

第4章

病気・薬剤とゲノムの関係を探る

《遺伝子多型研究センターからゲノム医科学研究センターへ》

2000（平成12）年に発足した遺伝子多型研究センター（SRC）およびその後継のゲノム医科学研究センター（CGM）が目指したのは、SNP（一塩基多型）を日本人のゲノムから拾い出して、疾患に関連する遺伝子を特定することであった。その研究から、例えば心筋梗塞関連遺伝子や2型糖尿病関連遺伝子が発見され、今日の疾患関連遺伝子研究へと花開いている。またSRCが参加した国際HapMap計画の成果として、病気のかかりやすさ等に関連する遺伝子研究の重要な基盤が構築された。さらに、CGMはゲノムワイド関連解析の研究において、圧倒的な存在感を示すことができた。

2013年、CGMは免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）と統合されて、統合生命医科学研究センター（IMS）が誕生した。

第1節 遺伝子多型研究センター（SRC）

SNPによる疾患遺伝子の研究

2000（平成12）年にミレニアムゲノムプロジェクトの一環として発足したSRCは、豊島久真男センター長の下、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長を兼務する中村祐輔を中心として、田中敏博、関根章博、大西洋三、山田亮、角田達彦らが、SNPのデータベースづくりとSNPタイピングの技術開発に注力した。発足最初に「これから2年間は生物学的に面白い論文は書けません」と豊島が挨拶したとおりで、後の研究に必要な土台づくりに専念したのであった。

そもそも、当時の*Nature*や*Science*の論評では、患者を対象にしたSNPによる疾患遺伝子の研究は不可能とされていた。そうした逆風の中で、中村は、「遺伝子領域のSNPに絞って調べて応用研究を進める」という斬新な計画を立てた。もともとなった仮説は、「疾患解析にとっては、遺伝子内領域のSNPのほうが他領域のSNPよりはるかに有用性が高く、さらに、数もある程度限られているのではないか」というものであった。

この計画は当時、完全長cDNA研究を推進していた日本の戦略ともうまく適合した。計画は認められ、理化学研究所の遺伝子多型研究センターによるSNP研究と、科学技術振興機構（JST）によるSNP発見プロジェクトが発足したのである。

SNP発見プロジェクト

SNP発見プロジェクトは、SRCの田中、大西、山田の3名が中心になって現場の立ち上げを行い、その指導の下に芳賀久典、JST所属の30名のテクニカルス

タッフをチームに分けて、それぞれにリーダーを置く責任体制を取った。UniGeneデータベースをもとにして、山田と大西がエクソン領域（タンパク質アミノ酸配列をコードするゲノムDNA配列〈領域〉）とその近辺を対象領域としてPCRプライマー（検出したいDNAの相補配列）を設定、ゲノムから増幅して塩基配列を読み取ることにより、SNPを同定した。2年間に15万SNPのデータベースを作成することを目標にスタートしたが、紆余曲折の末、2年間に約20万のSNPを同定するという予定以上の成果を上げた。

疾患関連遺伝子を発見するための高速SNPタイピングは、未知の世界だった。そこで田中、大西、山田はアメリカ、欧州の提案のあった各社を分担して訪問、調査した。調査が終わりに近づいたころ、ベンチャー企業のサードウェーブ社からインベーター法の提案があり、ボストンの帰りに大西がサンフランシスコに立ち寄り、技術をチェックした。ゲノムから直接データが取れ、2種の蛍光で検出する方法などがシンプルで多数の処理に適していると感じ、この技術の採用を決めたのである。

高速ロボットの構築、多量処理は再び未知の世界であった。関根を中心に、鈴木英之らのメンバーがオリジナルカードや超音波シールの開発を行い、反応の少量化、安価なインキュベーターの使用などでゲノムワイドのSNPスキャンに必須なテストの高速化を達成し、さらにDNA使用の少量化によりゲノムワイドのスキャンとコストダウンに革新的な成果を上げた。また、SNP検定用の膨大な数のプライマー、プローブ（検出用の蛍光物質を統合したDNA断片）（冷凍庫20-30台分）の迅速な扱い、倉庫管理、プログラム開発も大変な仕事であった。

苦労したSNPのデータ解析

それに続くSNPデータの解析も、苦労の連続だった。当時世界最高速のロボットからのデータを収集し、解析し、疾患チームごとに結果を渡す部分を角田が担当したが、外界から遮断されたネットワークをSRC内に構築したり、解析方法を一から考えたり、疾患チームからのさらなる依頼をもとに解析するなど、日々新たな仕事に追われた。

