oligonucleotide Microarray**

# Affymetrix GeneChip



1万5千以上の遺伝子を解析  
一部未知遺伝子を含む



Powered by Affymetrix

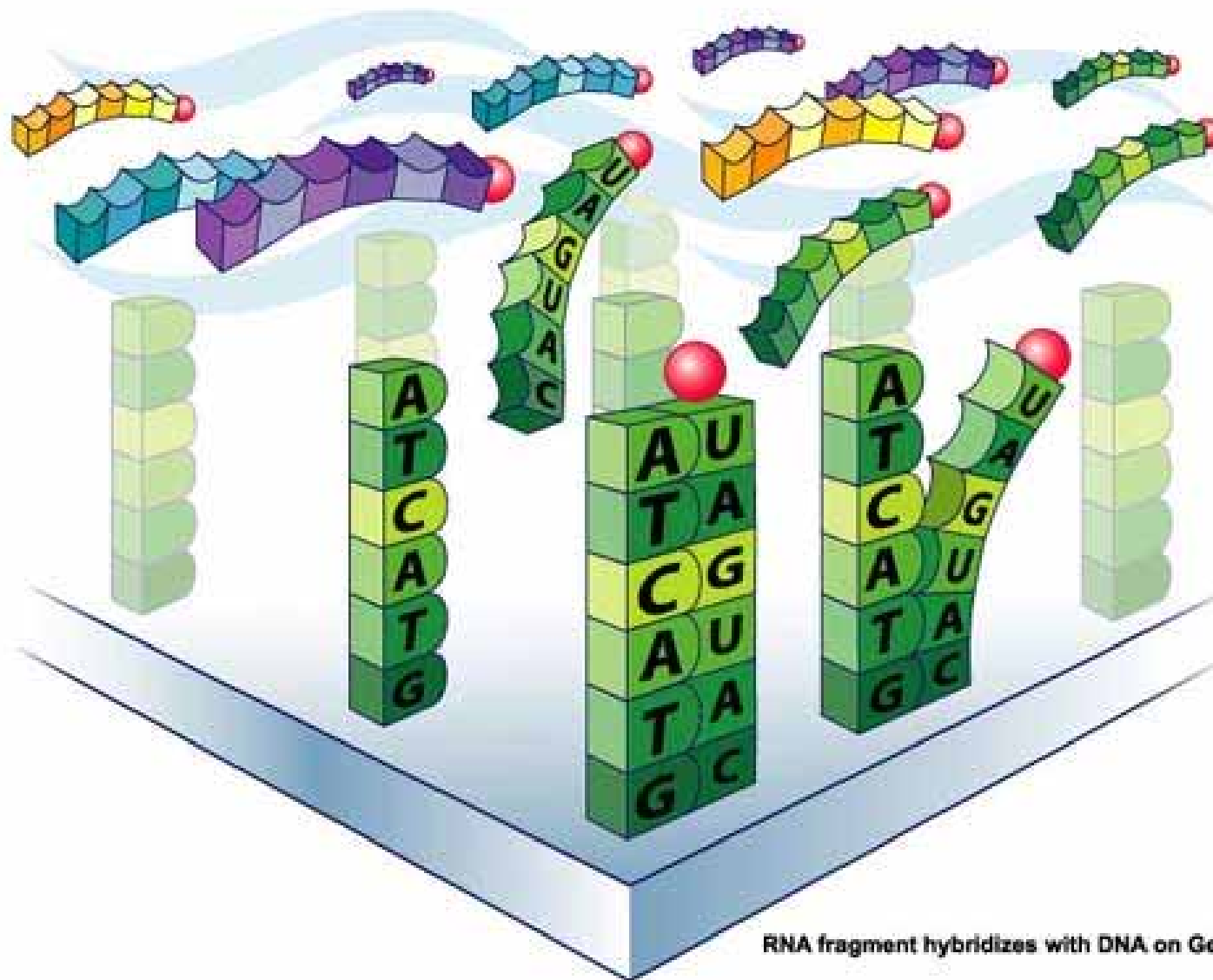


The Way Ahead™

Each  $20 \mu\text{m}^2$  cell on the array can contain  $10^7$  DNA fragments, or "probes"



