

シンポジウム1 ● PGx の進歩

新薬開発における PGx の展望

理化学研究所ゲノム医科学研究センター, 株式会社ステージン情報解析研究所
鎌谷直之

はじめに

英国の Peter Harper は 2008 年の著書で, 日本は人類遺伝学がとくに弱い国であると述べている。これには「genetics」の訳語と概念の問題がある。「遺伝学」のもととなっている英語は「genetics」であるが, これは国際的に「heredity と variation の科学」と定義されている。ところが, 日本の「遺伝学」は, 訳語の問題もあり「遺伝の科学」ととらえられがちで, 「variation: 多様性」の概念が抜け落ちている。遺伝学の訳語の問題については最近, 日本人類遺伝学会が用語の改訂を発表し, 研究者やそれ以外の人々に遺伝学上の概念を正しくとらえるように促した (<http://jshg.jp/>)。遺伝学の定義だけではなく, 突然変異, 変異, 遺伝子型, 対立遺伝子, 遺伝子座など遺伝学の基本的概念の把握を困難にする訳語が多かったのである。

実際に日本において弱いのは variation の部分であり, heredity の部分は必ずしも弱くはない。それは, 日本において遺伝病の優れた分子的研究が数多く発表されていることをみてもわかる。しかし, 遺伝学は heredity だけではなく variation も対象とする科学である。われわれには遺伝学が heredity の科学であると考え傾向が強いので, 遺伝学が弱いと言われても, われわれにはよく理解できないのである。variation を取り扱う分野として統計学がある。統計学はもともと遺伝学から発生した科学であり, 同じような内容をもつ。この2つ, とくに variation の科学が脆弱であることは日本の特徴である。

1 PGx 検査

ファーマコゲノミクス (pharmacogenomics: PGx) 検査は, (a) 保険診療や先進医療における検査, (b) 臨床研究における検査, (c) 通常の医療以外の検査 (DTC: direct to consumer と呼ばれるものを含む), (d) 新薬開発や市販後調査における検査, (e) 副作用報告に関する検査, などに分類される。

生殖細胞系列の遺伝子検査の場合, 他の臨床検査にない特徴は (a) 一生変化しないこと, (b) 自分や家族の表現型が正確な確率で予測できること, である。この2つの性質のため, 生殖細胞系列の遺伝子検査には特別の配慮が必要であり, また強力な予測力を示すのである。

以上のように, 生殖細胞系列の遺伝子検査には特別の配慮が必要であるが, PGx 検査には際立った特徴がある。PGx は人間の遺伝的多様性と特定の薬品の反応 (効果や副作用) の関係を研究する分野である。したがって, PGx 検査は特定の薬品への反応性を個人ごとに調べる検査法である。遺伝学的検査のなかでも PGx 検査の特徴は「表現型が不可避ではない」ということである。すなわち, 遺伝情報は確かに一生変化することはないが, 表現型は環境に誘発されたときにのみ出現する (遺伝子-環境相互作用)。薬を服用しなければその表現型は発現しない (副作用は起きない)。また, 多くの場合, PGx では遺伝型が決まっても表現型は 100% 決まらない。特定の遺伝型のもとで特定の表現型をとる確率を浸透率というが, 多くの PGx 検査について浸透率は

100%ではない。単一遺伝子疾患ではしばしば浸透率は100%に近い。これはPGx検査においては表現型の予測が不確実であり、確率的であることを意味する。これはまた、多因子疾患の遺伝子検査の特徴でもある。

以上のPGx検査の際立った特徴により、倫理問題などは遺伝病の遺伝子検査よりはるかに小さいと考えられる。

研究レベルではいろいろな報告が相次いでいるが、保険収載されているPGx検査はイリノテカンによる副作用の予測のためのUGT1A1の遺伝型検査である。日本人では*6、*28が関係していることが多く、この多型を検出することによりイリノテカンによる重症副作用（白血球減少）を予測するシステムである。

2 遺伝データの取り扱い

臨床研究としての生殖細胞系列の遺伝子研究については、いわゆる三省指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）が存在する。また、遺伝学的検査については10学会ガイドラインがある。すなわち、生殖細胞の遺伝情報については、研究計画、倫理審査委員会、文書による同意取得、匿名化を含む個人情報保護、使用後のサンプルの廃棄、遺伝カウンセリングなどについて厳しい対応が必要であるとされる。しかし、これらは主として単一遺伝子疾患の遺伝子研究、あるいは遺伝子検査を念頭においたものである。これに対し、遺伝子検査を例外視すべきではないという意見もある。

