

— 綜 説 —

ファーマコゲノミクス (PGx) とオーダーメイド医療

渡邊 淳

日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学

日本医科大学付属病院ゲノム先端医療部

Pharmacogenomics and Personalized Medicine

Atsushi Watanabe

Department of Molecular and Medical Genetics, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Personalized Genetic Medicine, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Great advances in genomic research on the susceptibility to multifactorial genetic diseases and drug sensitivities have broadened the use of genetic information in clinical practice. In the United States, pharmacogenomic information is included in drug package inserts (labels). The United States Food and Drug Administration releases a list of drugs and valid genomic biomarkers for public use. Also in Japan in June 2008 information on the relationship between *UGT1A1* variants and the anticancer drug irinotecan was included in the drug label, followed by insurance coverage of genetic testing for *UGT1A1* in November of the same year. Such developments signal the start of the age of personalized medicine. Appropriate application of genetic information to personalized medicine in Japan requires different approaches to genetic information, as the current way of handling genetic information regarding single gene disorders in research and clinical practice is based solely on genetic exceptionalism. However, specific issues in introducing pharmacogenomics (PGx) to clinical practices remain unclear. Large differences exist in the implementation of personalized medicine among institutions. The number of genes related to personalized medicine will surely increase in the coming years. The issues that surround personalized medicine will need to be specified and clarified.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 9-17)

Key words: personalized medicine, pharmacogenetics, genetic information

はじめに

同じ疾患や病期に同じ治療（薬剤・投与量）を適用する従来の「標準医療」が必ずしも該当するすべての方に合わないことがあり、疾患の状態（病状、治療効

果、副作用）や疾患のなりやすさは個人差があることが知られていた。近年、個々人の多様性に基づき最適な医療を行う「オーダーメイド医療」が提唱されている。オーダーメイド医療は和製英語であり、欧米では、テーラーメイド医療 (tailor-made medicine)、個別化医療 (personalized medicine) とも表現される。

Correspondence to Atsushi Watanabe, Division of Personalized Genetic Medicine, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: aw3703@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

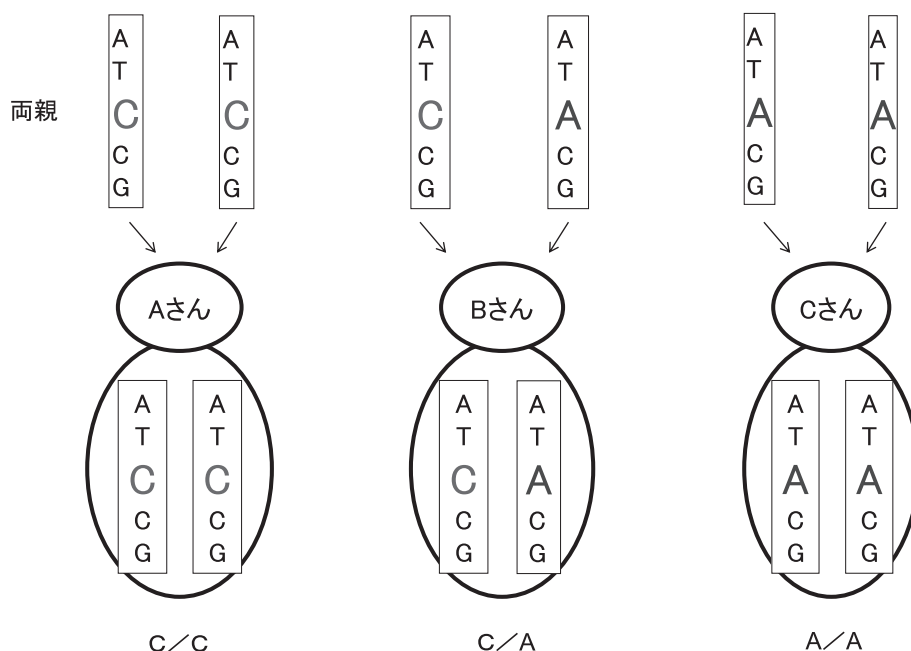


図1 遺伝子の個人差 (多様性) : 一塩基多型 (SNP スニップ) とは

多様性を引き起こす原因の1つとして、「個人により異なる遺伝子情報」が挙げられる。DNA配列の解読技術が進み、遺伝子情報の個人差と「病気のなりやすさ (疾患易罹性) の違い」や「薬に対する応答性 (効き方, 副作用) の違い (薬剤感受性)」との関連性が判り、「オーダーメイド医療」は実現の可能性を帯びてきた。「オーダーメイド医療」の実現は、患者が無用の副作用によって苦しむことが減り、不適切な投薬を減らし、また疾患の予防にも関わることから医療費削減への効果も期待されている。