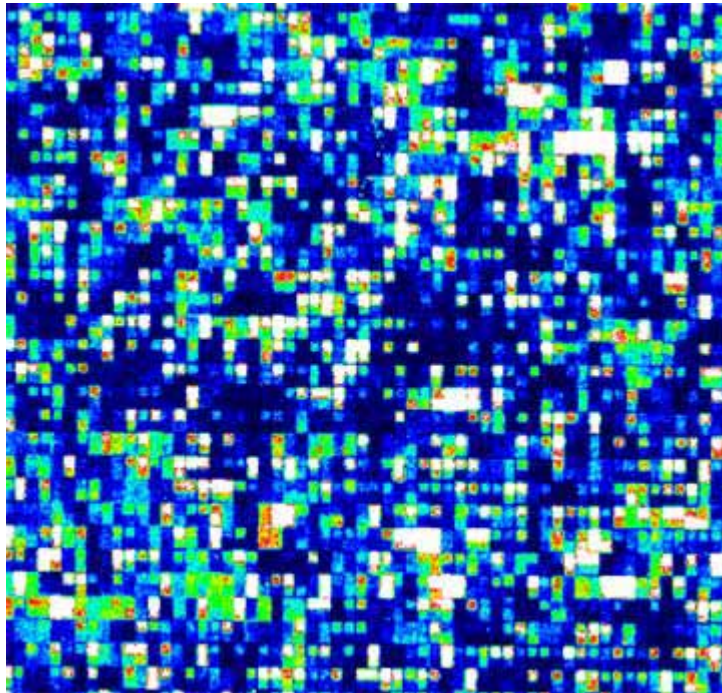
RNA fragments with fluorescent tags from sample to be tested



