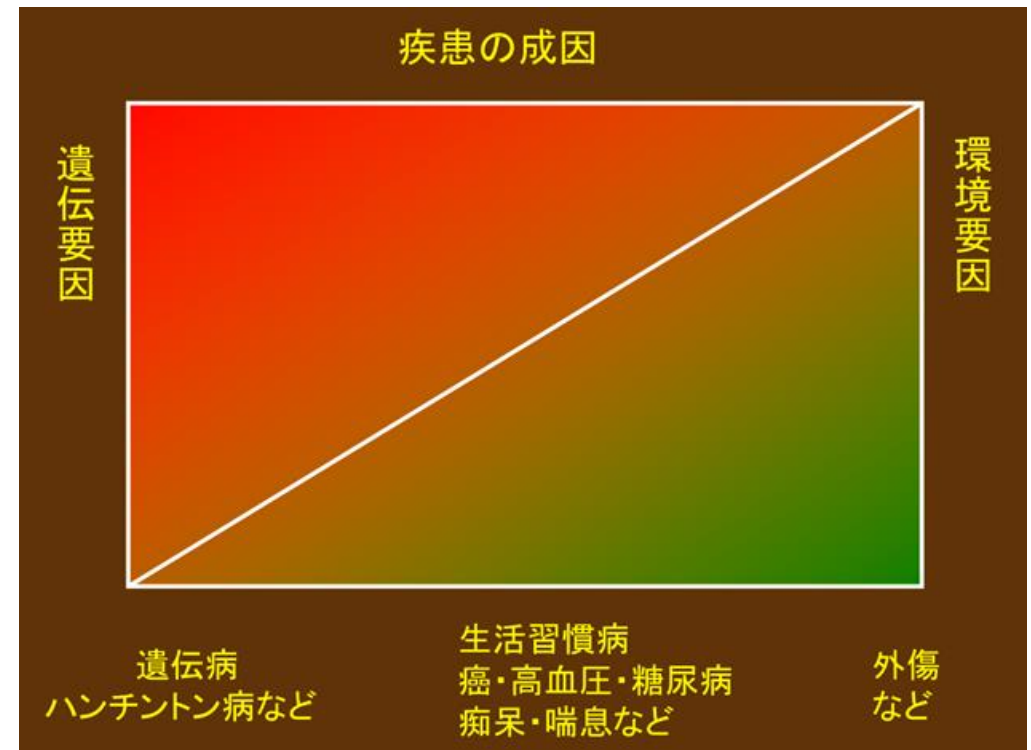
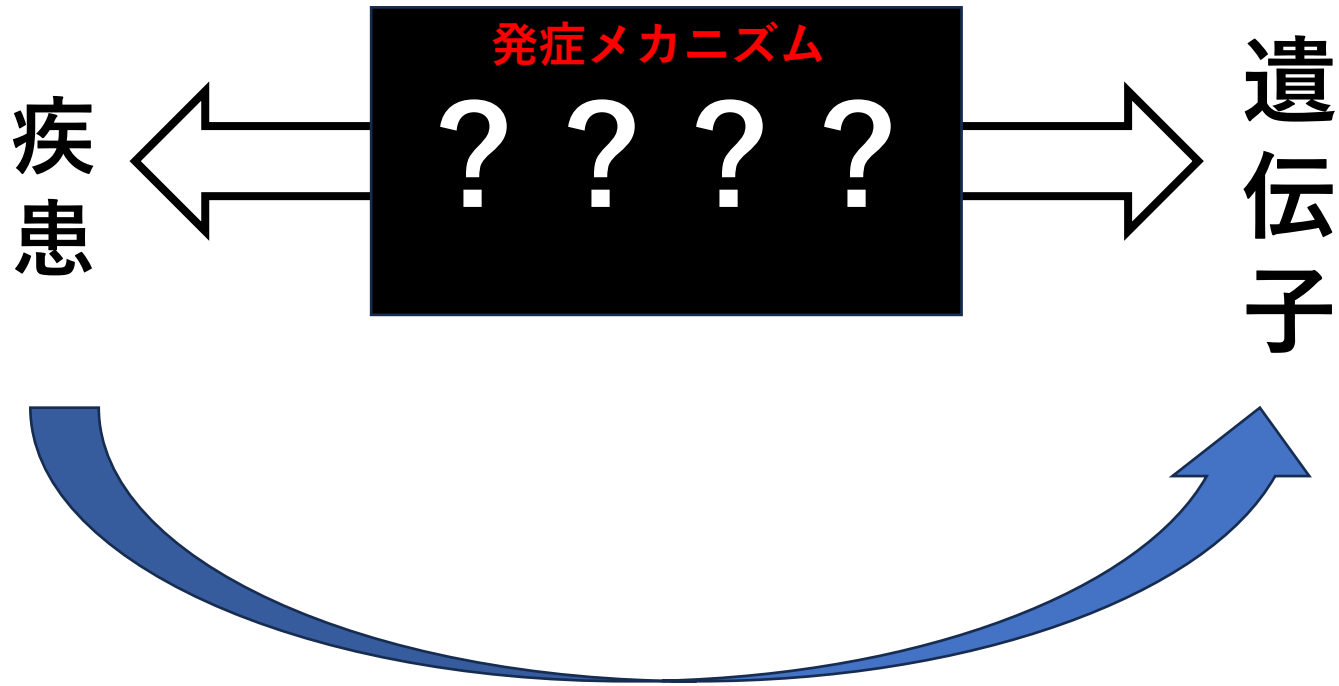