個人によって違う遺伝子情報とは： 遺伝子多型

「個人により異なる遺伝子情報」とはどのようなものだろうか¹。

ヒトのゲノムの全塩基配列を解析するヒトゲノム計画 (Human Genome Project) は、1953年のDNAの二重らせん構造の発見から50周年となる2003年に完了した。ヒトゲノム計画では、ヒトゲノムの約30億塩基を構成するA (アデニン), G (グアニン), C (シトシン), T (チミン) の4種類の塩基が、染色体上にどのような順番で並んでいるかを明らかにした。塩基配列を比べると、約1,000塩基に1塩基 (0.1%) で個人間に異なる配列の違いが存在し、「一塩基多型 single nucleotide polymorphisms : SNPs, スニップス」と命名された。例えば常染色体上にある1つのC

とAによるSNPでは、CC, CA, AAの3種類のパターン (遺伝型) に分かれ、SNPは遺伝情報でもあるのでそれぞれの塩基は両親から受け継ぐ (図1)。SNPパターンの頻度は人種により異なる。

これらのSNPsの一部は、さまざまな個人の多様性すなわち疾患易罹性や薬剤感受性との関連が予測され、活発に進められた研究の成果はこれまでに数多く公表され医療の現場へ還元されつつあり、本稿では薬剤感受性を中心にオーダーメイド医療の現状と課題について報告する。

ファーマコゲノミクス (PGx) とは²⁻⁴ 薬物治療の個別適正化 (オーダーメイド投薬) に向けて

薬物応答と関連する遺伝子 (DNA および RNA) の変化に関する研究は、Pharmacology (薬理学) と Genomics (ゲノム学) から「ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics, PGx)」が作語され、「薬理ゲノム学」ともいわれている。ファーマコゲノミクスは、ゲノム情報に基づいた「個の医療 (投薬)」と「創薬研究開発」を目指し、特定の疾患群に対して有効かつ安全な医薬品を探索・開発するために、患者のゲノム情報 (遺伝的特徴) の解析を行いアプローチする手法でもある。「個の医療 (投薬)」では、もし、薬剤の効果 (または副作用) の程度が遺伝子の多様性によってコントロールされており、薬剤投与を開始する前の遺伝子診断により知ることができれば、薬の効き方 (効

表1 PGx の具体例 (2011年4月現在)

薬剤	効果 (効き方) の違い		副作用の違い
	ペグインターフェロン+ リバビリン	セツキシマブ	イリノテカン
対象疾患	C型肝炎	大腸癌	大腸癌, 胃癌, 肺癌, 卵巣癌
対象遺伝子	<i>IL28B</i>	<i>KRAS</i>	<i>UGT1A1</i>
遺伝子変化	生殖細胞	体細胞	生殖細胞
報告年	2009		1998
米国	添付文書	2009. 7	2005. 8
	添付文書	2010. 3	2008. 6
日本	ガイドライン	—	—
	検査	先進医療 2010. 8	保険適用 2010. 4

く量や効くヒトと効かないヒトを区別し)や副作用(出現する量や副作用の出るヒトと出ないヒトを区別し)を予測し, 薬剤の種類や投与量を変えることが可能となる。

PGx の現状

近年, PGx 遺伝子研究の成果が診療へ結びつく薬剤-遺伝子が増えてきている²⁻⁶。しかし, 薬剤により用途や活用法が異なり, ここでは診療に結びつつある2薬剤, すなわち1) 薬剤による副作用の違い(イリノテカン), 2) 薬剤の効果(効き方)の違い(ペグインターフェロン+リバビリン併用療法)を例としてこれまでの動向を紹介する(表1)。

1) 薬剤による副作用の違い

—*UGT1A1* 遺伝子多型とイリノテカン: 日本で最初に保険適用になったPGx

イリノテカン(CPT-11)は日本で開発された抗がん剤で, 1994年日本で, 1996年米国で発売された。肺がん, 乳がん, 子宮頸がん, 卵巣がん, 胃がん, 大腸がん, 悪性リンパ腫などの広範ながんに用いられ有効性が確認される一方で, 副作用も強く, 重篤な下痢, 骨髄抑制による白血球減少は致命的になるケースもある。イリノテカンは体内で活性分子「SN-38」に変換され, はじめて抗腫瘍活性を表す。SN-38は, 体質性黄疸を来すGilbert症候群の原因遺伝子でもあるUDP-グルクロン酸転移酵素(*UGT*)によって解毒され, 排出される。この*UGT*の活性が低い患者にイリノテカンを通常量を投与すると, SN-38が過剰となり重い副作用につながる。*UGT*遺伝子のプロモーター領域の多型の一つである*UGT1A1**28では, *UGT*遺伝子の発現量が低下, 酵素活性が下がるために,

