

多型性、多様性 そして個別化医療

九州大学高等研究院 特別主幹教授

笹月 健彦

生命の成り立ち

DNAの安定性

物性としての安定性

修復系の正確さと効率

変異の創出

生物界における変異の蓄積 → 進化の源泉

生物種内における多型性の蓄積 → 種の保存

疾病発現

遺伝子病の出現

がんの発生

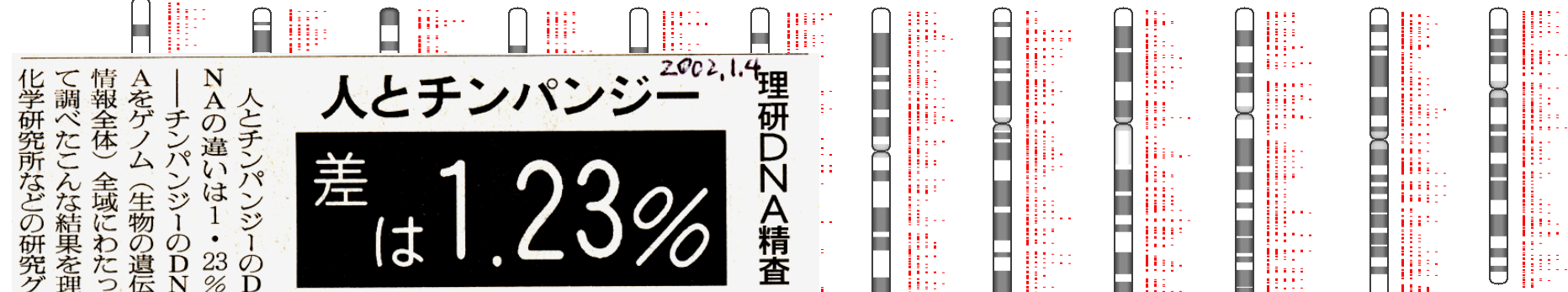
新興再興感染症の出現

多因子疾患の発現

免疫システムの創出

ヒトとチンパンジーのゲノムの差

Chr.: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 BACs: 1304 1497 1094 901 891 972 795 761 675 765 808 680



2002.1.4
人とチンパンジー
差は1.23%
理研DNA精査

人とチンパンジーのDNAの違いは1・23%
 — チンパンジーのDNAをゲノム（生物の遺伝情報全体）全域にわたって調べたこんな結果を理化学研究所などの研究グループがまとめた。

ループがまとめ、4日付の米科学誌サイエンスに発表する。人同士の個人差は約0・1%とされており、その10倍程度。また場所によってよく似ている部分と大きく違う部分があり、今後、病気に関連した遺伝子の起源などを探るのに役立つとい

パンジーが24対。柳さんらはチンパンジーのゲノム全体をほぼ均等にカバーするDNA断片約7万7千個を使い、既に判明しているヒトゲノムのDNA塩基配列と比較した。その結果、人との違いは平均して1・23%と分かった。

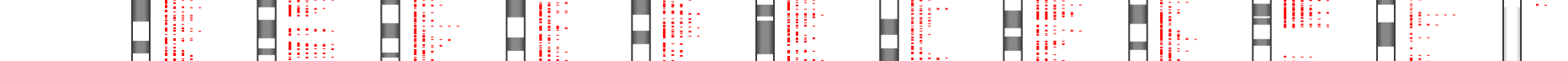
これまで、DNAを化学的な手法で比較して違いを約1・4%と推定する説などがあつたが、ゲノム全域にわたって詳しく比較したのは初めて。

ただ、Y染色体で人との大きな違いが判明するなど、変化が激しい部分もある。類人猿と人の進化の道筋を究明するのに役立つそうだ。

Science 295, 131-134 (2002)

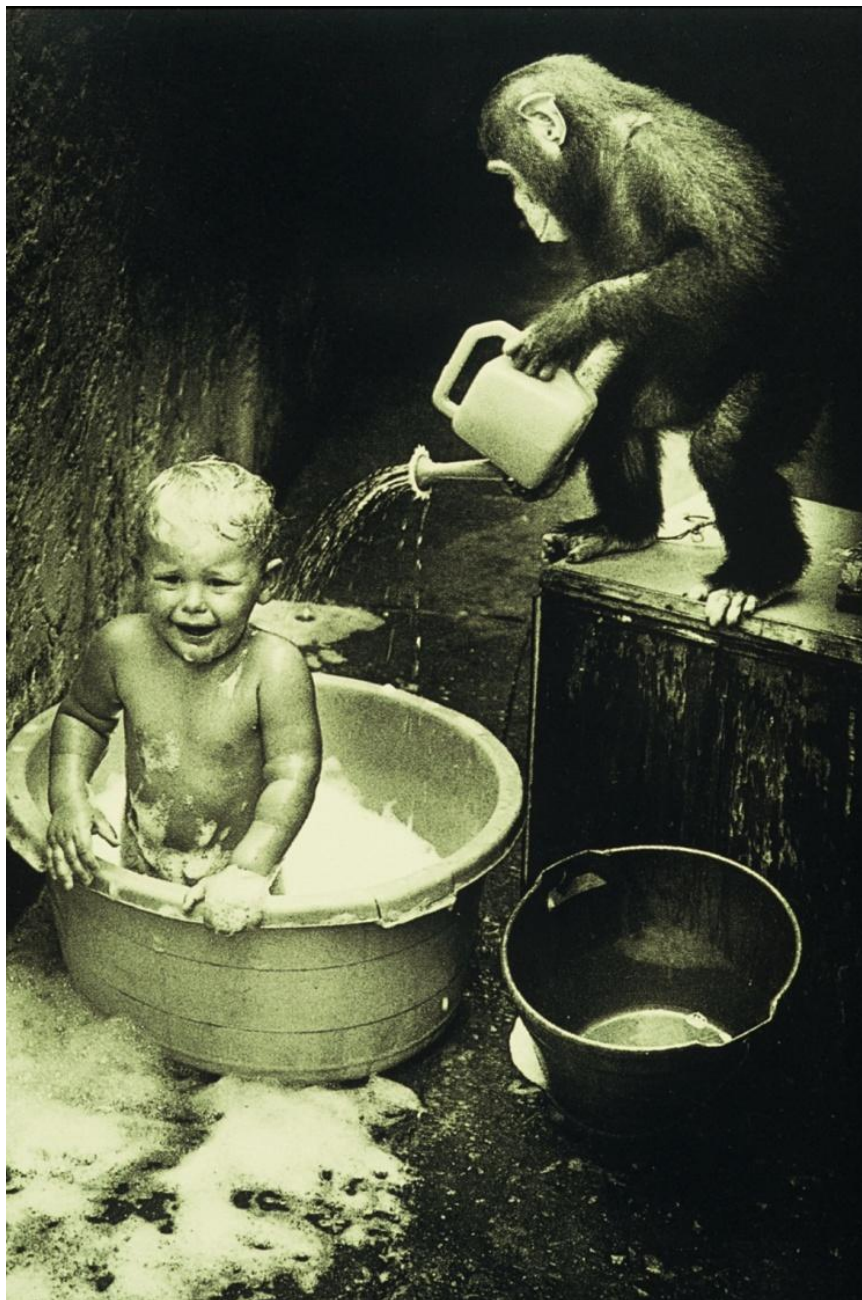
Total : 100,000 BACs
Coverage : > 70 %
(as of 2002/07/24)