RNA fragment hybridizes with DNA on GeneChip

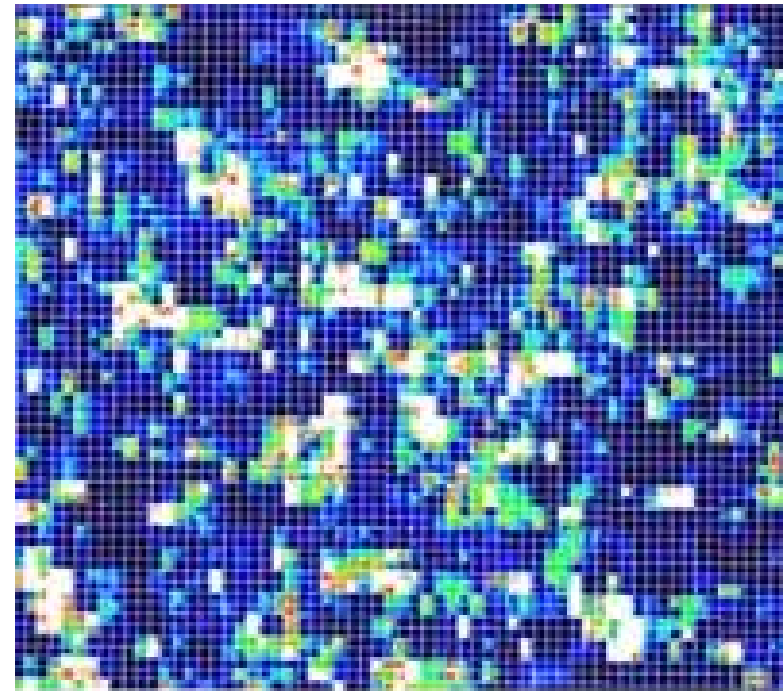


## GeneChipより得られる蛍光イメージ



発現解析

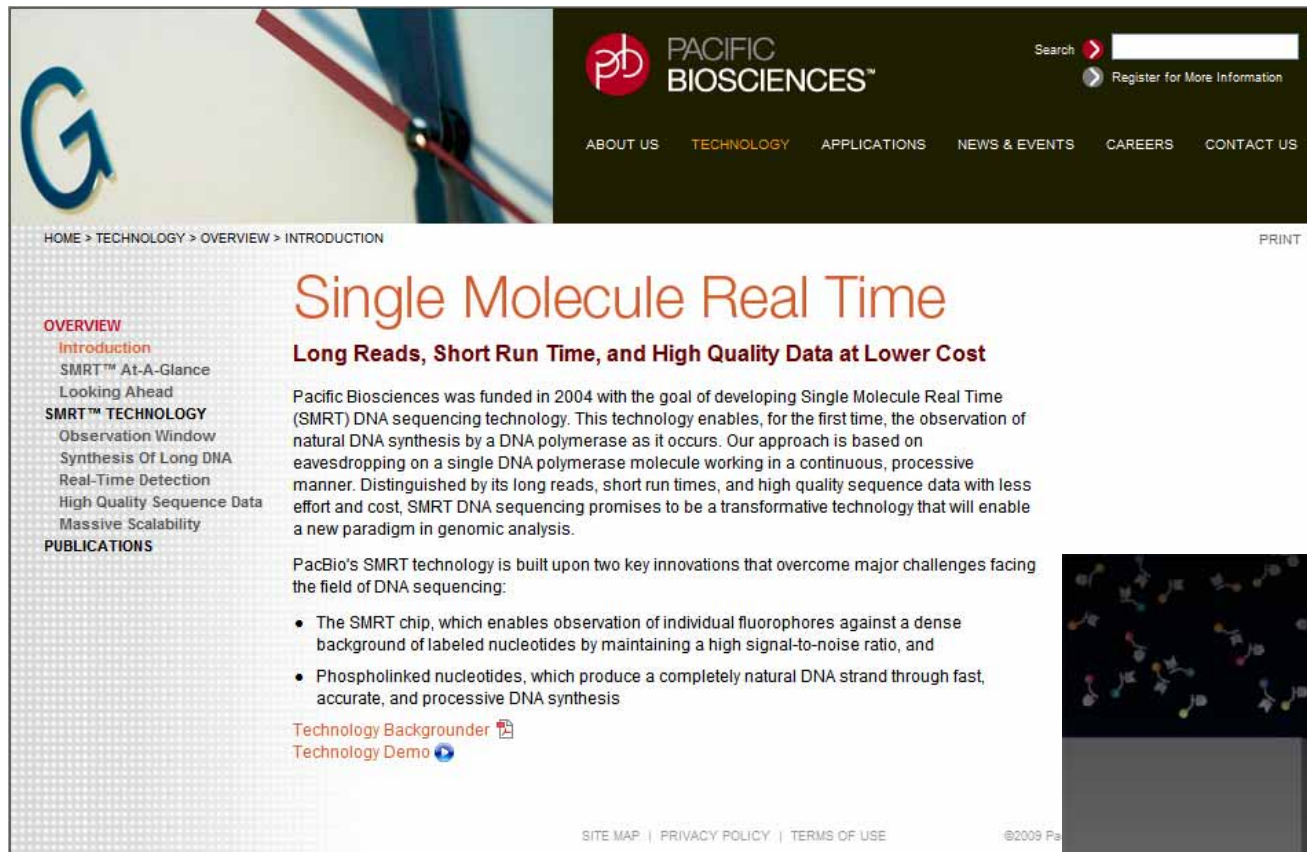
SNP解析



遺伝子発現量の変化

遺伝子型の判定

# 次々世代シーケンサー



**PACIFIC BIOSCIENCES™**

Search  Register for More Information

ABOUT US | TECHNOLOGY | APPLICATIONS | NEWS & EVENTS | CAREERS | CONTACT US

HOME > TECHNOLOGY > OVERVIEW > INTRODUCTION PRINT


## Single Molecule Real Time


### Long Reads, Short Run Time, and High Quality Data at Lower Cost

Pacific Biosciences was funded in 2004 with the goal of developing Single Molecule Real Time (SMRT) DNA sequencing technology. This technology enables, for the first time, the observation of natural DNA synthesis by a DNA polymerase as it occurs. Our approach is based on eavesdropping on a single DNA polymerase molecule working in a continuous, processive manner. Distinguished by its long reads, short run times, and high quality sequence data with less effort and cost, SMRT DNA sequencing promises to be a transformative technology that will enable a new paradigm in genomic analysis.

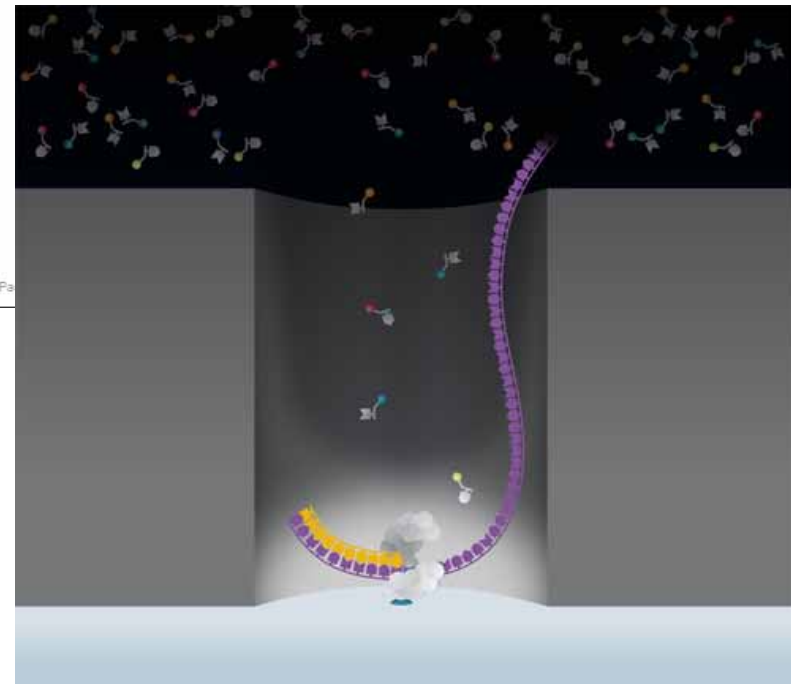
PacBio's SMRT technology is built upon two key innovations that overcome major challenges facing the field of DNA sequencing:

- The SMRT chip, which enables observation of individual fluorophores against a dense background of labeled nucleotides by maintaining a high signal-to-noise ratio, and
- Phospholinked nucleotides, which produce a completely natural DNA strand through fast, accurate, and processive DNA synthesis

[Technology Background](#) 

[Technology Demo](#) 