また、公共のゲノムデータの中には多くの間違いがあり、内容が更新されるごとにゲノム上の遺伝子の位置が変わったり、あるいは連鎖の順序が逆になったり、フォーマットさえも無警告で変更されたり、現在の研究者には想像もできないような出来事が続いた。このような状況であったため、大量のSNP情報から塩基配列情報、ゲノム上の遺伝情報に変換する角田らのチームの作業は困難を極めた。

さらに、初期には被検者のゲノムDNA不足のため、患者のセットが変わることもあった。こういった場合は広汎な連鎖不平衡解析の対象から外さねばならないため、全データの入れ替えを伴い、情報グループには大きな負担となった。また、遺伝統計学は世間で考えられているよりもはるかに奥が深く、解析手法も一つ一つの積み上げが必要であったのである（詳細は[88年史](#)374-378ページ参照）。

心筋梗塞関連遺伝子を同定

そうした積み重ねの末に、2002年秋、田中と尾崎浩一のチームが心筋梗塞関連遺伝子としてリンフォトキシン α を同定することに成功し、世界で初めてSNPを用いたゲノムワイド関連解析の成果として*Nature Genetics*に論文を発表することができた。SNPの有用性を世界に示すことができ、豊島の呼び掛けで祝杯を挙げた。

ここから、リウマチをはじめとする疾病研究の新たな展開につながっていった。これらのデータをさらに使い、角田が全染色体上の連鎖不平衡地図を構築し、代表となるSNPセットを同定した。これに加藤護や川口喬久がエクソンSNP等を加え、パールジェン社にタイピング発注、それを用いて高橋篤が解析、前田士郎チームの2型糖尿病関連遺伝子*KCNQ1*の発見につながった。

バイオバンク・ジャパンと国際HapMap計画

この糖尿病研究をはじめ、SRCのゲノムワイド関連研究をさらに飛躍させたのが、バイオバンク・ジャパンである。これは2003年に文部科学省の「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」（後述）として、東大医科研とSRCが中心となって始まった。中村が全国の病院に声をかけ、田中、大西がこの疾患バンクのゼロからの立ち上げに尽力した。それにはインフォームドコンセント（提供者の同意）の取得や、電子カルテからの臨床情報の収集項目の決定、収集のためのメディカルコーディネーターのしくみづくりと教育・養成、保存タンクや自動管理ロボットの構築、毎月の収集の進捗管理など、さまざまな苦労があった。その全国の病院から集められた、世界最大級の47疾患、20万人（延べ33万症例）のDNA、血清、臨床情報は、今やわが国の疾患研究を支える貴重な財産となっている。

2003年以降、SRCの研究活動は徐々にオーダーメイド医療実現化プロジェクトを中心に進められるようになった。同時に開始された国際HapMap計画（国際ハップマップ・プロジェクト）は、日本、アメリカ、英国、中国、カナダとナイジェリアの研究機関が参画し、アジア人・白人・アフリカ人の3人種の遺伝子多型をデータベース化する国際共同研究であったが、日本においてはオーダーメイド医療実現化プロジェクトの中で理研SRCが担当することとなり、単一センターとしては世界最大の貢献をすることになった。

2005年に中村がSRCセンター長に就任したことにより、中村は東大医科学研究所ヒトゲノム解析センター長、理研SRCセンター長、オーダーメイド医療実現化プロジェクトリーダーの全てを兼務することとなり、その後のセンターの活動は実質的に中村を中心として進められた。

第2節 国際HapMap計画

ハプロタイプの地図を作る

国際HapMap計画は、人の全ゲノム上のハプロタイプ（一染色体上に並ぶ多型の組み合わせ）の地図を構築することを目的として、2002（平成14）年に国際共同研究組織として始まった。その成果は2016年現在、病気のかかりやすさや薬剤応答（効果・副作用）等に関わる遺伝子やゲノム配列の個人差を見つけるための、多くの研究の重要な基盤となっている。

日本の窓口は、理研遺伝子多型研究センター（SRC）および東大医科研の中村が担った。東京在住の日本人44人、北京の漢民族系中国人45人、アメリカのユタ州住民30トリオ（両親と子）、ナイジェリアのイバダンのヨルバ族30トリオの各集団で、SNP（一塩基多型）の遺伝子型を決定（タイピング）し、ハプロタイプを組み、ゲノムの個人差を代表し表現するSNPセットを決定する、という構想だった。