Chr.: 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
 BACs: 588 547 518 478 521 458 308 375 161 220 362 36



チンパンジー
急に態度が
でかくなり

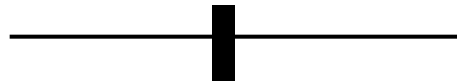
<読売川柳 2002年1月>



ABO血液型の発見

1900年 Landsteinerが発見

遺伝子座



A, B, O 対立遺伝子 (3個)

輸血、外科手術を可能にした

ABO不適合輸血 (ショック、DIC、腎不全)

個人の遺伝的特性 (遺伝子型) に基づいた医療

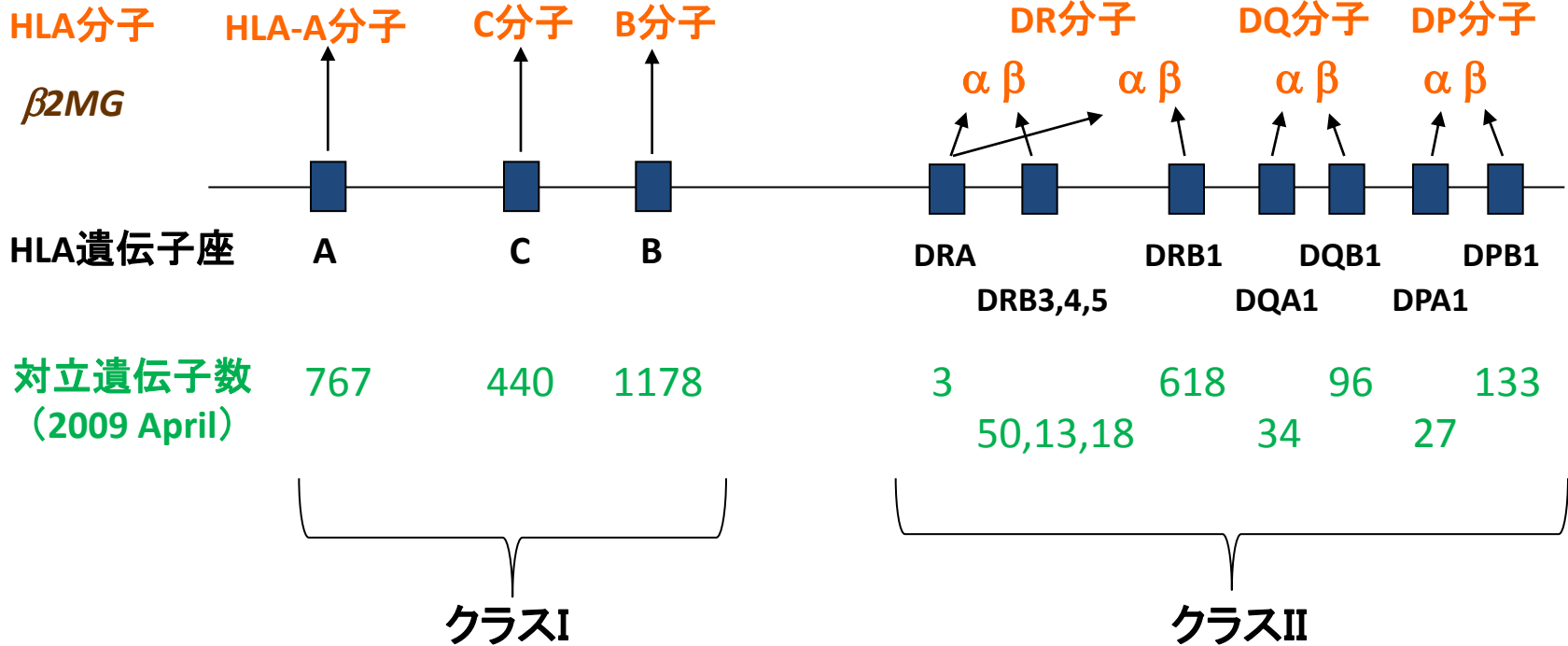


個別化医療の誕生

HLAの特徴 — 多重遺伝子族 — 多型 —