SITE MAP | PRIVACY POLICY | TERMS OF USE ©2009 PacBio



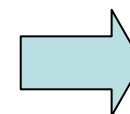
ゲノム/4時間

# 診断用バイオチップの現状

- 要素技術の開発は進み、研究用には広く使われるようになったが、臨床診断用に国内で認可された例は未だ少ない。
- DNAチップに関しては、米国企業が先行。  
(特許上の制約)
- 開発は盛んであるが、市場規模は小さい。

# マイクロアレイの臨床診断への 応用に向けた課題

- マイクロアレイの品質
- データの信頼性と再現性
- 解析の迅速性
- 診断結果の持つ意義



次世代型アレイの重要性

---

# Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions

## *DRAFT GUIDANCE*

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Lawrence Lesko 301-594-5690, (CBER) Raj Puri 301-827-0471, or (CDRH) Steve Gutman 301-594-3084.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

November 2003  
Procedural

## 臨床診断への応用に向けて

得られたデータがそのまま診断に使える場合

SNPs、細菌やウイルスのジェノタイピング用マイクロアレイ

得られたデータがそのまま診断に使用できない場合

遺伝子発現解析による薬剤感受性の予測、癌の病理診断など



発現データから診断アルゴリズムを作成

Learning Set

評価基準の  
作成が重要



診断アルゴリズムの妥当性の検証

Test Set

# 遺伝子型の判定のためのチップに関してガイドラインを策定

平成18年度厚生労働省委託事業

平成18年度次世代医療機器評価指標策定事業

テーラーメイド医療用診断機器（DNAチップ）  
審査WG報告書

平成19年3月

座長 神田 忠仁  
国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター長



## DNAチップ 審査WG 進捗状況

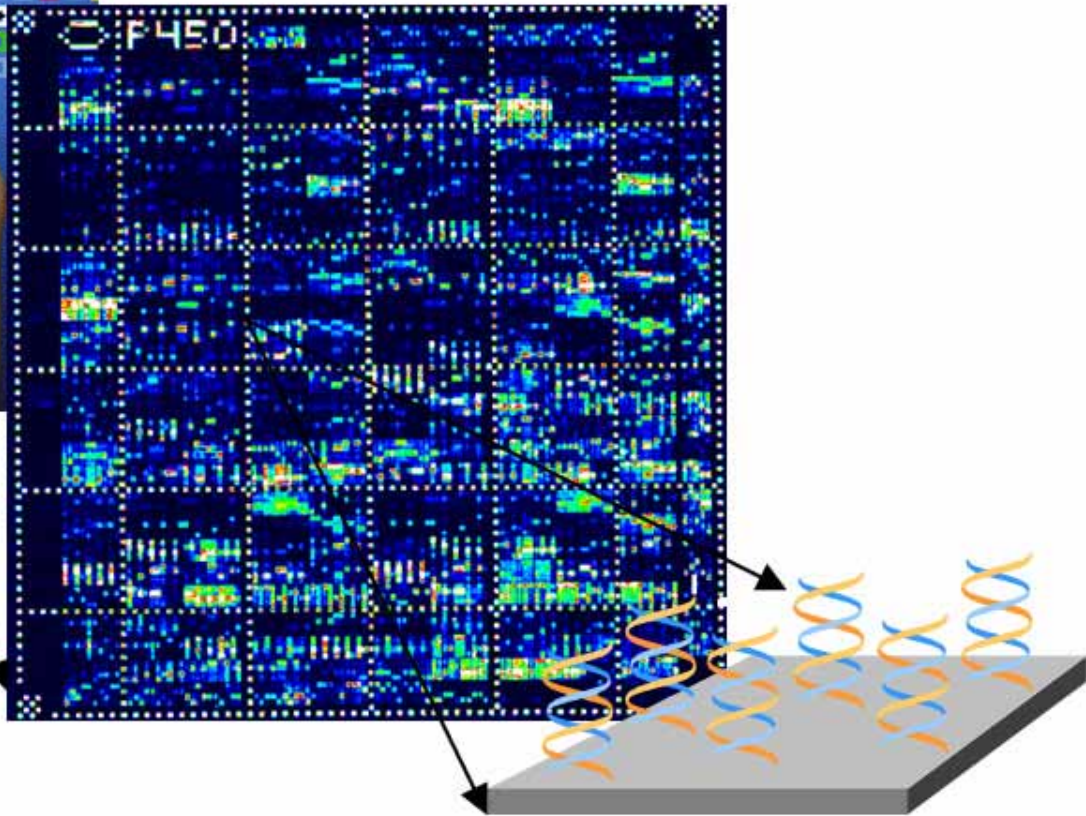
- DNAチップは解析結果が直接診断に結びつくかどうかという観点から、ジェノタイピング用と発現解析用に分けて議論する。
- より課題が少なく、臨床応用に近いと考えられるジェノタイピング用チップにまずは的を絞って、その評価指標づくりを検討する。
- 発現解析チップによる診断は、解析結果の信頼性もさることながら、発現パターンと診断を結びつけるアルゴリズムの妥当性の検証などさらに難しい問題を含んでいるため直ぐには扱いが難しいため、今後の課題としての現状把握と課題の割り出しを行う。
- 実際に申請段階にあるヒトパピローマウイルスのジェノタイピング用DNAチップを例にして、FDAのP450チップに習った評価指標に関するガイダンスを試作する。
- 感染症用ジェノタイピングチップ、SNP解析等の宿主側ジェノタイピング用チップ、発現プロファイリング用チップ、解析機器の4つのタスクフォースに分け、企業等からのオブザーバーの参加を含め個々に検討を行う。