日本では、SRCで構築した世界最高速のロボットが使い、日本人SNPのデータベースJSNP構築も極めて順調だった。しかし、下記のように、苦労の連続だった。

深夜の国際電話会議

2001年7月、ワシントンDCでキックオフミーティングが開催され、中村、田中、山田が参加した。2002年10月のワシントンDCのミーティングで正式に国際HapMap計画が発足し、各分担を決めた。続く毎年2-3回の国際ミーティングに中村、田中、角田が参加した。年1回はコールドスプリングハーバー研究所で、他の回は各機関の持ち回りで開催され、2004年12月には東京で開催された。

それとともに、月2回のステアリングコミッティーの国際電話会議（日本は大抵深夜か早朝）が開かれ、中村、田中が東大医科研の中村教授室から参加し、途中から角田、関根も横浜から参加した。また、中村は、月2回の各国代表による電話会議にもコリンズ（Francis Collins）らと共に参加した。データベースセンターと解析グループの国際電話ミーティングは角田が参加して進めた。

ELSI（倫理法律社会問題）委員会が設置され、インフォームドコンセント取得のもとDNA試料が収集された。当時、同意の取り方は国の間で違いがあり、調整は難しかったが、最終的に日本・中国はそれぞれの国の定めにとって行うことに合意した。それでも、試料収集は容易ではなかったという。

解析における紆余曲折

これらゲノムDNAに対し、5kbごとに、5%以上の集団内頻度のSNPをJSNPやdbSNPから拾い、タイピングする。実はこれが大変な難作業だった。集団によって、その領域にSNPがデータベースになかったり、タイピングしても低頻度すぎたり、実は単なるシーケンスエラーであったりと、その都度、代わりの

SNPを見つけるためにかなりの労力を要した。

データは毎月、アメリカのコールドスプリングハーバー研究所のデータセンター（DCC）に転送されていった。日本グループは予定を上回るペースでデータを提出してプロジェクトを率いただけでなく、常に世界最高精度、世界一の速度を保った。

初期のころ、DCCで整理すると、機関の間で不整合性が見られるという大問題が発生した。そこで、各国で、実験機器までさかのぼり、一からチェックし直していった。その結果、DCCの標準化規定の曖昧さによる解釈の違いや、未決定だったゲノム配列のバージョンの違いなどに起因することが分かり、データの標準化がいかに難しいものであるか、関係者一同痛感したのである。

解析グループでは、ハプロタイプを決定した後、SNP同士が連動する単位のハプロタイプブロックを同定し、ハプロタイプを表現するのに必要十分なSNPセットを決める、という方向で進んでいた。ところが、SNPを稠密にすればするほど、ブロックが小さくたくさんできることに角田が気づき、国際ミーティングの場で指摘した。これがきっかけで、連鎖不平衡という遺伝統計学の明確な指標で、代表SNPを決める方向へと流れが変わったのである。

国際HapMap計画の意義と副産物

紆余曲折と度重なる更新を経ながらも、約3年後に計画は完成した。2005年10月27日、ソルトレークシティでのアメリカ人類遺伝学会に併せて、中村とコリンズが完成の記者会見を行い、*Nature*誌への論文掲載と同時に全データも全世界に無償で公開した（フェーズ I、269人の約110万SNPのタイピングデータ）。日本は5、11、14、15、16、17、19番の7染色体、全データの24.3%を担当し、一機関としては世界最大の貢献であった。

この2005年の論文は医学応用や人類遺伝学的考察も加えた大論文だったが、

平成14年10月、日本、アメリカ、英国、中国、カナダの機関で、アジア人・白人・アフリカ人の3人種の100万カ所の遺伝子多型をデータベース化する国際HapMapプロジェクトに参画



国籍	解析研究機関	ゲノム解読率	染色体	使用装置
日本	RIKEN	24.3%	5, 11, 14, 15, 16, 17, 19	Third Wave Invader
英国	Wellcome Trust Sanger Institute	23.7%	1, 6, 10, 13, 20	Illumina BeadArray
カナダ	McGill Univ. / Genome Quebec Innovation Centre	10.1%	2, 4p	Illumina BeadArray
中国	Chinese HapMap Consortium	9.5%	3, 8p, 21	Sequenom MassExtend, Illumina BeadArray
アメリカ	Illumina	16.1%	8q, 9, 18q, 22, X	Illumina BeadArray
	Broad Institute of Harvard and MIT	9.7%	4q, 7q, 18p, Y, mtDNA	Sequenom MassExtend, Illumina BeadArray
	Baylor College of Medicine	4.6%	12	ParAllele MIP
	UCSF / Washington Univ.	2.0%	7p	PerkinElmer AcycloPrime-FP
	Perlegen Sciences		All	High-density oligonucleotide array