3.6 Mb



個別化医療の現状と課題

I. H L Aの多型に基づいた個別化医療

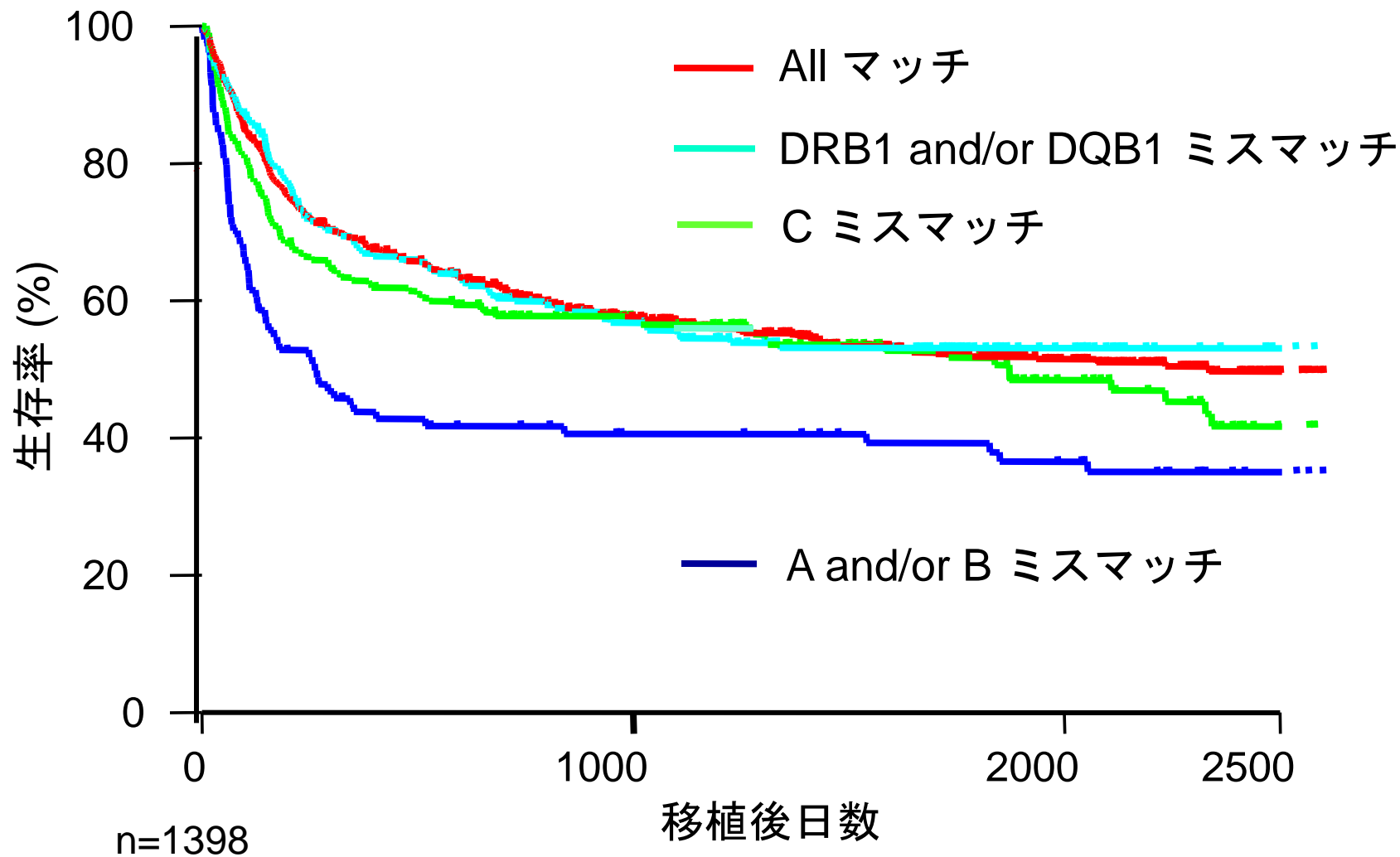
- (1) 移植とH L A
- (2) 自己免疫疾患とH L A
- (3) 薬害とH L A
- (4) がんとH L A

II. H L A以外の多型に基づいた個別化医療

- (1) 単因子遺伝病の遺伝子治療
- (2) がんの分子標的治療

移植とHLA

HLAクラス I 遺伝子座のマッチングが骨髄移植後生存率に重要



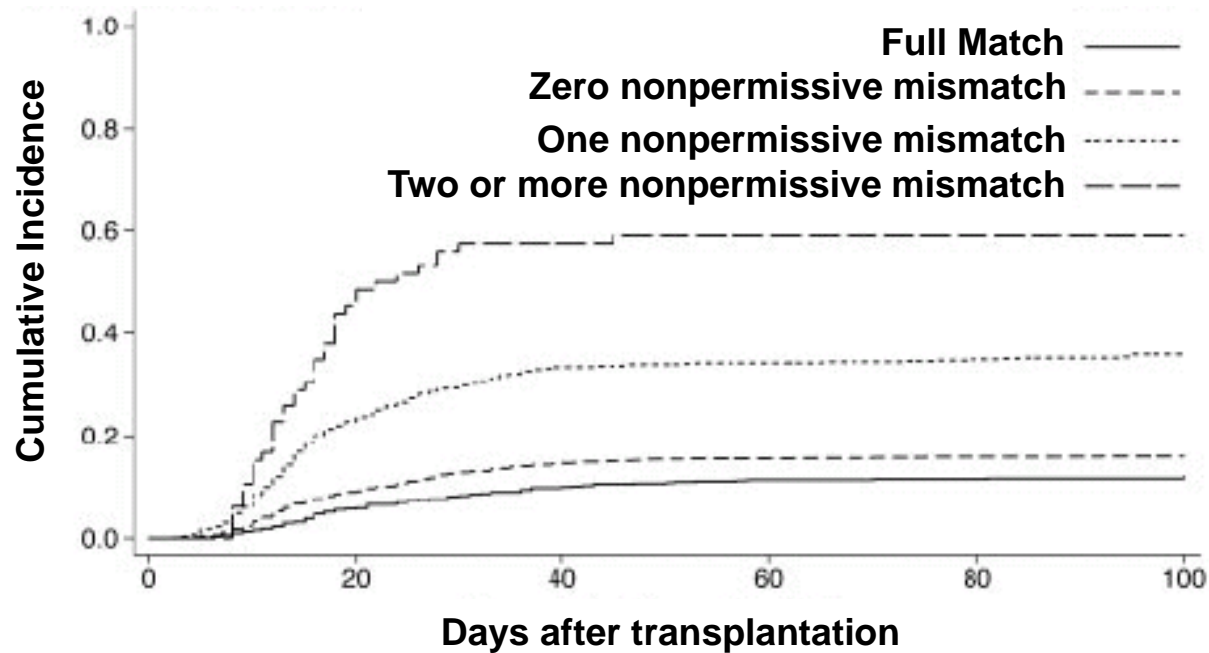
(Sasazuki T. et al. *N Engl J Med* 339. 1998)

(Kawase T. et al. *Blood*, 113, 2009)