# AmpliChip CYP450

Diagnostics



日本で診断用DNAチップとして初めて認可を受けた。



Powered by Affymetrix



Complex analysis of  
29 **CYP2D6** variants  
&  
2 **CYP2C19** variants

Each  $20 \mu\text{m}^2$  cell on the array can contain  $10^7$  DNA fragments, or "probes"

<b>CYP2C19</b>	<b>CYP2D6</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poor metabolizer (活性なし)</li> <li>○ Extensive metabolizer (活性あり)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poor (活性なし)</li> <li>○ Intermediate (低活性)</li> <li>○ Extensive (正常活性)</li> <li>○ Ultra-rapid (高活性)</li> </ul>

### CYP2C19 と CYP2D6により代謝される薬剤

<b>CYP2C19</b>			
<b>Proton pump inhibitors</b>	<b>Anti-epileptics</b>	<b>Others</b>	
Omeprazole	Diazepam	Amitriptyline	
Lansoprazole	Phenytoin	Clomipramine	
Pantoprazole	Phenobarbitone	Cyclophosphamide	
Progesterone			
<b>CYP2D6</b>			
<b>Beta blockers</b>	<b>Antidepressants</b>	<b>Antipsychotics</b>	<b>Others</b>
Carvedilol	Amitriptyline	Haloperidol	Codeine
Metoprolol	Clomipramine	Risperidone	Dextromethorphan
Propafenone	Desipramine	Thioridazine	Flecainide
Timolol	Imipramine		Mexiletine
	Paroxetine		Ondansetron
			Tamoxifen
			Tramadol
			Venlafaxine

## ヒトパピローマウイルス のタイピング

HPVは現在100種類以上存在。  
子宮頸がんの発症に関わる。

### 発癌性による分類

#### 低リスク群

6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81  
,CP6108型

#### 高リスク群

16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,5  
8,59,68,73,82, (26,53,66) 型

米国メルク社より子宮頸癌の原因ウイルスで  
あるHPV6,11,16,18型のワクチン「商品名  
GARDASIL(ガーダシル)」が開発され、2006  
年6月にアメリカ食品医薬品局で承認された。