*UGT1A1**28をもつ患者では, 重篤な副作用が発現するリスクが上昇することが見出された。

米国ではイリノテカン添付文書への*UGT*遺伝子に関する記載追加はFDAにより2005年6月に行われた。改訂された添付文書では, 処方の際には患者の*UGT1A1*遺伝子多型を調べ*UGT1A1**28をホモ接合でもつ場合には好中球減少のリスクが高くなることから, その基準は明らかではないものの初回投与量を減量するよう推奨している。日本においても2008年6月にはイリノテカン添付文書が改訂され, [使用上の注意]に「*UGT1A1*における2つの遺伝子多型(*UGT1A1**28, *6)をホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者では代謝が遅延することにより, 重篤な副作用発現の可能性が高くなることから報告されているため, 十分注意すること」と追記された。同年6月*UGT1A1**28*6検出用KITが2008年6月体外診断薬として製造承認され, 2009年3月に販売された。2008年11月にUDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子多型検査が保険適用となった。しかしながら, 日本において現在のところ, ハイリスク群の方に対する対処方法(減量など)について定説はなく, 現在市販後調査等の臨床研究が進められている。

2) 薬剤の効果(効き方)の違い

—*IL28B* 遺伝子多型とペグインターフェロン+リバビリン併用療法

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染によって起こるC型肝炎の治療として, 1992年に抗ウイルス療法としてインターフェロンが認可された。インターフェロン治療の有効率は感染ウイルス(HCV)の遺伝子型(ジェノタイプ)や血中ウイルス量により差があった。インターフェロン単独療法から, インターフェロン+リバビリン併用療法, さらに体内停滞時間が持続する

表2 PGx 遺伝子検査の対象となる遺伝情報の比較

	生殖細胞系列情報の多様性 (遺伝子多型: SNP)	体細胞変異	遺伝子発現情報
遺伝子変化を認める細胞	すべての細胞	一部の (主としてがん) 細胞	一部 (がん) 細胞
解析対象 (ヒト検体)	血液 (白血球) で可能	(主として) がん細胞	(主として) がん細胞
解析対象 (核酸)	ゲノム DNA	ゲノム DNA	RNA
変化持続期間	一生変化しない	その対象細胞のみ	その対象細胞のみ
次世代との情報共有	共有する	共有しない	共有しない
対象遺伝子変化	質 (変異・多型)	質 (変異)・量	量
解析対象遺伝子数	1つのことが多い	1つのことが多い	複数のことが多い
例	UGT1A1 HLA-B*5801 IL28B	K-ras EGFR Bcr-abl	OncotypeDX Mammaprint
PGx の運用指針	適用 (保険適用あるいは 先進医療であれば)	適用外	適用外

ポリエチレングリコールを付加したペグインターフェロン+リバビリンの併用療法が開発された。しかし、ペグイントロン+リバビリンの併用療法においても約20%はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が全く効かない。

2009年にペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果に関与する遺伝子多型の同定に成功した⁷。インターフェロンの関連遺伝子である *IL28B* 遺伝子の SNP (rs809991) に対して、そのリスク遺伝子多型パターン (マイナーアレル; TG, GG) を持つ HCV 患者群はリスク遺伝子多型パターンを持たない (メジャーアレル; TT) 患者群に比較しペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果が低いことが明らかになった。厚生労働省治療標準化研究班による「C型慢性肝炎の治療ガイドライン2011」⁸では、*IL28B* 遺伝子多型 (rs809991) パターンと治療選択肢の関連性との関連を明確にした。

わが国では、*IL28B* 遺伝子は2010年8月に「*IL28B* の遺伝子診断によるインターフェロン治療効果の予測評価」という名称で先進医療に承認され、2011年4月現在7施設が登録し実施している。

PGx における遺伝情報の特徴⁹

PGx は医療情報の中で遺伝情報を扱うが、従来遺伝子診断として想定される単一遺伝子病の遺伝情報とは質が異なる。以下に PGx における遺伝子検査の特徴を臨床検査、単一遺伝子病の遺伝子診断と比べながら検討したい。

1) 遺伝情報であるが、扱い方には違いがある

PGx では遺伝情報を扱うが、対象により (1) 生殖

細胞系列情報の検査、(2) 体細胞変異の検査、(3) 遺伝子発現情報の検査に分類される (表2)。ヒトゲノム・遺伝子特有の倫理問題などが存在する可能性があるのは、世代を超えて伝えられる情報である (1) の生殖細胞系列情報であり、オーダーメイド (テーラーメイド) 医療に関わる遺伝情報も、単一遺伝子病の遺伝情報と同じく遺伝子の変化は生涯変わらず、家系内で情報を共有する。(1) 以外の検査については通常の臨床検査と同様の取り扱いが適当である。