1,000種類以上のHLAミスマッチの中でハイリスクHLAミスマッチが18種類存在する

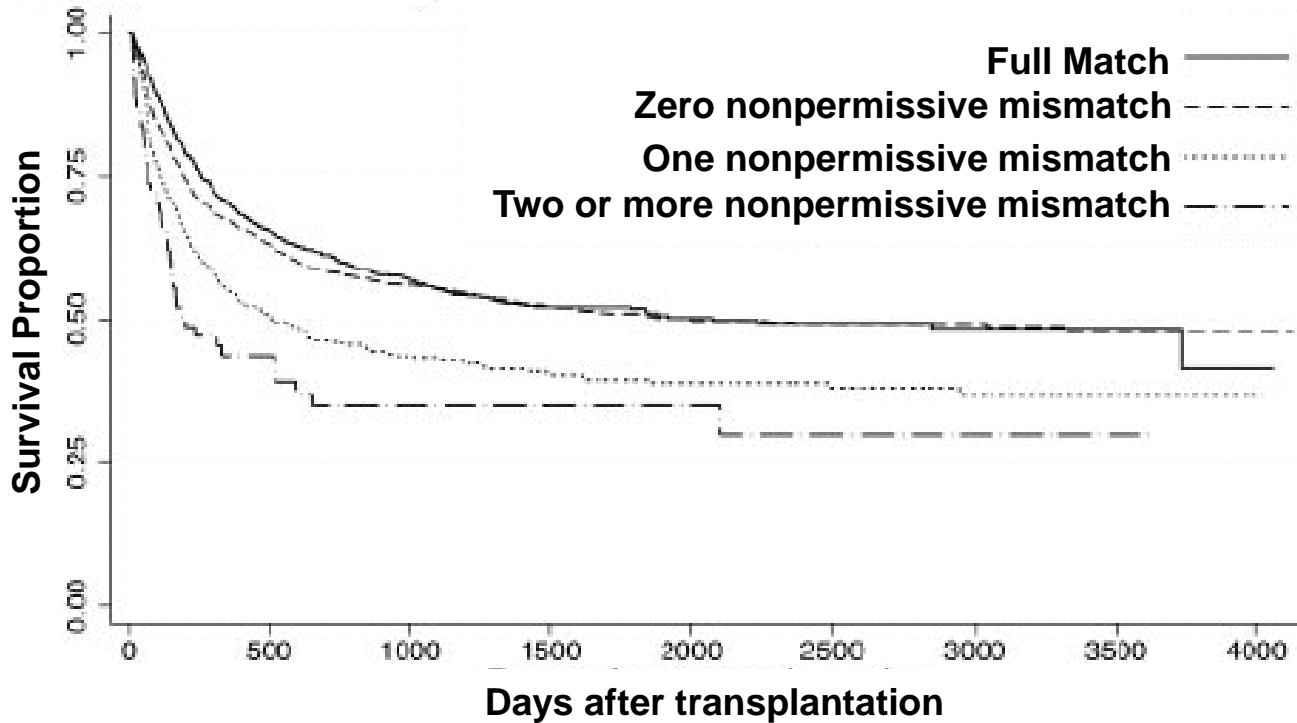
Donor – Patient	n	HR (95% CI)	P
A*0206-A*0201	131	1.78 (1.32-2.41)	<0.001
A*0206-A*0207	27	3.45 (2.09-5.70)	<0.001
A*2602-A*2601	21	3.35 (1.89-5.91)	<0.001
A*2603-A*2601	35	2.17 (1.29-3.64)	0.003
B*1501-B*1507	19	3.34 (1.85-5.99)	<0.001
C*0303-C*1502	25	3.22 (1.75-5.89)	<0.001
C*0304-C*0801	69	2.34 (1.55-3.52)	<0.001
C*0401-C*0303	42	2.81 (1.72-4.60)	<0.001
C*0801-C*0303	80	2.32 (1.58-3.40)	<0.001
C*1402-C*0304	23	3.66 (2.00-6.68)	<0.001
C*1502-C*0304	27	3.77 (2.20-6.47)	<0.001
C*1502-C*1402	50	4.97 (3.41-7.25)	<0.001
DRB1*0405-DRB1*0403 (DR1403-DQ0301)- (DR1401-DQ0502)	53	2.13 (1.28-3.53)	0.003
DPB1*0301-DPB1*0501	49	2.41 (1.49-3.89)	<0.001
DPB1*0501-DPB1*0901	71	2.03 (1.30-3.16)	0.002

ハイリスクHLAミスマッチの数がGvHDに重要

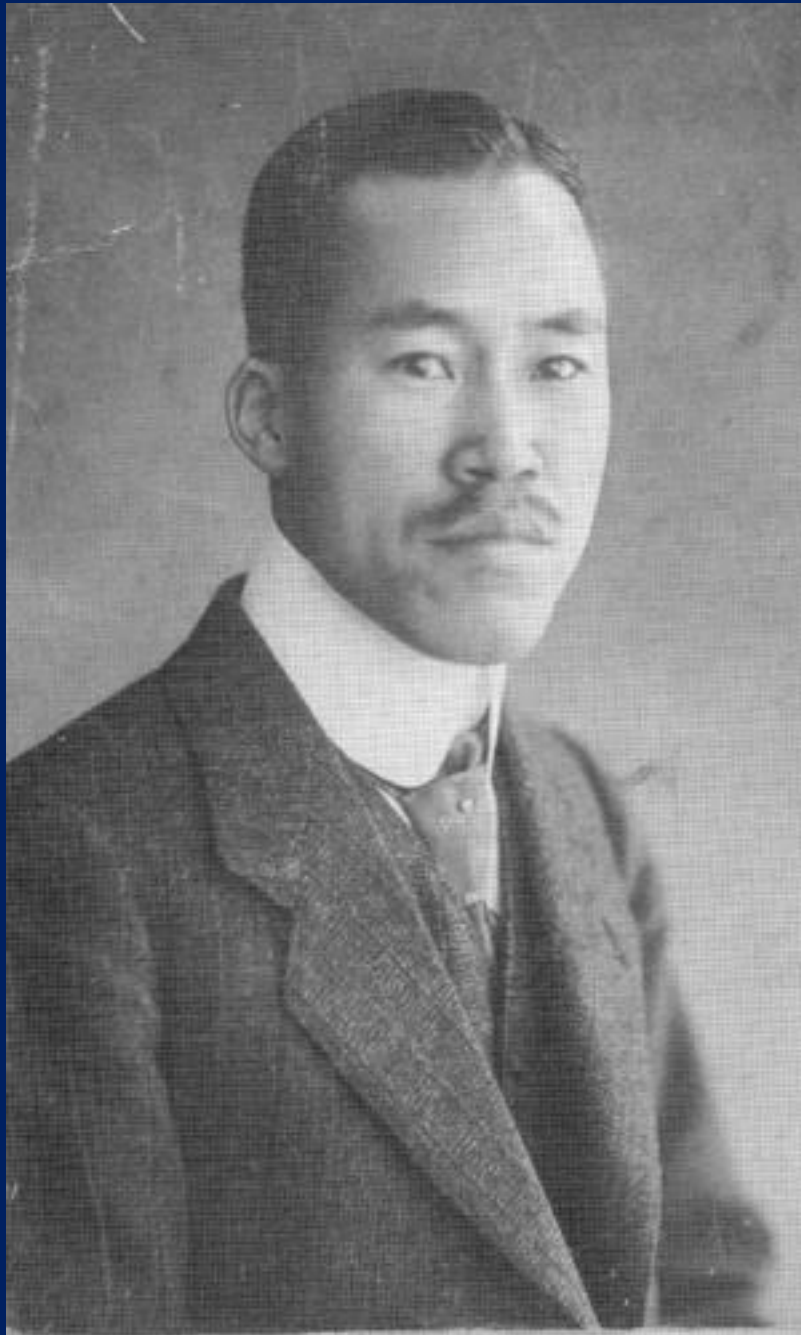


Number of mismatch	N	HR (95% CI)	P
Full match	972	1.00	
Zero nonpermissive mismatch	2,442	0.99 (0.76-1.30)	0.969
One nonpermissive mismatch	571	2.10 (1.56-2.83)	<0.001
Two or more nonpermissive mismatch	65	3.43 (2.25-5.23)	<0.001