単一の研究グループとしては、
ゲノム医科学研究センターが世界最大の貢献

国際ハップマップ・プロジェクトへの貢献

中村、田中、角田で日本語訳を行い、*Nature*から出版された。その後、パルジェン社がデータを追加するなどし、最終的に約700万SNPになった（フェーズII）。2007年10月には、連鎖不平衡による冗長さを解析で除いた代表SNPセット（約55万SNP）を公開し、*Nature*から論文出版した。このセットが商用チップに搭載され、世界のゲノムワイド関連解析が一気に加速したのである。

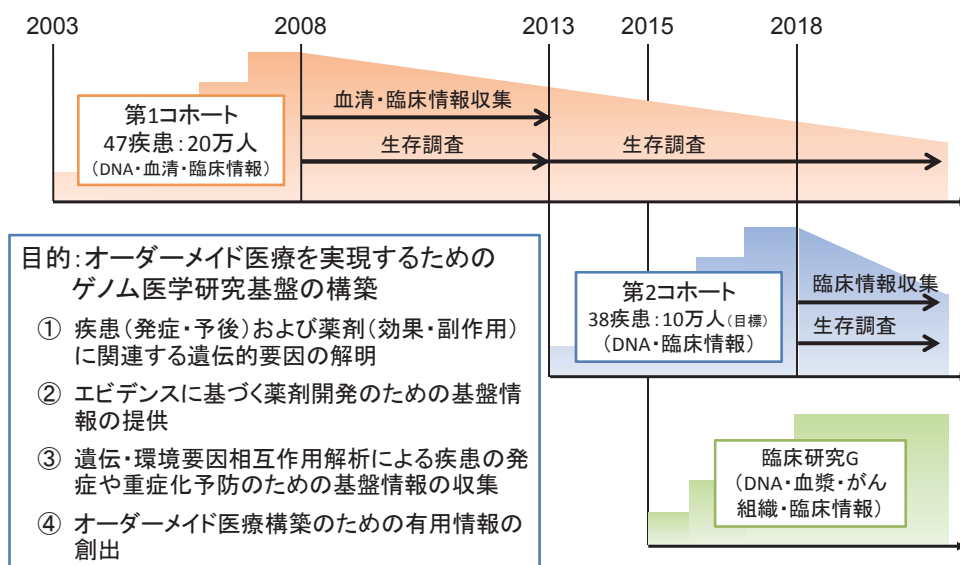
国際HapMap計画は多くの疾患研究に役立っているとともに、副産物も計り知れないものがある。遺伝子発現に関わる多型eQTLを初めて全ゲノム上で調べたり、代表SNPセット以外の特に低頻度のSNPの情報までも推論し、病気等との関係を探索できるインピュテーション（imputation：補完という意味）とよぶ数学的方法が最初に提案・開発されたのもこの計画であった。

第3節 ゲノム医科学研究センター（CGM）

ゲノムワイド関連解析の独壇場

2008（平成20）年に理研の第2期中期計画が始まると同時に、SRCは外部有識者による評価制度であるSRCアドバイザリーカウンシルから「医療をゴールに置いていることを前面に打ち出すべきである」との提言を受け、SRCからゲノム医科学研究センター（CGM）へと名称変更を行った。同時に、国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）に国立がんセンターと共同で参画し、ウイルス性肝臓がんのゲノム解析を開始した。

また、米国立衛生研究所（NIH）の薬理遺伝学研究グループであるファーマコゲノミクスリサーチネットワーク（PGRN）と国際薬理遺伝学研究連合を結成し、PGRN側の研究者が収集する種々の臨床研究サンプルを、理研CGMがイルミナ社のゲノムワイド解析用SNPアレイを用いて無償でSNPタイピングを実施し、共同で薬剤反応性に関する薬理遺伝学研究を実施するという国際共同研究



バイオバンク・ジャパンの研究基盤整備

を開始した。

この当時のCGMの研究は、オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおいて東大医科研に設置されたバイオバンク・ジャパンの47疾患・20万人を用いたゲノムワイド関連解析研究が中心となっており、これを強力に推進するため、基盤技術開発研究グループの久保充明グループディレクターと統計解析研究チームの高橋篤上級研究員（2010年よりチームリーダー）が中心となって大規模なゲノムワイド関連解析を次々と実施し、各疾患の解析結果はCGM内の六つの疾患研究チームや東大医科学研究所等の疾患研究者に提供され、論文化されるシステムが構築された。その結果、CGMは2010年から2012年にかけて、ほぼ毎月、ゲノムワイド関連解析の論文を*Nature*または*Nature genetics*誌に発表するようになり、一部の研究者からは「*Nature genetics*誌はCGMのための雑誌だ」とまでいわれるようになった。