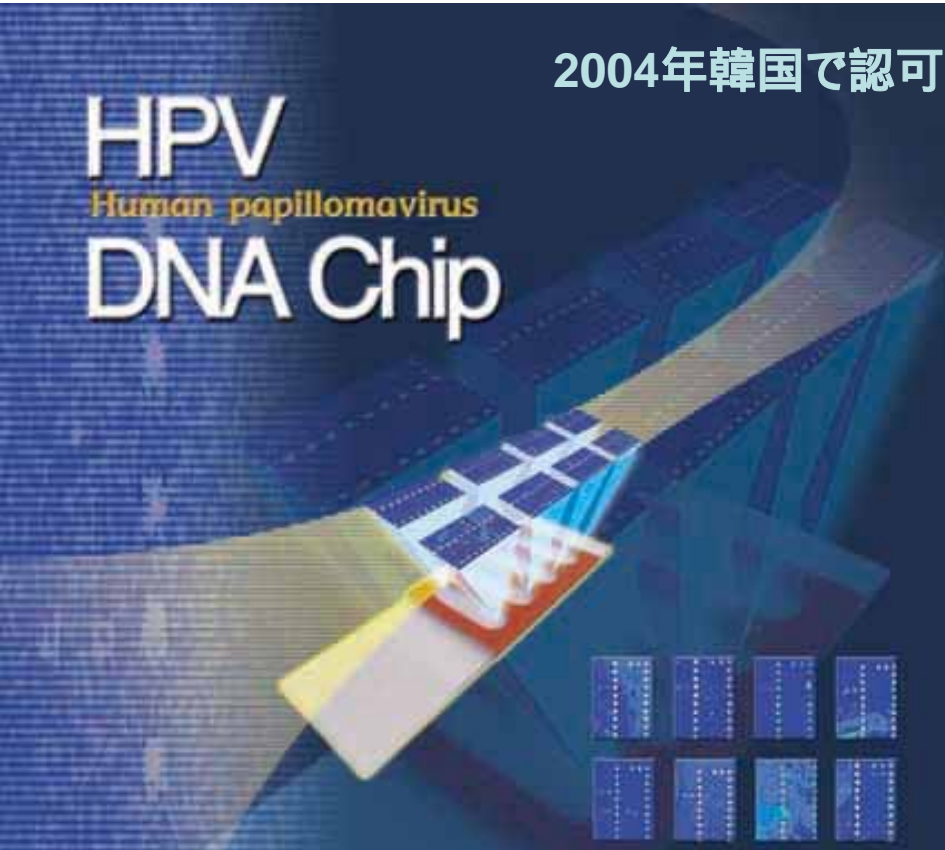
タイピングの重要性

2004年韓国で認可


# HPV

Human papillomavirus

# DNA Chip



- Rapid & easy Method
- 96.5% typing accuracy with PCR
- Multiple infection Detection

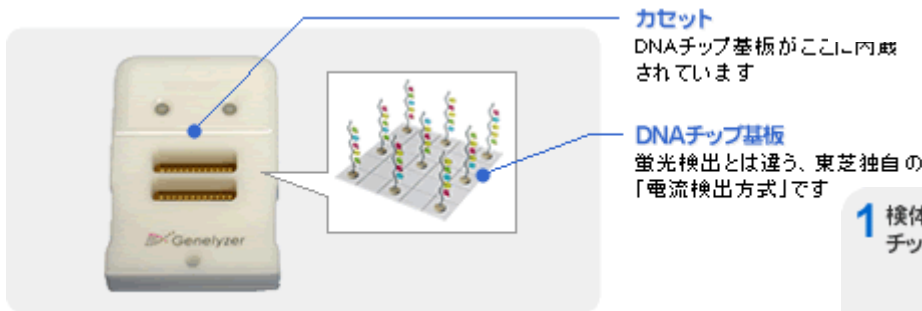
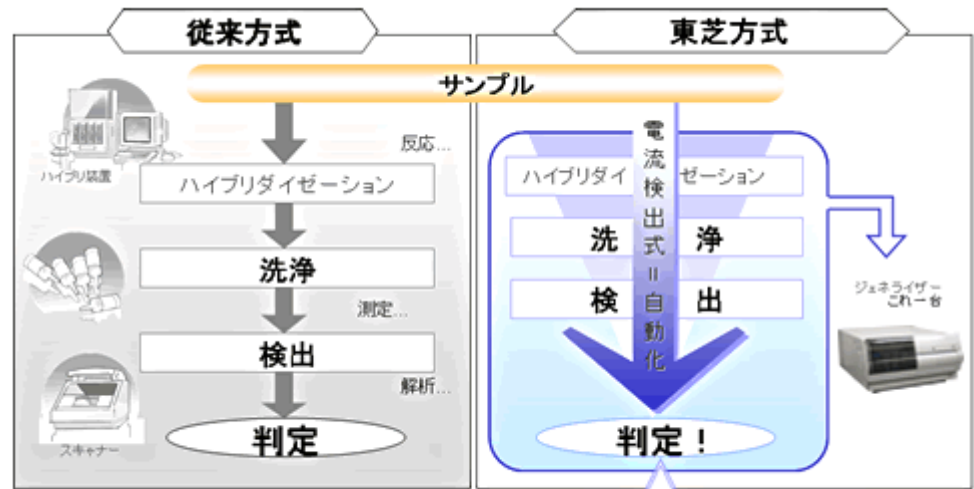
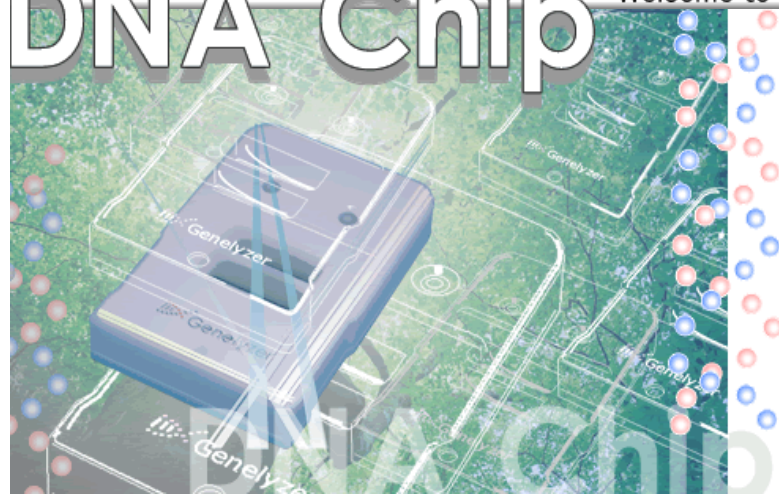