ハイスクHLAミスマッチの数が生存に重要



Number of mismatch	N	HR (95% CI)	P
Full match	972	1.00	
Zero nonpermissive mismatch	2,442	1.10 (0.97-1.24)	0.135
One nonpermissive mismatch	571	1.50 (1.29-1.76)	<0.001
Two or more nonpermissive mismatch	65	1.94 (1.36-2.80)	<0.001



D . H . Hashimoto

1912

Göttingen, Germany

自己免疫性甲状腺炎（グレーブス病、橋本病）の発症に関わる遺伝子

Linkage with HLA

Uno et al. Nature, 1981

HLA-DRB4*0101, HLA-DPB1*0501

Sakai et al. Hum. Mol. Genet., 2001

CTLA4

Furugaki et al. J. Hum. Genet., 2004

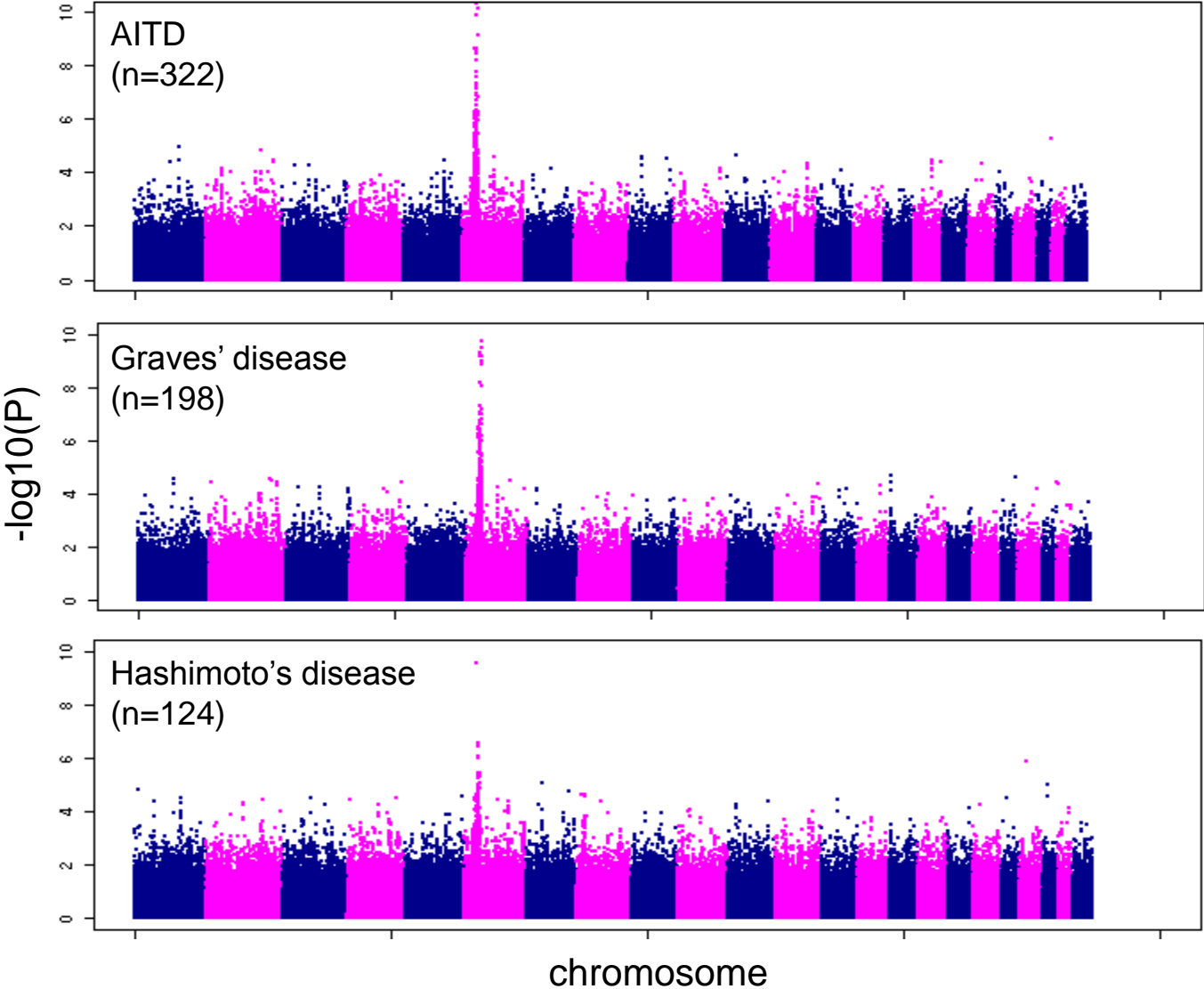
ZFAT

Shirasawa et al. Hum. Mol. Genet., 2004

FCRL3

Kochi et al. Nature Genet., 2005

アレルギー病、橋本病の発症には全ゲノムの中でもHLAが最重要である



スギ花粉症とグレーブス病・橋本病の発症に共通のHLAが関与している

Th1/CTL

Th2/Ab

Cedar Pollinosis

HLA-DR53

(DRB4*0101)

HLA-DP5

(DPB1*0501)