相次ぐトップの交代

このように、CGMはオーダーメイド医療実現化プロジェクトを中心とした疾患遺伝子研究により順調に成果を上げていたが、2010年4月に中村が国立がん研究センター研究所所長に就任することとなり、情報解析研究グループのグループディレクターを務めていた鎌谷直之がCGMのセンター長に就任した。鎌谷はもともと、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター長を務めていたが、オーダーメイド医療実現化プロジェクトが立ち上がった時に、中村から遺伝統計学の能力を買われ、情報解析研究グループのグループディレクターとしてSRCにきた研究者であった。鎌谷は、CGMセンター長になった後、ゲノム研究における遺伝学と数学の重要性を理研内で説いた。

一方、中村は2011年1月に国立がん研究センター研究所所長を退任し、新設の内閣官房医療イノベーション推進室長に就任した。ところが年の暮れの12月12日、突然、その職を辞してシカゴ大学に移籍することが明らかになった。この研究分野における中村の実績と存在感は大きく、CGMも含めてその影響は甚大だった（エピソードを参照）。

同じ2011年12月に、センター長の鎌谷が退任を表明したため、その後のCGMはセンター長不在のまま、基盤技術開発研究グループのグループディレクターであった久保がセンター長代行としてCGMが終了する2012年度末までセンターの運営を担った。このようにCGMは、後半の数年間に大きな人事異動を繰り返したが、SRC発足当初から掲げられていた「多因子疾患のゲノム研究により、ゲノム情報と疾患や薬剤反応性との関係を見だし、医療応用につなげる」という研究理念は揺るぐことなく継続され、その精神は2013年に統合生命医科学研究センターに統合された後も、疾患多様性医科学研究部門の中で脈々と引き継がれることとなった。



移籍の理由

2010年4月、CGMセンター長から国立がん研究センター研究所所長に就任した中村祐輔は、9カ月後の2011年1月、同所長を退任して、新しく立ち上がった内閣官房医療イノベーション推進室長に就任した。ところが、2011年12月12日の『読売新聞』夕刊において、「中村が2012年3月で医療イノベーション推進室長を辞め、2012年4月に米国シカゴ大に移籍する」との報道がなされた。理研や東大医科研、オーダーメイド医療実現化プロジェクトなどの関係者にとって、この報道は寝耳に水であったことから、その後大騒ぎとなった。

中村が突然、シカゴに移籍することとなった理由については、『読売新聞』の報道によれば、「国の制度や仕組みを変えようと頑張ったが、各省庁の調整機能さえ果たせず、無力を感じた」とある。また、中村のシカゴ移籍は、2012年2月の*Nature*に“Genomics ace quits Japan. Yusuke Nakamura blames government inertia for his move to the United States.”（「ゲノム研究のエースが日本を去る。中村祐輔は政府の無気力がアメリカに移る動機だと言う」）と題してニュース記事が出されるほどであった。このことから察せられるように、その影響は甚大であった。この*Nature*記事によれば、中村は記者に対し、シカゴ大への移籍理由について、20%がゲノム研究に対する政府の支援の欠如、30%はシカゴ大に個別化医療センターが設立されたこと、10%が東大医科研で行っていたがんワクチンに対する『朝日新聞』の報道、残りの40%が医療イノベーション推進室長での無力感であると述べている。

第4節 オーダーメイド医療実現化プロジェクト (2003-2017)

以上述べた内容と重なる部分があるが、次に、国のプロジェクトという流れから、現在までをたどってみる。理研と別の視点に立つことで、2015（平成27）年に発足した日本医療研究開発機構（AMED）とのすみ分けなど、整理された姿が見えてくる。

プロジェクトの特徴

2003年に文部科学省のリーディングプロジェクトとしてオーダーメイド医療実現化プロジェクト（正式名：個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト）が開始された。東大医科学研究所教授兼SRCチームリーダーであった中村をプロジェクトリーダーとして、SRC内にオーダーメイド医療開発プロジェクトグループが設置され、新たに遺伝子多型解析チーム、統計解析研究チーム、薬理遺伝学研究チームの三つのチームが設置された。このプロジェクトは、東大医科研に設置された大規模なサンプル収集・保管システムであるバイオバンクと、



DNAバンク全自動化システム
200万本のチューブを保存可能（23万人分、約70万本を保管）



58 液体窒素タンク(-150°Cで保存)