ゲノム医療における基礎研究の推進： どのように治療につなげるのか？

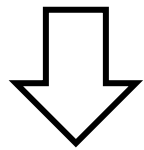
菅野 純夫

千葉大学未来医療教育研究機構

柏の葉オーミクスゲート



ゲノム解析の強みは、**疾患**と**遺伝子**を発症の**メカニズム**の理解なしに結び付けることができること。



診断には強力、では、**治療**には？

関係が**単純**なものは治療法の開発が進行中

遺伝子の機能が**過剰**になっている



阻害薬

例：がん 肺腺がんにおけるEGF受容体の阻害剤（イレッサなど）

遺伝子の機能が**欠乏**している



補充療法

例：遺伝病 ゴーシェ病のイミグルセラゼ補充療法

しかし、**単純なもの**
ばかりではない



やはり、**メカニズム**が知りたい。



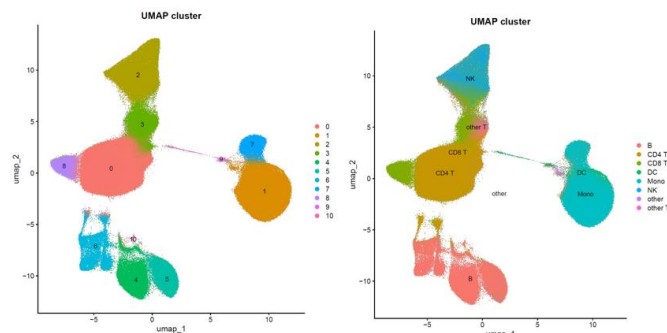
治療ターゲット、治療様式を考えることが出来る

今、メカニズム研究に使える新しいゲノム解析法が次々と出現。

いままで、得ることのできなかつた情報が取得できるようになった。

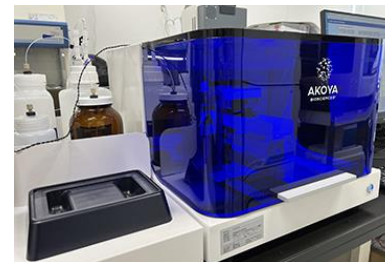
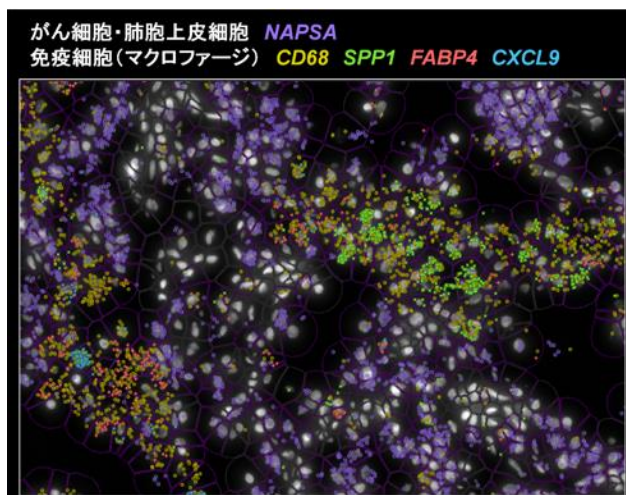
1細胞解析：1細胞の遺伝子発現を網羅的に解析