国際連合教育科学文化機関（UNESCO）による「ヒト遺伝情報に関する国際宣言」や、その流れをくむ多くの宣言やガイドラインでは、生殖細胞系列の情報は「特別な地位」をもつので、他の個人情報とは異なった取り扱いが必要であるとしている。これに対し、国際医科学協議会（CIOMS）が2005年に発効した“Pharmacogenetics-Towards improving treatment with medicines”では、このような「遺伝子例外主義」に強く反対し、「薬理遺伝学的データを含むすべての遺伝データは、広い範囲をもつ医学データの一部として考えられるべきであり、別個に分類されるべきではない」と主張している。この2つの考え方は、一応、遺伝学的情報のすべてを含む

範囲に及ぶ、としているものの、UNESCOの宣言では単一遺伝子疾患の遺伝学的情報に重点がおかれているのに比較し、CIMOSの勧告ではPGxに重点がおかれているという違いがある。

遺伝学的情報は確かに、UNESCOの宣言通り、通常の臨床検査情報などの個人情報と異なる点がある。しかし、PGxの場合はそれとは異なった性質をもち、通常の臨床検査に比較して倫理問題がきわめて大きいとは言えないと思われる。以前は単一遺伝子疾患の遺伝子検査が問題の中心であったが、今後はPGx検査が多くなっていくと考えられる。

3 臨床検査における遺伝学的検査の指針

米国では行政を中心にすでにPGxが動き始めた。米国FDAは薬物の承認のためにFDAにゲノムデータを提出するためのガイダンスのドラフトを発表し、治験にゲノムデータを含むことを推奨している。これにより、治験において個人の遺伝子検索を行うことが日常的になりつつある。

臨床現場でのPGx検査について、3団体（日本人類遺伝学会、日本臨床検査医学会、日本臨床検査標準化協議会）は「PGx検査の運用指針」を発表した（平成21年3月24日）（<http://jshg.jp/resources/index.html>）。これによると、「単一遺伝子疾患が考えられる以外は」匿名化なども通常の臨床検査と同様でよい、とした。すなわち、カルテへの記載での匿名化は不要であり、倫理委員会や文書による同意なども必ずしも必要ない。さらに、同団体は2009年11月に運用指針の修正を発表した。じつは保険収載されているイリノテカンの副作用を予測する目的で行うUGT1A1遺伝子の変異によりGilbert症候群が起きることがわかっている。この症候群は体質性黄疸と呼ばれ、肝疾患などには関係しない。まれに核黄疸の報告があるが、現在保険収載の対象となっている*6、*28が原因で核黄疸が起きるという確かな証拠はない。したがって、UGT1A1遺伝子検査を考慮し、「ただし、単一遺伝子疾患が考えられる場合でも、原則として、健康障害をもたらさない場合はその限りでない」との文章を挿入した（その他に、被験者に説明する職種として、「臨床検査技師」を追加した）。

このように、前述した(a)の臨床検査における遺

伝学的検査, の指針は発表されたものの, (b) ~ (e) における遺伝学的検査の指針については発表されていない。現在, 日本人類遺伝学会, 日本臨床検査医学会, 日本臨床薬理学会, 日本 TDM 学会, 日本臨床検査標準協議会の 5 者で, これらの分野における PGx 検査の指針を発表するために協議中である。

ヒトのゲノム配列の多様性を調べる遺伝学的検査は急速に進歩しつつある。ヒトの約 30 億個の全ゲノム配列の解明が 2003 年までにほぼ終了し (Human genome project), SNP (single nucleotide polymorphism) の情報も蓄積されている (International HapMap project)。HapMap へは理科学研究所が約 25% の貢献をしている。

個人から 50~100 万ヵ所の SNP 遺伝型情報を得

て, 疾患と SNP の関連を網羅的に解析する技術が開発された (genome-wide association study : GWAS)。この方法は理化学研究所により 2002 年に最初に発表されたものであり, 初期には日本のみからの発表が相次いだが, 2005 年に海外から初めて発表があり, 2007 年からは世界中で GWAS の発表が相次いでいる。これにより, 頻度の比較的高い疾患についてはメジャーな多くの遺伝子が同定されると考えられる。

さらに最近では, GWAS により臨床検査に与える個人の遺伝子の発見がなされるようになった。われわれは, 20 個の臨床血液検査 (血液学的検査, 生化学検査) に影響を与える 46 の新しい遺伝子を発表した。これからは, 個人の遺伝子を検査し, 個人ごとに臨床検査の基準値を設定する個別化臨床検査の時代が来るかもしれない。