血清バンク
334万本のサンプルを保存可能（約67万人分、200万本を保管）

理研の大規模ゲノム解析システムを組み合わせた非常にユニークなプロジェクトであった。

中村は、プロジェクトリーダー兼東大医科研教授として、12医療機関（大阪府立成人病センター、がん研有明病院、順天堂大学、東京都健康長寿医療センター、日本医科大学、日本大学、岩手医科大学、徳洲会病院グループ、滋賀医科大学、複十字病院、大阪医療センター、麻生飯塚病院）、65病院からなる協力医療機関のネットワークを立ち上げ、糖尿病、脂質異常症、循環器疾患、がん等の

47疾患を対象としたDNA、血清および臨床情報の収集を開始し、収集された試料・臨床情報は、東大医科研に設置されたバイオバンク・ジャパンに保管された。

さらに中村は、このプロジェクトでの協力医療機関におけるインフォームドコンセントや臨床情報収集の業務を、医師ではなく、メディカルコーディネーター(MC)として育成した看護師・薬剤師・医療事務等のコメディカルスタッフに任せることとし、理研SRC遺伝子多型解析チームの大西チームリーダーが実質的にこれらの取りまとめを行った。

第1期(2003-2007年度)

プロジェクトの第1期において、最終的には、東大医科学研究所内に47疾患20万人、30万症例のDNAサンプル、血清、臨床情報を収集した世界最大規模の患者バンク(バイオバンク・ジャパン)が構築された。一方、理研SRCでは、バイオバンク・ジャパンに収集されたサンプルを用いたゲノムワイド関連解析を2005年より開始した。このころ、SRCは、マルチプレックスPCRインベーター法を用いた疾患関連遺伝子研究を実施していたが、世界ではアフィメトリクス社・パールジェン社・イルミナ社のSNPマイクロアレイを用いたGWAS論文(ゲノムワイド関連解析による論文)が発表され始めていた。

理研が開発したマルチプレックスPCRインベーター法は1回の反応系で1カ所のSNPしか測定できないという弱点があり、1回の反応系で数十万カ所のSNPを同時に測定できるSNPマイクロアレイとは明らかな差があった。そのため、オーダーメイド医療実現化プロジェクトの最初のゲノムワイド関連解析は、アメリカのパールジェン社に1次スクリーニングを外注し、そこで選ばれた候補SNPについて、マルチプレックスPCRインベーター法を用いて、さらに候補SNPを絞り込むという2段階スクリーニング法が用いられた。パールジェン社の方法は、1サンプル20万円と高価であったが1回の反応系で20万カ所のSNPが測定できるSNPマイクロアレイであった。この方法は、スループット、コスト面での優位性はあったが、関連が見られた上位4000SNPをマルチプレックスPCRインベーター法で確認すると、約半分のSNPはエラーという非常に精度が悪いSNPタイピング方法であった。

その後、SNPタイピング技術の急速な発展と低コスト化により、2006年には2次スクリーニングをマルチプレックスPCRインベーター法からアフィメトリクス社のカスタムSNPアレイに変更し、2次スクリーニングを行うSNP数を4000から1万に増やした。2007年にはイルミナ社のゲノムワイド解析用SNPアレイシステムを理研内に設置し、1次スクリーニングをパールジェン社への外注から変更するなど次々に解析手法を改良していった。

第2期(2008-2012年度)

2008年の第2期からは、イルミナ社のSNPアレイを用いた数千人単位の大規模スクリーニングによるゲノムワイド関連解析へと大きく方向転換を図った結果、多数のゲノムワイド関連解析の論文を*Nature genetics*誌等に発表し、大きな成

果を上げることとなった（2016年度末時点で、*Nature* 9報、*Nature genetics* 53報を含む337報の論文を発表）。この時期、国内のゲノムワイド関連解析の論文の9割以上が、このプロジェクトから報告されるほどになっていた。2011年に、プロジェクトリーダーであった中村が内閣官房医療イノベーション推進室室長に就任したことに伴って久保が後任となり、引き続きバイオバンク・ジャパンサンプルを用いたゲノムワイド関連解析を進めた。

文科省の強力なサポートにより、第3期が開始された2013年度には、第1期に収集された20万人全例についてのゲノムワイドSNPタイピングを完了することとなった。この時、プロジェクトリーダーであった久保は、国内のゲノム疫学コホートである東北メディカル・メガバンク機構、日本多施設共同コホート研究（J-MICC）、多目的コホート研究（JPHC）と連携し、これらの機関が収集している日本人一般集団のDNAサンプルのうち、約3.4万サンプルを受け取り、本プロジェクトにおける疾患関連遺伝子研究のコントロール群として使用することを可能にした。