これらをまとめて、**機能ゲノム解析**という



例：血液中の免疫細胞の遺伝子発現を元にした詳細分類

空間解析：組織切片中の個々の細胞での遺伝子発現を可視化



世界中で、これらを使った研究が進行中

例：肺がん組織における免疫細胞での遺伝子発現

機能ゲノム解析を、従来の疾患メカニズム研究に応用する上での問題点

1. 機器が高額：5千万円－1億円超
2. サンプル処理用の試薬も高額：数万円から100万円超*
3. ある程度熟練したオペレーターが必要（学部学生などが不用意に使って壊れたら大変）
4. 得られる情報を処理するために情報学の知識が必要
5. 技術開発が日進月歩、2年程度で導入技術が古くなる

疾患のメカニズム研究は、これまで、**個々の疾患を専門**とする医学研究者や分子生物学者によって行われてきた。これらの研究者の**知識、技術**は今後も疾患メカニズム研究の**中核**を成すが、最新の**機能ゲノム解析**を、**個別に**彼らの疾患メカニズム研究に取り込もうとした場合、上記の問題点から、費用と時間がかかり、非常に非効率的になる。

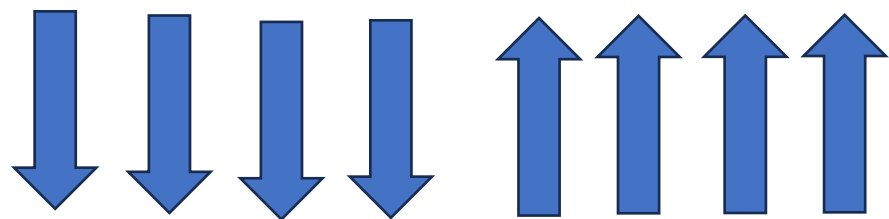


機能ゲノム解析の専門家を**拠点化**し、それらが個別の疾患研究者を**支援する体制**をとることが、しばらくの間、効率面から必要である。

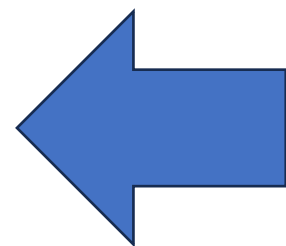
治療法開発に**アカデミア**が重要な役割を果たす理由

1. **臨床サンプル**の取得・**臨床情報**の取得の容易さ
2. **最新の解析方法**、**最新の情報処理方法**へのアクセスの容易さ
3. **多分野からなるチーム**の作りやすさ

医学研究者・分子生物学者



機能ゲノム解析基盤拠点



企業

治療様式

低分子 中分子
RNA タンパク質
DNA 細胞

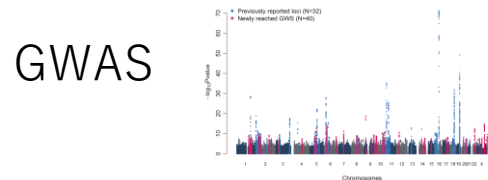
Open/close戦略

治験：特に

FII, FIII

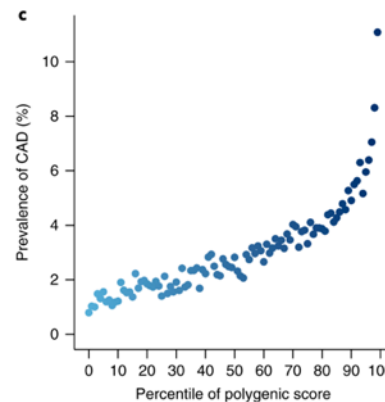
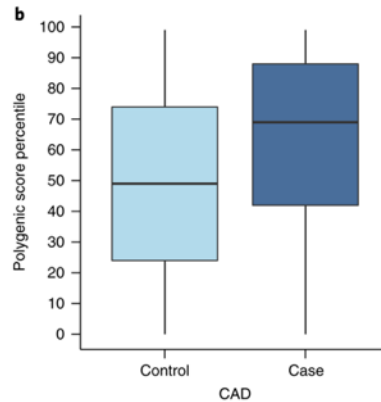
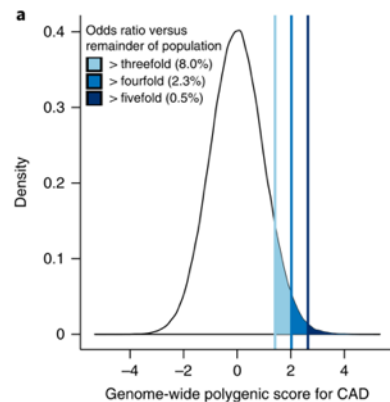
Polygenic Risk Score: PRSの有用性