**BIOMED LAB**  
(주) 바이오메드랩  
www.bmelab.com

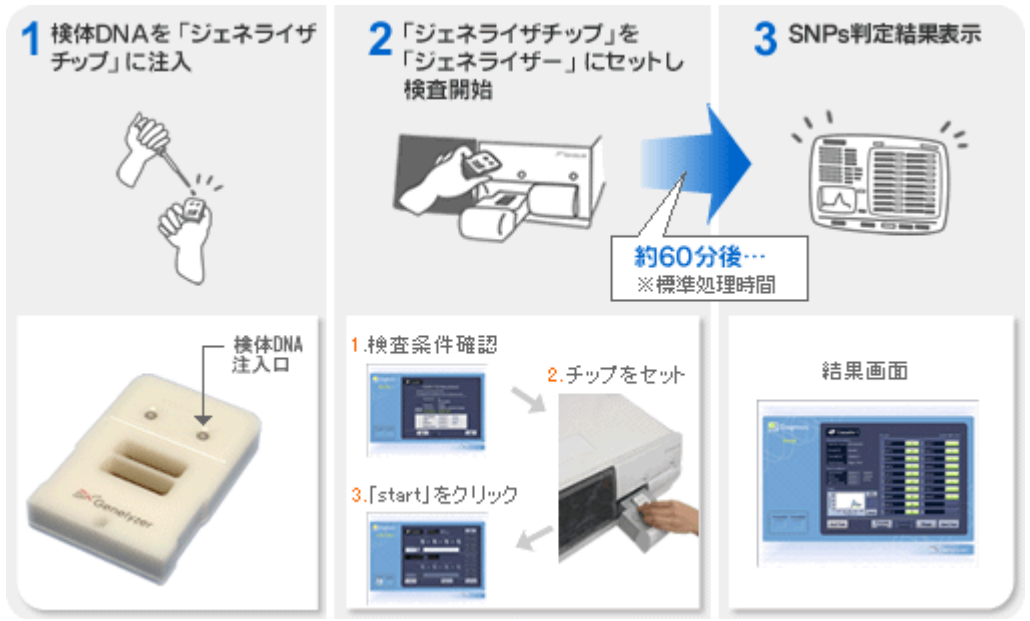


**TOSHIBA**

# DNA Chip



「ジェネライザーチップ」



# SHIMADZU News ニュース

> [ホーム](#) > [ニュース](#) > [プレスリリース](#)

## プレスリリース

掲載されている内容はすべて発表日当時のものです。その後予告なしに変更されることがありますのであらかじめご了承ください。

2005/09/27

### 理化学研究所、島津製作所、凸版印刷が臨床現場で使用できる 試薬-チップ一体型全自動SNPs解析システムを開発 -1滴の血液から、わずか1時間半でSNPs解析の完了が可能に-



試薬-チップ一体型全自動SNPs解析システム

### 試薬一体型SNPs検出用チップ



THIRD WAVE TECHNOLOGIES  
SUPERIOR MOLECULAR SOLUTIONS

COMPANY INVADER® CHEMISTRY PRODUCTS & PIPELINE INVESTOR RELATIONS



### インベーター法 (Invader (R) Assay)

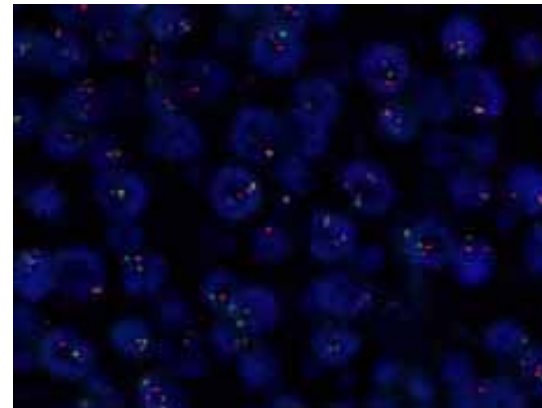
## 乳がん治療薬ハーセプチン投与におけるHER2検査

HER2(ハーツー)は、Human Epidermal growth factor receptor2という、細胞膜貫通型のチロシンキナーゼ型受容体であり、乳がんをはじめ種々の臓器の固形腫瘍で過剰発現が認められており、乳がん症例では20～30%にHER2蛋白の過剰発現がある。この蛋白に対する抗体である「ハーセプチン」が薬として有効かどうかを調べ、投薬を決定する。



免疫組織化学染色法(IHC法)