その結果、第1期に収集された47疾患・20万人ほぼ全例について、一人当たり95万カ所のSNP情報、10年間にわたる経時的な臨床情報、および32疾患・15万人については、平均7.8年間の追跡期間を有する予後情報が整備された。加えて一般集団3.4万人の95万カ所のSNP情報を有するゲノム情報・臨床情報・予後情報も整備され、非常に貴重なゲノム研究データベースの構築が完了し、2017年現在、このデータベースを用いた研究が活発に進められている。

第3期（2013-2017年度）

プロジェクト第3期（2013-2017年度）では、理研の第4期中期計画に伴い、CGMはRCAIと統合され、IMSの疾患多様性医科学研究部門となったが、引き続きオーダーメイド医療実現化プロジェクトのゲノム解析を担当した。また、2013年にはイルミナ社の次世代シーケンサー（HiSeq2500）を導入し、バイオバンク・ジャパンサンプルを用いた全ゲノムシーケンス解析を開始した。

さらに、2014年度からは文科省の提案により、三つのナショナルセンター（国立がん研究センター、国立精神神経医療研究センター、国立成育医療研究センター）および三つの臨床研究グループ（日本臨床腫瘍研究グループ：JCOG、日本小児がん研究グループ：JCCG、国立病院機構：NHO）が有する臨床研究サンプルを用いたゲノム解析共同研究が開始された。

現在、IMS疾患多様性医科学研究部門では、新たに基盤技術開発研究チームのチームリーダーとなった桃沢幸秀と統計解析研究チームのチームリーダーになった鎌谷洋一郎を中心に、本プロジェクトのゲノム解析が進められており、全ゲノムシーケンス解析を基にした疾患関連遺伝子研究にチャレンジしている。

2014年には「健康・医療分野に係る産業を戦略産業として育成し、経済成長へ寄与すること」を政策課題として位置付けた安倍内閣の下で、「健康・医療戦略推進法」が成立し、健康・医療戦略推進本部が設置されるとともに、「独立行政法人日本医療研究開発機構法」が成立し、2015年4月より国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（AMED）が発足した。これは、国全体の大きな健康・医療戦略に基づく医療分野研究開発の取り組みの一環であり、その実現に向けて九つの各省連携プロジェクトが取り上げられた。

また、世界最先端の医療の実現に向けた取り組みとして「再生医療の実現化ハイウェイ構想」とともに「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」が挙げられ、オーダーメイド医療実現化プロジェクトは、この「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」の重要プロジェクトの一つとして取り上げられた。これに伴い、2015年度よりオーダーメイド医療実現化プロジェクトは、文科省の委託事業からAMED委託事業に移されるとともに、文科省およびAMEDの意向によりプロジェクトリーダー制が廃止され、東大医科研のバイオバンク事業と理研IMSのゲノム解析事業とに分けられることとなった。

文部科学省委託事業「がん薬物療法の個別適正化プログラム」(2011-2014年度)

オーダーメイド医療実現化プロジェクトは数々の疾患や薬剤関連遺伝子を同定してきたが、それらの成果を基にしたオーダーメイド医療を実現するため、2011年度よりゲノム情報を用いた薬物療法の個別適正化の実現を目的とした文科省委託事業として、久保をプロジェクトリーダーとする「がん薬物療法の個別適正化プログラム」が開始された。本プロジェクトは、民主党政権下での事業仕分け等の影響を受け、文科省にとっては苦心の船出となったが、理研が中核機関となって初めて実施する臨床介入研究として重要な意義を持っていた。

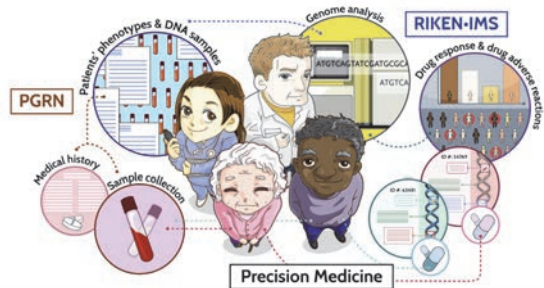
この臨床研究は、ファーマコゲノミクス研究グループの蒔田泰誠グループディレクターを中心として実施され、蒔田グループディレクターが発見した抗てんかん薬カルバマゼピンによる薬疹の関連遺伝子HLA-A*31:01、抗凝固薬ワルファリンの至適用量に関与するVKORC1とCYP2C9の遺伝子多型、乳がん治療薬タモキシフェンの治療効果に関与するCYP2D6遺伝子多型を、実際の患者に投与する前に測定し、遺伝子型に基づいて投薬内容を変更することにより、事前の遺伝子型検査の臨床的有用性を確認する画期的な研究であった。