2) 表現型の出現は遺伝情報だけでは決まらない

PGx において表現型の出現は、単一遺伝性疾患とは異なり、1つの遺伝情報だけでは決まらない。すなわち、遺伝子情報とともにほかの遺伝子情報、遺伝子外情報 (年齢、性別、投与量、ほかの併用薬剤、嗜好品など) などの多因子で構成される (図2)。このような遺伝情報は、誰もが持っている遺伝子の多様性である。

3) 遺伝情報は薬剤を投与するときに初めて関わる

リスクのある遺伝型を持っていても、特定の薬物の服用や生活習慣により初めて表現型が生じるのであり、その薬を避けたり、生活習慣を改善することにより表現型を回避できる。

4) 同じ遺伝情報はさまざまな薬剤に影響することがある

薬剤の代謝経路は、異なる薬剤でも同じ経路を共有することが多い。例えば、PGx の解析対象となっている代表的な遺伝子である薬物代謝酵素遺伝子群 CYP (チトクローム P450) では複数の薬剤の代謝に関わっている。例えば、CYP2C19 はプロトンポンプ

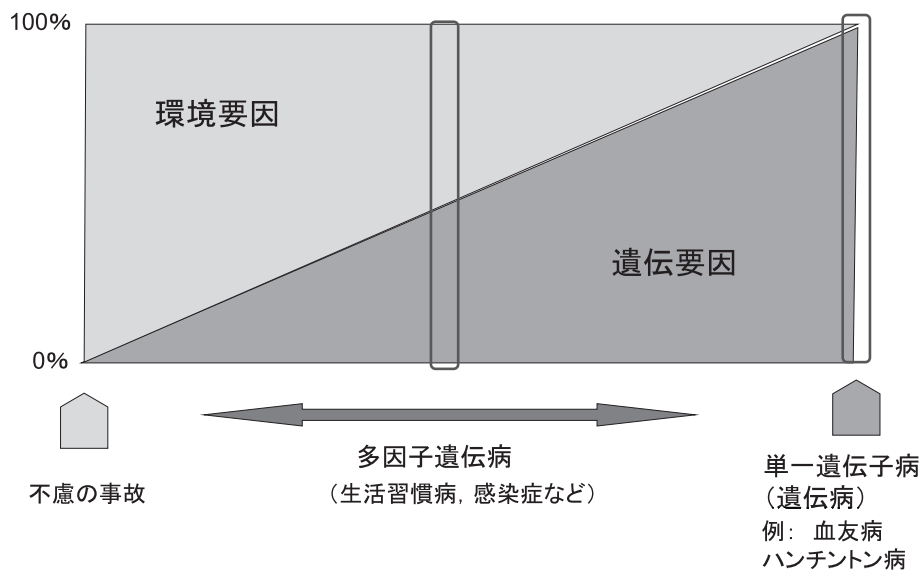


図2 疾患発症における遺伝要因と環境要因の関わり
PGx は多因子疾患 (遺伝要因+環境要因) となり, 単一遺伝子病とは異なる

阻害剤 (PPI) のオメプラゾール, 催眠鎮痛薬のジアゼパム, 抗てんかん薬のフェニトインなどに関連している。

5) 日本人での知見が重要となる

遺伝子多型の頻度は人種によっても異なり, また生活習慣や投与する薬剤量も異なる場合もあるため, 欧米の情報が役立たないことがある。

6) ときに, 遺伝性疾患との連続性がある場合がある

PGx の対象となる遺伝子において, 部位や質が異なる遺伝子変化 (遺伝子変異) を来すことで症状を呈する遺伝性疾患を来すことがある。

7) 家族への影響は少ない

ある薬物による重篤な副作用の原因が遺伝子にあると確定し, 親族も同様の可能性があるると判定されても, 親族はその特定の薬物の服用を避けることが出来るし, 実際にその対象薬物を一生の間に服用しなければならぬ場合はそれほど多くはない。

オーダーメイド医療では, 「遺伝情報」を扱うが, その情報はほかの親族への影響は小さく, 「個の医療」と考えてよいのではないだろうか。オーダーメイド医療で扱う遺伝情報の倫理的問題の程度は, 単一遺伝子疾患の場合より相当に低く, 血液型に近い医療情報ともいえる (表3)。

PGx を診療へ活用するための課題

<情報管理の点から>

PGx 情報は遺伝情報であるため, 倫理的, 法的, 社会的課題 (ELSI: Ethical, Legal, Social Issues) を有している。上述した内容を踏まえ, PGx の実現に向け得られた情報を診療へ活用するための課題を情報管理の面から考えてみたい。