- ゲノムによる発症予測 (Polygenic Risk Score: PRS)



$$Y = \sum_{i=1}^M X_i \beta_i + \varepsilon$$

GWASから各バリエーション重みを得てPRSを計算



計算法

$$\beta_i \sim_{iid} \begin{cases} N\left(0, \frac{h_g^2}{M p}\right) & \text{with probability } p \\ 0 & \text{with probability } (1-p), \end{cases}$$

spike-and-slab型プライア

$$E(\beta^l | \tilde{\beta}^l, D) \approx \left(\frac{M}{N h_g^2} I + D_l \right)^{-1} \tilde{\beta}^l.$$

ベイズ統計学による重み推定。連鎖不平衡 (D) を考慮

心筋梗塞の発症率が、4~10倍以上高いグループをゲノムデータから同定可能
Khera et al. Nat Genet 2018; 50; 1219-24.

冠動脈疾患予防とPRS

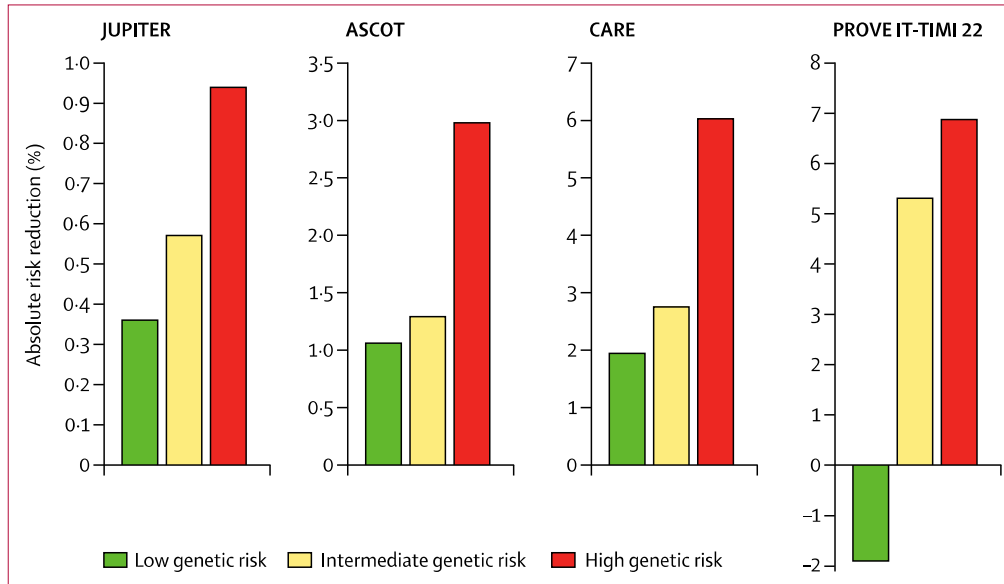
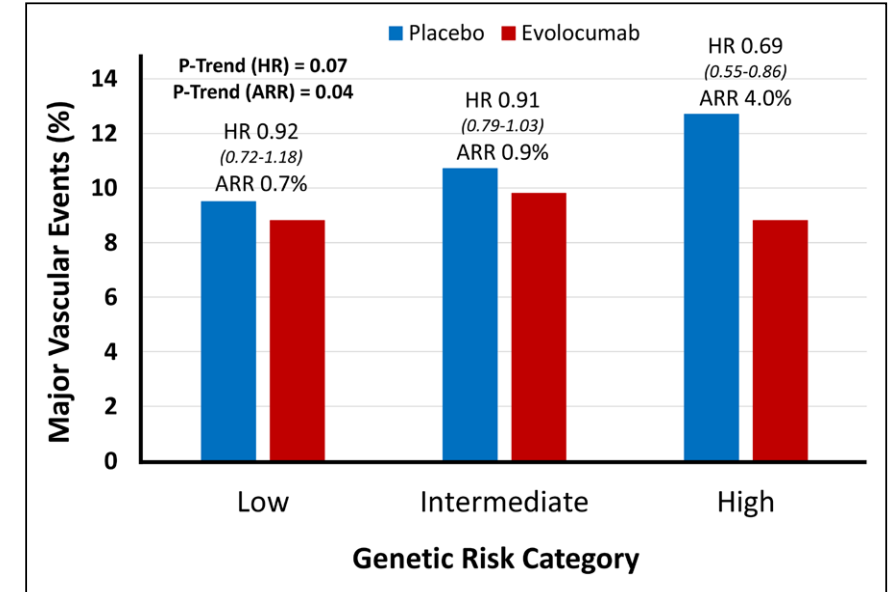