タンパクを検出



FISH (fluorescence in situ hybridization)法

遺伝子増幅を検出

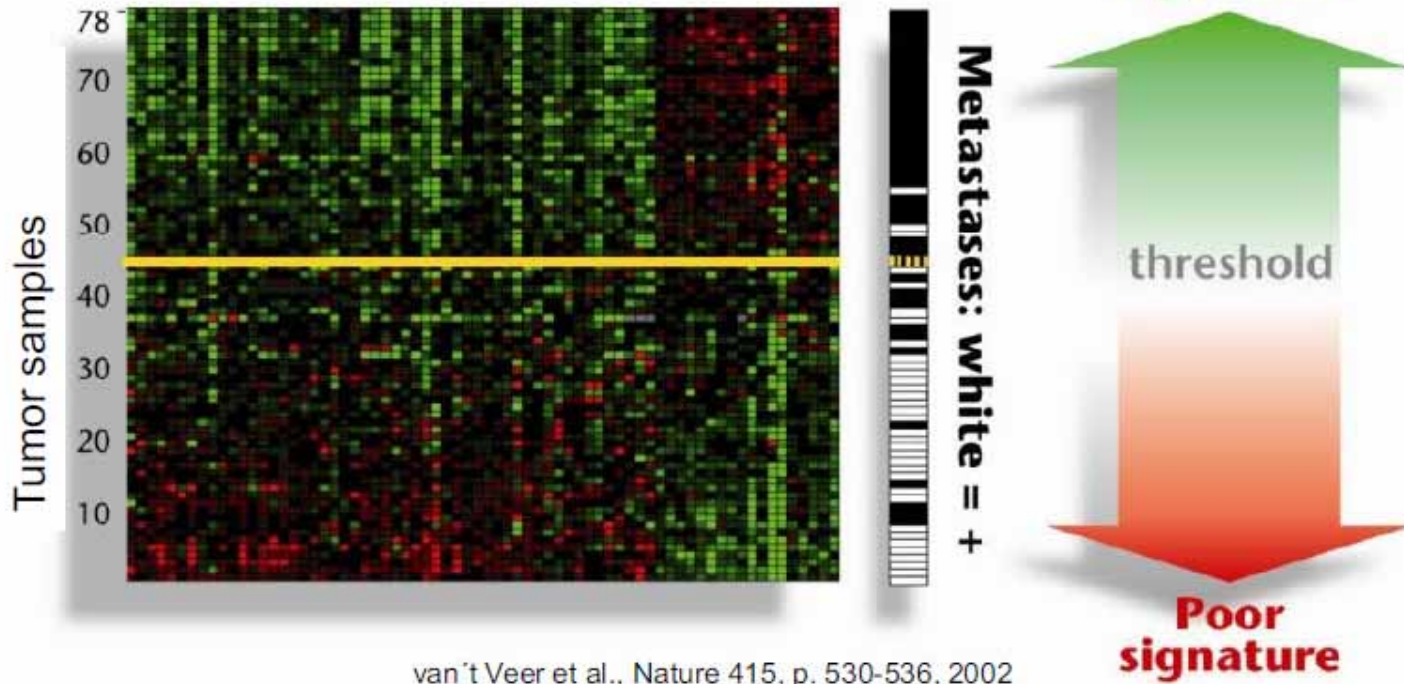


# 遺伝子発現解析による乳がんの予後予測



## MammaPrint prognosis Profile “the 70 gene profile”

70 significant prognosis genes



van't Veer et al., Nature 415, p. 530-536, 2002

threshold set at 10% false negatives  
91 % sensitivity, 73% specificity



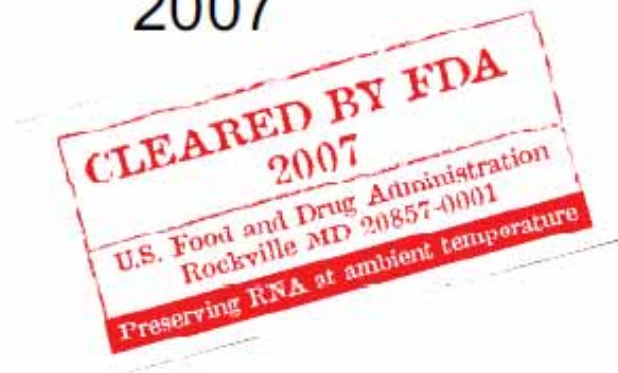
mammaprint<sup>™</sup>  
decoding breast cancer.

# MammaPrint: improved breast cancer diagnosis

First FDA approved molecular  
Diagnostic test for cancer

**U.S. Food and Drug Administration**

2007



Time Magazine:  
Invention of the year 2007

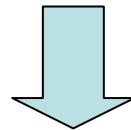
## 今後予測されること

新薬の申請時にファーマコジェノミクスデータを用いて、患者を限定した使用により許可が与えられる。

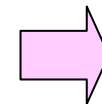
Ex. 代謝酵素多型による副作用の回避

臨床使用時に事前の検査が必要

マイクロアレイ等によるSNPs, 遺伝子発現の検査が重要



マイクロアレイを用いた新しい診断マーカーの検出および診断法の重要性が高まる



個の医療の実現

# まとめ

- **個の医療の実現に向けた遺伝子診断の重要性は高まる。**
  - 診断バイオマーカーの確立とバリデーション
  - 信頼性の評価
- **でも、遺伝子ですべてが決まるわけではない。**
  - 表現形質を調べる重要性