Graves Disease

HLA-DR53

HLA-DP5

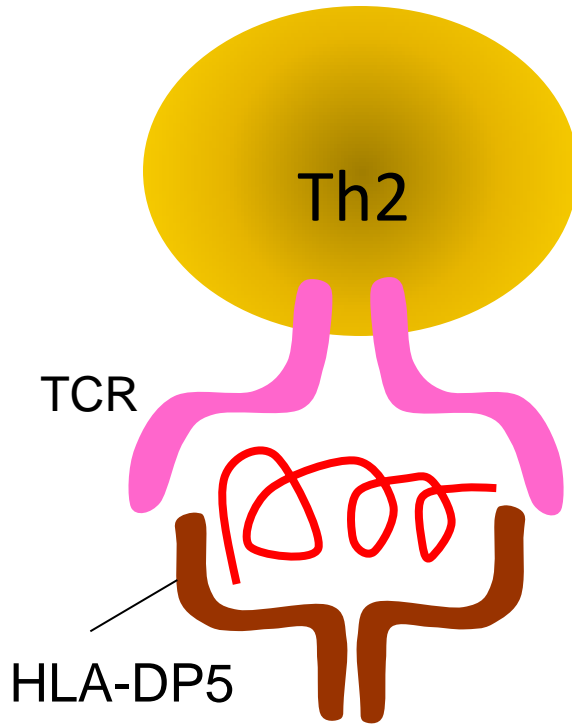
Hashimoto Disease

HLA-DR53

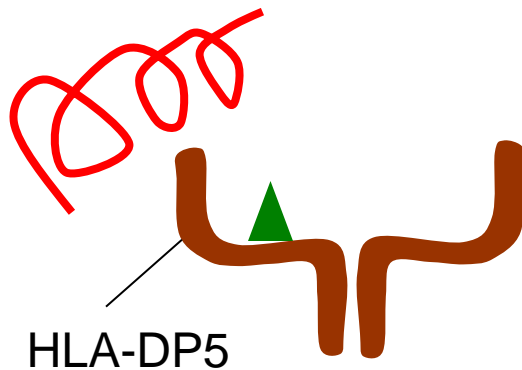
HLA-DP5

低分子化合物のスクリーニング

Chemical Compound



peptide/DP5 specific
DP5 specific, not peptide specific
DP specific, not allele specific



薬剤副作用

高尿酸血症

薬 剤 : アロプリノール／ザイロリック

副作用 : Stevens-Johnson症候群

皮膚／粘膜／眼症状／致死

H L A : HLA-B*5801

オッズ比 : 580

薬剤副作用

アロプリノール／ザイロリック（高尿酸血症治療）によるSJS発症とHLA-B*5801

	副作用発生者の中で HLA-B5801陽性者数	オッズ比	一般集団HLA- B5801頻度
漢民族	51 / 51 (100%)	550	20%
ヨーロッパ白人	19 / 31 (61%)	61	1.6%
日本人	4 / 10 (40%)	54	1.2%

※※2009年11月改訂(第13版) (____:改訂箇所)

※2007年8月改訂(第12版)

※※規制区分:

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

貯 法:室温保存

使用期限:包装に表示

高尿酸血症治療剤

※※日本薬局方

※※アロプリノール錠

ザイロリック®錠50

ザイロリック®錠100

Zyloric® Tablets

日本標準商品分類番号

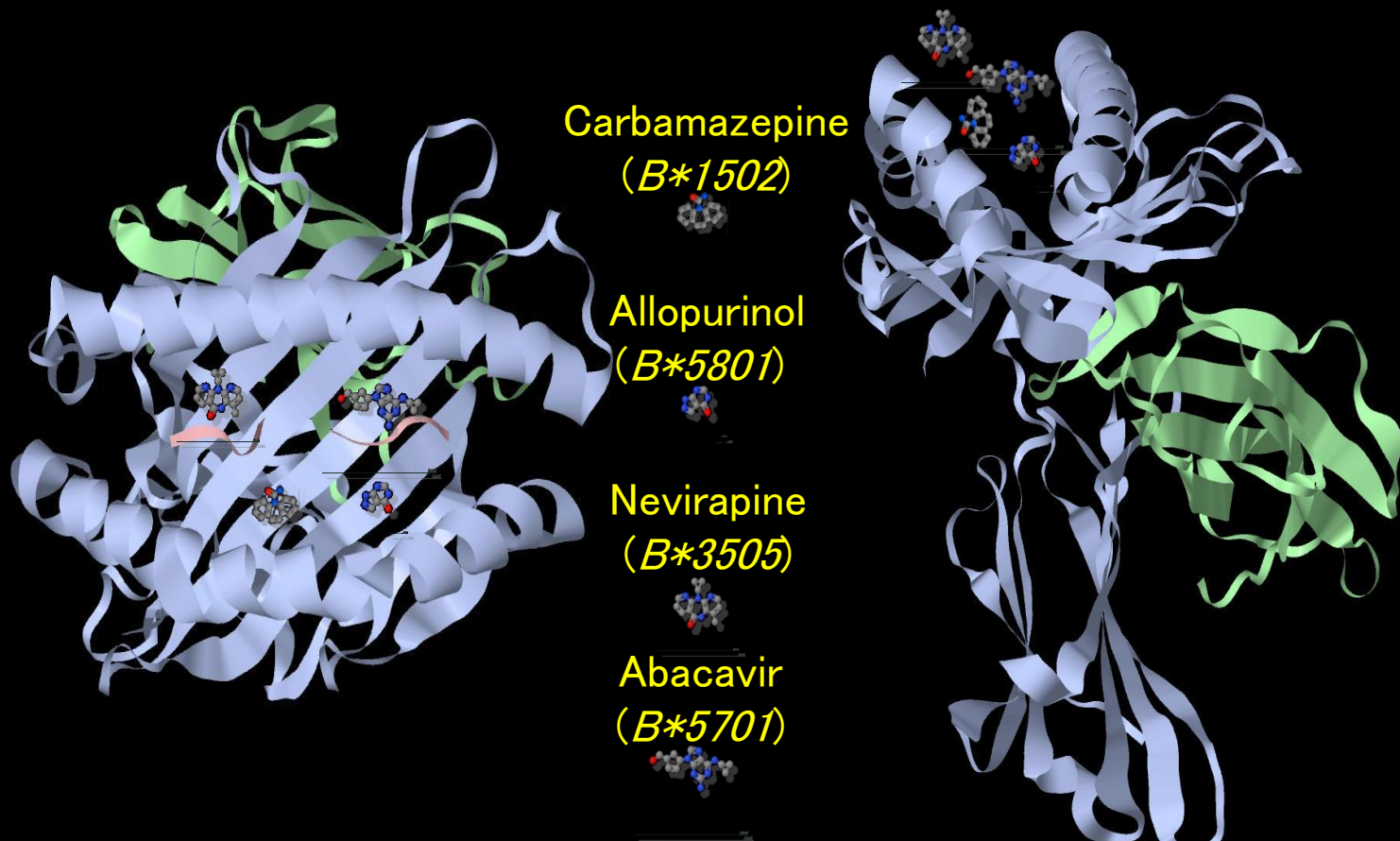
873943

	50mg錠	100mg錠
承認番号	21400AMZ00186	21400AMZ00185
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	2002年7月	1969年1月