1) 遺伝情報をどのように扱うか 2つの遺伝情報⁹

PGx 検査を行う過程での遺伝情報には, 採血から結果報告までに, 血液から抽出する「ゲノム DNA」と「検査結果 (遺伝子配列・多型パターン)」の2種類あり, それぞれを区別して対応する必要がある (図3)。

個々の遺伝情報の扱いは, 「究極のプライバシー」に代表されるように遺伝情報のもつ“個体固有性”, “予測性”, “世代共有性”, “有害性”の特性のゆえに「個人遺伝情報は特殊であり, 保護すべき」(遺伝子例外主義, genetic exceptionalism)¹⁰という考えと, それらの特性はほかの医療情報でも同様に有することがあり, 遺伝情報とほかの医療情報を実質的に区別することはできないという反遺伝子例外主義という考えもある。特に, 前項で示したように PGx 検査の結果は, 単一遺伝子病とは遺伝情報の質は異なり, 一般の臨床検査と同様に対応してもよいかもしれない。しかしながら, PGx 検査で扱うゲノム DNA は単一遺伝子疾患

表3 生殖細胞系列遺伝子情報の用途による比較

	遺伝子研究	遺伝病の診断	オーダーメイド医療		血液型検査
対象疾患	すべて	単一遺伝子病	すべて (多因子疾患)		様々
検査目的	研究	確定診断	疾患感受性	薬剤反応性	輸血療法
検査依頼者	研究者	本人, 家族	本人	本人, 担当医	担当医
結果開示	原則しない	本人	本人, 担当医	担当医, 本人	担当医, 本人
本人の利益	-	+	+(予防)	+(治療)	+(治療)
本人の不利益	-	時に+	小	小	小
家系内への影響	-	+	?	小	小
ガイドライン	3省指針	厚労省 日本医学会 (前10学会)	日本医学会 (前10学会)	PGx 運用指針 日本医学会 (前10学会)	

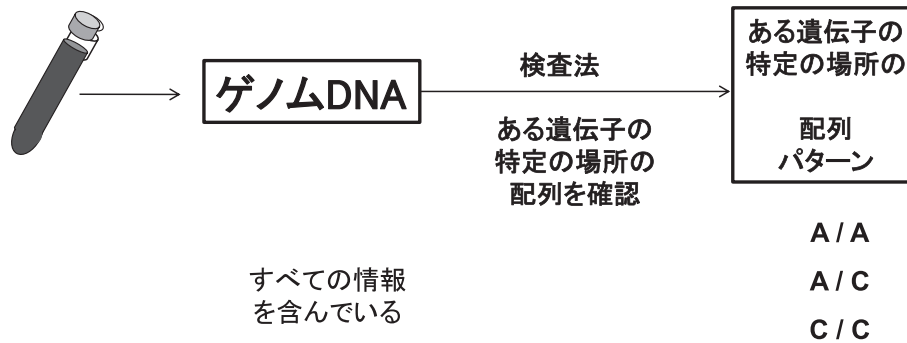


図3 PGx 検査に関わる2つの遺伝情報

と同様で、すべての遺伝情報が含まれているため、ゲノムDNAは単一遺伝子疾患と同様な取り扱いが必要である。

2) 個人情報の管理をどうするか 「匿名化」と「検査結果へのアクセス」

1)に密接に関連するのは個人情報の管理であり、「匿名化」と「検査結果へのアクセス」の2つに分けられる。「匿名化」は遺伝子研究の場合検体採取後に行うが、PGx検査の場合も同様に匿名化を行うかどうかである。検査結果へのアクセスを限定するかも大きな課題である。PGx検査で得られた情報は薬剤を使用しなければ必要ないが、使用時には薬剤に関わる職種(担当医以外に薬剤師、看護師など)と情報を共有することは治療への有効度が増すと想定される。さらに一つの遺伝子情報が複数の薬剤へ影響もあることから、検査結果が将来活用できる場合を想定し結果の保存など継続性への対応が必要である。オーダーリングシステムや電子カルテへの導入にあたっては、PGx検査結果へのアクセス範囲を広げる検討が求められる。

PGx 遺伝情報に対する日本での状況

PGxに関わる遺伝情報は、2004年8月に遺伝医学関連10学会より制定された「遺伝学的検査に関するガイドライン」¹¹では、単一遺伝子疾患と同様に扱うように記載されていた。

その後、上述した日本で初めてのPGx遺伝子多型検査であるUGT1A1多型検査が2008年11月保険収載され、UGT1A1 *28 *6検出用KITが2009年3月24日発売されるに伴い、発売同日に遺伝子検査に関わる3学会(日本臨床検査医学会、日本人類遺伝学会、日本臨床検査標準協議会)により「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」¹²(以下指針)が策定された。本指針の適用範囲は診療(保険診療、先進医療)においてPGx検査として実施する遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)とし、K-ras遺伝子検査のような体細胞遺伝子検査(主としてがん細胞のみにみられる遺伝子変化に基づいたPGx検査)(表1, 2)やヒトゲノム・遺伝子解析研究および薬事法に従い実施される治験(市販後調査を含む)は対象外としている。