2011年度に、35の医療機関との連携を構築し、カルバマゼピン誘発性薬疹（GENCAT研究）とワルファリン維持投与量予測に関する遺伝子型を用いた臨床研究（GENWAT研究）を開始し、2012年度に、がん治療薬であるタモキシフェンの効果に関する遺伝子型を用いた臨床研究を開始した。カルバマゼピン誘発性薬疹研究は、2014年11月に1202例の症例登録を完了し、HLA-A*31:01遺伝子型検査を行うことにより、薬疹発症率を約半分に低下させることを証明した。さらに、ワルファリン研究では、2014年夏の間解析時点で、VKORC1/CYP2C9遺伝子検査を行うことにより、通常治療群と比べ、維持投与量に到達するまでの期間が早く、投与量の変更も有意に少ないことを証明した。現在、これらの遺伝子型検査の保険収載を目指して論文作成等が進められている。

第5節 国際協力

国際薬理遺伝学連合（PGRN-RIKEN：2008年-）

CGMが発足した2008（平成20）年4月に、当時の中村祐輔センター長は、NIHのPGRNと「薬理遺伝学研究連合（GAP）」を設立し、両機関のポテンシャルを活用して、体内における薬剤の作用や薬物動態と個人の遺伝子の相違との関連解明に向けた共同研究を開始した。これは、PGRNが有する臨床研究サンプルをCGMがゲノムワイド関連解析を行い、薬剤の効果・副作用に関連する遺伝子を同定するという国際共同研究である。この共同研究は、年1回、日本とサンフランシスコに研究者が集まって、新規研究課題の提案やすでに進められている研究課題についてCGM、PGRNの研究者が顔を突き合わせて議論する非常に実りの大きい共同研究である。本共同研究は現在も継続して実施されており、これまでに39課題を推進し、世界トップレベルの研究を積極的に推進している。これまでにインパクトファクター10以上の論文11報を含む、合計35報を発表している。



Global Alliance To Accelerate Pharmacogenomic Discovery

- 2008年4月発足
- 理研統合生命医科学研究センター（旧：ゲノム医科学研究センター）とNIH所属の複数の研究機関（NIGMS, NHGRI, NCI, NIAMS, NICHD, NIDA, NIMH, OWHR）で創設
- 薬剤反応性（効果・副作用）に関わる遺伝子の探索を目的とした国際共同研究

国際薬理遺伝学連合（PGRN-RIKEN IMS Collaboration）

SEAPharm（2012年-）

国際薬理遺伝学連合での成功を基に、同様のスキームをアジアに展開するため、2012年2月に国際共同研究の推進を目指した技術協力、人材交流等を目的として、日本（理研）、韓国、台湾、タイ、マレーシア、インドネシアの研究機関から構成されるファーマコゲノミクス研究コミュニティであるSouth East Asian Pharmacogenomics Research Network（SEAPharm）が創設された。これにより国際連携SNP研究として、大規模なSNP解析の技術や設備を持たないアジアを中心とした国々から、若手研究者を一定期間受け入れて育成が図られている。

Team	
Co-Leaders:	Kathleen M. Giacomini, PhD Michiaki Kubo, MD PhD Mark J. Ratain, MD
Project Director:	Sook Wah Yee, PhD
PGRN-Hub Director:	Lawrence Lin, PhD
NIH Liaison:	Rochelle M. Long, PhD

Steering Committee And Scientific Advisory Board	
UCSF	Kathleen M. Giacomini, PhD Sook Wah Yee, PhD
Univ. Chicago	Mark J. Ratain, MD
Mayo Clinic	Richard M. Weinshilboum, MD
Vanderbilt	Nancy J. Cox, PhD
Univ	Dan M. Roden, MD
Univ. Toronto	Rachel F. Tyndale, PhD
RIKEN	Michiaki Kubo, MD PhD Yoichiro Kamatani, MD, PhD Yukihide Momozawa, DVM, PhD Tatsuhiko Tsunoda, MD, PhD

また、国際連携ゲノム医学研究の推進を目的として、アジアを中心とした国々（ブルガリア、マレーシア、タイ、韓国、ジンバブエ、ベトナム、エチオピア）の研究機関と包括的な連携協定を結び、各国にとって重要な疾患に対するかかりやすさや薬剤への応答性と個人の遺伝的な要因との関連について研究を実施している。2015年度にはSEAPharmにおいて、薬疹および抗結核薬誘発性肝障害に関連する遺伝子の探索研究を開始した。