Figure 3: Absolute risk reductions of coronary heart disease events with statin therapy across genetic risk score categories

In PROVE IT-TIMI 22, the control group is moderate-intensity statin therapy (pravastatin 40 mg) and the statin group is high-intensity statin therapy (atorvastatin 80 mg).

GRSが高いと、スタチンによるCAD絶対リスク低下が大きい。
(Lancet 2015; 6736: 1-8.)



GRSが高いと、エボロクマブによるCAD絶対リスク低下が大きい。
(Circulation 2020; 141: 616-23.)

シングルセル解析 Chromium -10xGenomics

解析の種類	1検体の価格(税込)	
scRNA-Seq(3')	¥950,000	5000~10000細胞 3'ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む
scRNA-Seq(5')	¥950,000	5000細胞 5'ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む
scV(D)J	¥950,000	5000細胞 ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む
scRNA-Seq(5')+V(D)J	¥1,100,000	*同一サンプルから実施する場合のみ ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む
scATAC	¥950,000	5000細胞 ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む
scGEX-ATAC	¥1,600,000	5000細胞 ライブラリ調製費用とシーケンス費用(1億リード程度)を含む

*解析試料の提出方法についてはご相談ください。

東京大学新領域創成科学研究科生命データサイエンスセンターHPより
<https://lisdac.k.u-tokyo.ac.jp/department/ngs>

空間トランスクリプトーム解析 Visium -10xGenomics

		価格(税込)
Fresh Frozen	Tissue Optimization (1スライド* ¹)	¥250,000
	Gene Expression (1~4サンプル* ²)	¥2,500,000
FFPE	Tissue Adhesion test (1スライド* ³)	¥75,000
	Gene Expression 6.5mm (1~4サンプル* ⁴)	¥2,600,000
	Gene Expression 11mm (1~2サンプル* ⁵)	¥3,100,000
データ解析: Space Rangerまで (1サンプル)		¥50,000

*¹TOは1スライドに1組織となります。

*²GEは1スライドで4サンプルまで調製できます。

*³TAは1スライドに2組織までのせられます。

*⁴6.5mmスライドは少ないサンプル数でも個別に対応できる場合がございます。価格等はお問合せください。

*⁵11mmスライドは1スライドで2サンプルまで調製できます。

*詳細はご相談ください。

東京大学新領域創成科学研究科生命データサイエンスセンターHPより
<https://lisdac.k.u-tokyo.ac.jp/department/ngs>

機器名	型 式	使用料金 (1時間当り)
※下記金額は本格稼働時のもの。試験運用時は下記金額の半額。使用台帳作成時に留意のこと。		
原子吸光光度計	Shimadzu AA-6800	¥400
フローサイトメータ	BD FACSCalibur	¥800
定量PCR装置	Takara SmartCyclar	¥500
蛍光(RI)イメージアナライザー	Fuji FLA-3000	¥800
共焦点レーザー顕微鏡	Olympus FV-3000	¥2,000
共焦点レーザー顕微鏡	Leica TCS SP2	¥700
共焦点レーザー顕微鏡	Olympus FV-1200	¥1,400
共焦点スキャニングライブイメージングシステム	Yokogawa CSU-X1	¥1,400
円二色性分散計	日本分光 J-725	¥1,200
質量分析計 (MALDI-TOF MS)	AXIMA RESONANCE	¥3,000
質量分析計 (MALDI-TOF MS)	5800 TOF/TOF (プロテオーム解析)	¥3,000
質量分析計 (MALDI-TOF MS)	5800 TOF/TOF (イメージング解析)	¥600
ドラフト	オリエンタル技研工業 GHS-1500E	¥500

東京大学新領域創成科学研究科生命データサイエンスセンターHPより
<https://lisdac.k.u-tokyo.ac.jp/department/bio>