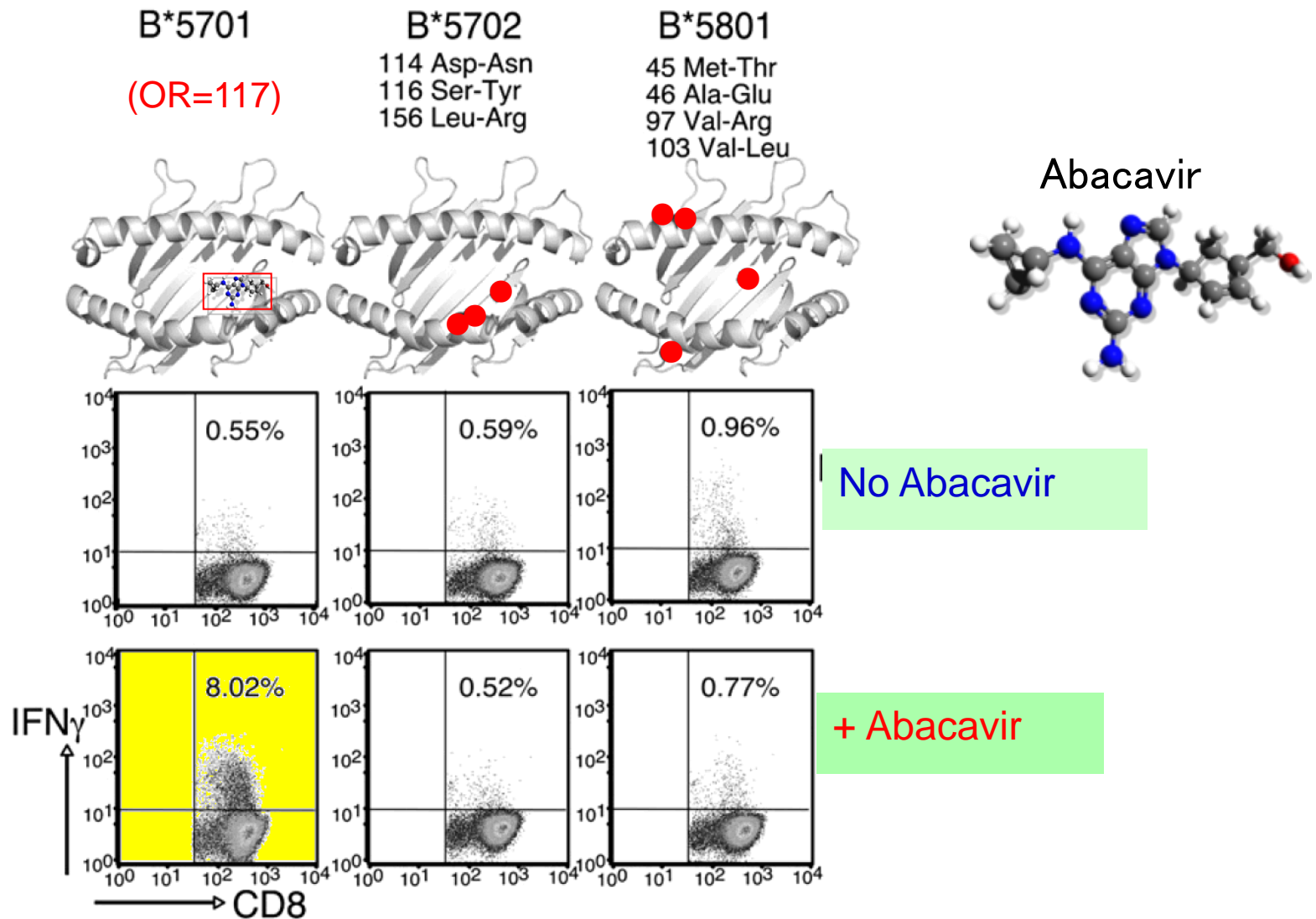
日本の添付文書にも記載が増えてきた

(4) 漢民族 (Han-Chinese) を対象としたレトロスペクティブな研究において、アロプリノールによる皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) 等の重症薬疹発症例のHLA型を解析した結果、51例中全ての症例がHLA-B*5801保有者であったとの報告がある³⁾。また、別の研究では、アロプリノールにより皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死症を発症した日本人及びヨーロッパ人において、それぞれ10例中4例(40%)、27例中15例(55%)がHLA-B*5801保有者であったとの報告もある^{4,5)}。なお、HLA-B*5801の保有率は漢民族では20-30%に対し、日本人及びヨーロッパ人では1-2%である。