本指針では、PGx検査は単一遺伝子疾患における診断と異なる遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)

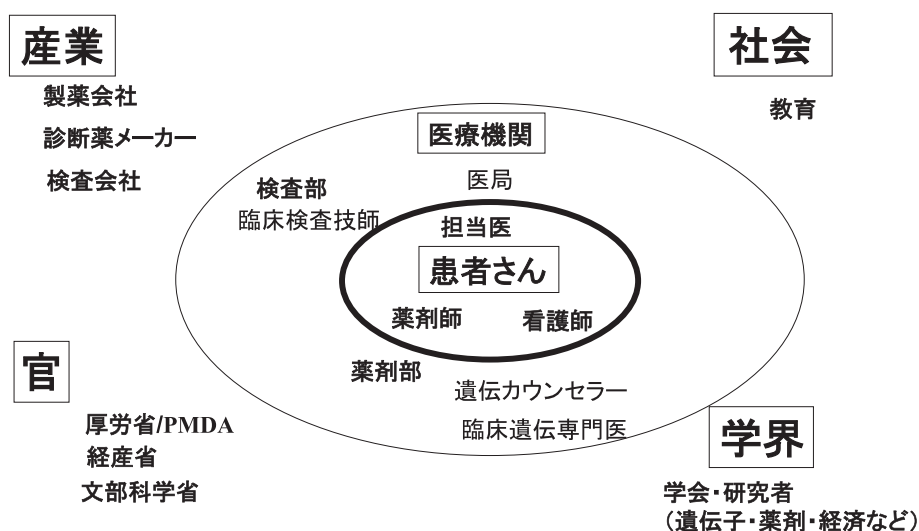


図4 オーダーメイドに関わる様々な立場

であることを明確にした。PGx 検査実施に際し、1. 検査実施時のインフォームド・コンセント、2. 検査前後の説明、3. 個人の遺伝情報の保護、4. 検査に用いた生体試料（検体）の取扱いの4項を要件として定めた。PGx 検査を取巻く環境や技術的進歩が非常に早いことから、本指針はすでに2009年11月、2010年12月に2回改定され、PGxの進展を物語る。

2004年8月に制定された遺伝学的検査を取り扱う際のガイドラインは、2011年2月日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」¹³に改訂され、薬理遺伝学検査は「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」に準ずるとされた。

PGx 実現に向けて

医療機関で起きている課題を解決するには^{9,14}

PGx 実現に向けてこれまでの医療と異なる枠組みが求められる。医療機関で起きている課題に対する解決への道筋を考えてみたい（図4）。

1) PGx における Key person は誰か？

PGx では、遺伝情報を診療に活用することになる。患者個人にとり最適な治療法を提案するには、得られた遺伝子情報とともにその他の検査データ、患者の容態を総合的に判断され、ときに結果によっては、減量や他薬剤への変更など治療内容が変わることがある。したがって、PGx 情報を有効に活用するには治療に直接関わる「主治医」が扱いを理解して対応することが重要である。一方で、「主治医」の多くは遺伝情報

の扱いには慣れておらず、「主治医」をサポートできるシステムが求められる。

2) 医療機関でのサポート

PGx は、単に検査を行うだけでなく、主治医や患者へのサポートを医療機関内の様々な領域が協力し合って病院全体としての取り組みが必要となる。医療機関での課題について以下に述べる。

1) PGx 検査は遺伝情報を取り扱うため、「どのように扱えば」がわからない場合がある。ときに、説明内容などで不明な点、現場での倫理面での対応や遺伝カウンセリングへのアクセスも求められ、臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーとの連携などが想定される。

2) 一方で、PGx 検査は他の遺伝学的検査とは扱いが異なり、臨床検査と同様に「匿名化をしなくてもよい」検査であることを施設内で周知する。遺伝情報ではあるが、特定の薬物を使用しなければ実際上の影響はなく、今後件数が多くなると、匿名化・匿名化解除というステップは返ってヒューマンエラーを惹起する可能性がある。

3) 主治医が検査結果を解釈する際に懸念されるのは、得られた情報をどのように主治医に提供されるかという点である。検査結果による減量の程度などの薬剤の投与方針はまだ決まっていないこともあり（case by case）、報告書への付加情報の記載¹⁵や最新の情報へのアクセスが必要となる場合があるため薬剤部・製薬会社との連携が必要である。

4) 検査結果情報の扱いについては、2) から、ほかの臨床検査と同じく、「カルテに」貼付・記載できる

情報として扱い、主治医に返却した後の、他医療者、特に関連職種（薬剤師・検査部）との院内での情報共有（特に薬剤師は服薬指導という面からも重要な役割を担うと期待される）やささらに不変であるため、将来に渡る有用な活用を目指した情報共有ができるよう電子カルテへの対応や患者本人が情報を持つ等の方策の検討が必要である。

5) ほかの遺伝学的検査と異なる検査であることを施設内で周知（教育）する機会を設けることが重要である。医療施設内に導入する際に、主治医だけでなく医療者間・一般市民への教育、倫理委員会への働きかけなどに向けて、PGxを含めた遺伝情報の幅（生殖細胞系列、体細胞変異）に詳しい遺伝子医療部門担当者が関わることが望ましい。

6) 近年、医療現場を通さず直接消費者に提供される遺伝学的検査であるDTC遺伝学的検査（Direct-to-Consumer Genetic Testing）としてオーダーメイド医療の遺伝子が対象となっている。結果解釈に様々な要因があるため、直接消費者に提供されるにはさらなる検討が必要であり、困惑している被検者への対応も必要である。

上記すべてを「主治医」が行うことは難しく、薬剤により異なる複数の診療科が関わることから、医療機関では先進医療として扱うことも考慮すると、施設内でPGxに関わる部署（例えば、検査部、遺伝診療科、薬剤部）が求められる。

3) 医療機関外からのサポート

施設間でPGxへの対応に幅を生じており、一施設内での検討は難しい場合も多い。医療機関へのサポートはどのようにすれば良いだろうか。教育コンテンツ、ガイドラインやインフォームド・コンセントの共通フォームをダウンロードできる信頼できる情報源の構築が早急に求められる。臨床研究が進み、エビデンスが集積することで、PGxの意義や費用対効果が明確になり¹⁶、添付文書やガイドラインへの記載やPGx検査が保険診療になることもオーダーメイド医療の進展する要因になる。どの医療機関でも検査を行う者が異なっても常に同じような結果が得られるように、検査の標準化、自動化（診断薬メーカーによるキットや専用機器の開発など）が求められる。医薬品開発時にゲノム情報が利用されるように、製薬会社と診断薬メーカーが連携して医薬品と診断薬の同時開発を目指すコンパニオンダイアグノスティックス¹⁷という動きもみられている。

4) 人に関する遺伝教育の充実

PGxで扱う遺伝情報は遺伝子の多様性であり、まただれもが検査を受ける可能性があることから臨床検査と同じように扱われる場面も多く見られている。また、単一遺伝子病の遺伝学的検査結果も臨床現場で活用され、主治医が扱う機会が増えてきた。しかしながら、日本における医療者のみならず、一般国民の遺伝リテラシー（認知度）には幅がある¹⁸。今後PGxの普及によりわれわれ誰もが有するゲノムを臨床現場で扱う機会が増え、PGx情報を有効に活用するためにも人に関する遺伝教育の充実が求められる。

PGx 実現に向けて

日本医科大学付属病院の試み²⁰

遺伝子研究の成果が臨床に反映できることになる一方で、遺伝情報を含んでいるPGx情報を臨床に活用するためには上記に挙げた課題を検討する必要がある。同じ薬剤でも複数の診療科が関わり、一つの診療科で対応するには難しい場合がある。2008年4月オーダーメイド遺伝子医療を実現するため、付属病院に「ゲノム先端医療部」が開設された。臨床医・遺伝診療・解析部門・薬剤部のメンバーからなるworking groupを発足し、候補薬剤を含め検討を行った。最初に、抗がん剤であるイリノテカンによる副作用関連のUGT1A1遺伝子多型検査を検討し、担当臨床各科（呼吸器内科、消化器外科、女性診療科、消化器内科）、薬剤部とも連携をし、付属病院倫理委員会における承認を得た後、院内で検査施行し結果報告するシステムを構築し、2008年9月より検査を開始した。2009年5月からは保険適用となった診断薬が販売され、「ゲノム先端医療部」でも保険診療としてUGT1A1の遺伝子検査を行い迅速な結果報告とともに最新の情報を提供できることを可能とした。ペグインターフェロン+リバビリン併用療法に対するIL28B遺伝子多型を担当臨床各科（肝臓内科、消化器内科）と連携し、2011年11月から開始した。PGxの対象となる薬剤は増えつつあり、関連臨床科とともに臨床応用の候補につき検討を進めている。

病気のなりやすさ（疾患易罹患性）に関する研究成果 日本からの発信

病気のなりやすさ（疾患易罹患性）に関する研究も近年大きく進展している。日本においても、「個人の遺伝情報に応じた医療の実現化プロジェクト」が行わ

れている。2003年度に開始されたオーダーメイド医療実現化プロジェクト²⁰では、東京大学医科学研究所・理化学研究所ゲノム医科学研究センターが47疾患を対象とし日本医科大学を含む66協力医療機関病院で収集された約30万症例（約20万人）のDNA・血清試料・臨床情報のバイオバンクを構築した。バイオバンクを特定の個人が全ゲノム中にどのようなSNPパターンをもつのかを網羅的に関連する多因子の検出を容易にしたゲノムワイド関連解析（genome-wide association study; GWAS）手法を用いて解析が進められた。これまでに、医薬品の副作用だけではなく、心筋梗塞、川崎病、関節リウマチ、変形性関節症、気管支喘息、2型糖尿病、大腸がん、子宮内膜症、ケロイドなどの関連SNPsが同定されている。発見された候補SNPについて、臨床応用に向けて疾患との関連の再現性や疾患の病期（重症度）・病型との関連性について、さらに検討が行われている。

おわりに

PGxを中心としたオーダーメイド医療実現に向けた現状ならびに課題を示した。この数年の状況をみると、PGxが現実味を帯び、身近になりつつある²¹。近年、単一遺伝子病も含めた遺伝学的検査結果の臨床での活用機会も増えてきている。今後、オーダーメイド医療を実現するには、基礎医学研究成果を臨床へと潤滑に橋渡しする道筋の構築とともに、医療に関わる様々の立場による産・学（医療機関）・官間における連携（図4）が推進され、課題を解決し、医療現場に還元されることが期待される。

謝辞：日本医科大学付属病院におけるオーダーメイド医療実現に向けて、先駆的にご指導いただいております日本医科大学付属病院ゲノム先端医療部・大学院分子遺伝医学主任教授 島田隆先生、日本医科大学老人病研究所所長 南史朗先生に心よりお礼申し上げます。

文献

- Nussbaum R et al: Thompson & Thompson Genetics in Medicine (7th ed). 2007; Saunders (福嶋義光監訳『トンプソン&トンプソン遺伝医学』メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009).
- CIOMS: Pharmacogenetics—Towards Improving Treatment with Medicines. 2005; CIOMS (津谷喜一郎監訳『ファーマコジェネティクス—薬物治療の改善を目指して』テクノミック, 2005).
- OECD: Pharmacogenetics: Opportunities and Challenges for Health Innovation. 2009; OECD.
- Nebert DW, Zhang G, Vesell ES: From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. Drug Metab Rev 2008; 40: 187-224.
- 澤田純一：ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用. 国立衛生研究所報告 2008; 126: 34-50.
- Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM: Genomics and drug response. N Engl J Med 2011; 364: 1144-1153.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009; 41: 1105-1109.
- 厚生労働省治療標準化研究班：C型慢性肝炎の治療ガイドライン2011. 2011.3 <http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HVC1-7.pdf>
- 渡辺 淳, 島田 隆：オーダーメイド遺伝子医療の現状・課題と展望 医療の現場では 問題提起 オーダーメイド医療で遺伝情報を適切に利用するための課題. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2009; 30: 69-72.
- 額賀淑郎, 津谷喜一郎：「遺伝子例外主義」問題の動向. 日本医師会雑誌 2006; 134: 2385-2390.
- 遺伝学的検査に関するガイドライン. 2004; 遺伝関連10学会.
- 「ファーマコゲノミクス検査の運用指針」. 2010 <http://www.jslm.org/others/news/genomics101201.pdf>
- 日本医学会：「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」. 2011 <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>
- 渡邊 淳：ファーマコジェネティクスへの対応. 第8回全国遺伝子医療部門連絡会議報告書. 2010; pp 92-97.
- 鈴木洋史, 山本武人, 辻 省次：病院診療システムへのファーマコゲノミクスの導入. 日本医師会雑誌 2010; 139: 609-613.
- 成 倫慶, 津谷喜一郎：ファーマコジェネティクスと経済. ゲノム医学 2007; 7: 187-191.
- 中谷 中, 登 勉：ファーマコゲノミクス検査によるオーダーメイド医療の動向. 臨床検査 2010; 54: 1607-1613.
- 渡邊 淳, 島田 隆：遺伝医学教育の現状と課題. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望—. 日本臨床 2010; 68 (Suppl 8) : 335-339.
- 渡邊 淳, 島田 隆：ゲノム情報を医療現場で適切に利用するための課題—日本医科大学付属病院での試み. ファルマシア 2010; 46: 415-420.
- オーダーメイド医療実現化プロジェクト <http://www.biobankjp.org/work/result.html>
- Hamburg MA, Collins FS: The path to personalized medicine. New Engl J Med 2010; 363: 301-304.

(受付：2011年12月8日)

(受理：2012年1月11日)