HLAクラス I 分子のペプチド収容溝と皮膚に重篤な薬害 (SJS/TEN) を誘導する低分子化合物薬剤との相対的な大きさの比較



Abacavir に対する超過敏反応は、HLA-B*57:01 に特異的である



この反応は、TAPと
タパシンに依存性である

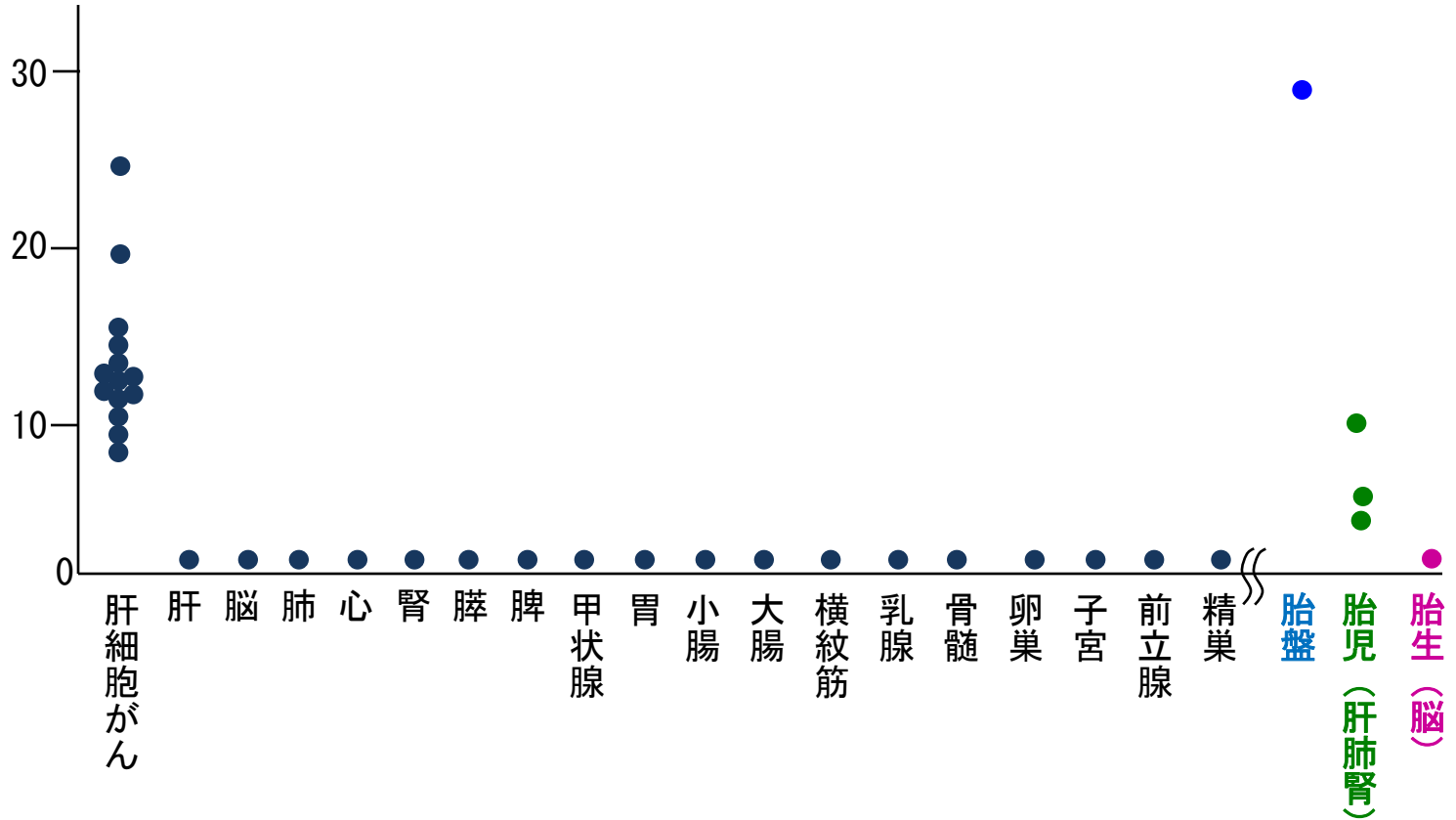
がんとHLA

がん免疫療法

- がん細胞が特異的に発現しているタンパクの同定
- そのタンパク由来で患者のHLAが結合するペプチドの同定
- 「ペプチド」をワクチンとして接種

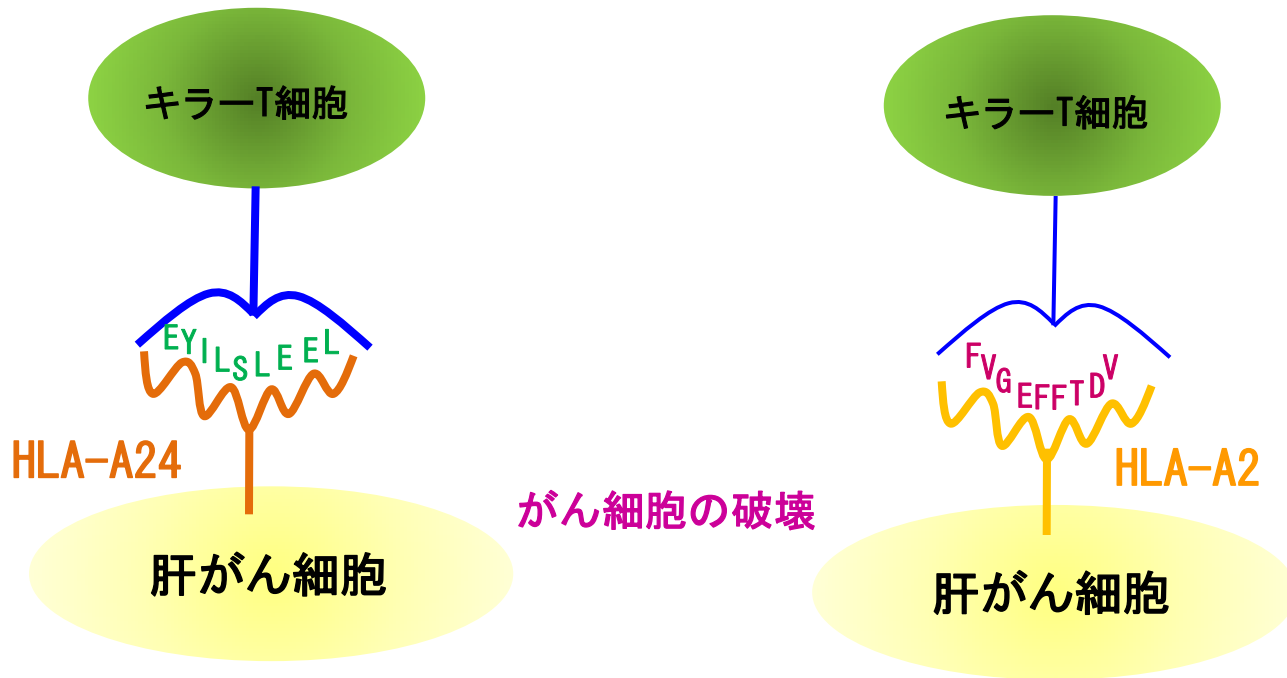
がんとHLA

肝がん細胞に特異的に発現するGlypican-3 (GPC3)



がんとHLA

GPC3タンパク由来のペプチド **EYILSLEEL**は**HLA-A24**と結合する
FVGEFFTDVは**HLA-A2**と結合する



がんとHLA-4

MAGE3を抗原とした癌ワクチン療法

Vincent G. Brichard, GlaxoSmithKline
2007.4.16 AACR meeting

		患者数	再発数	%
全体	MAGE群	122	37	30.3
	コントロール群	60	25	41.7
Ib	MAGE群	82	25	30.5
	コントロール群	39	13	33.3
II	MAGE群	40	12	30.0
	コントロール群	21	12	57.0

再発率はおよそ半減

遺伝子治療

X連鎖重症複合免疫不全症

IL-2 R γ 鎖欠損症

感染を繰り返し斃れる

レトロウイルスベクター (Alan Fischer) で成功
9例中8例 免疫システム再構築

4例 白血病発症
1例死亡

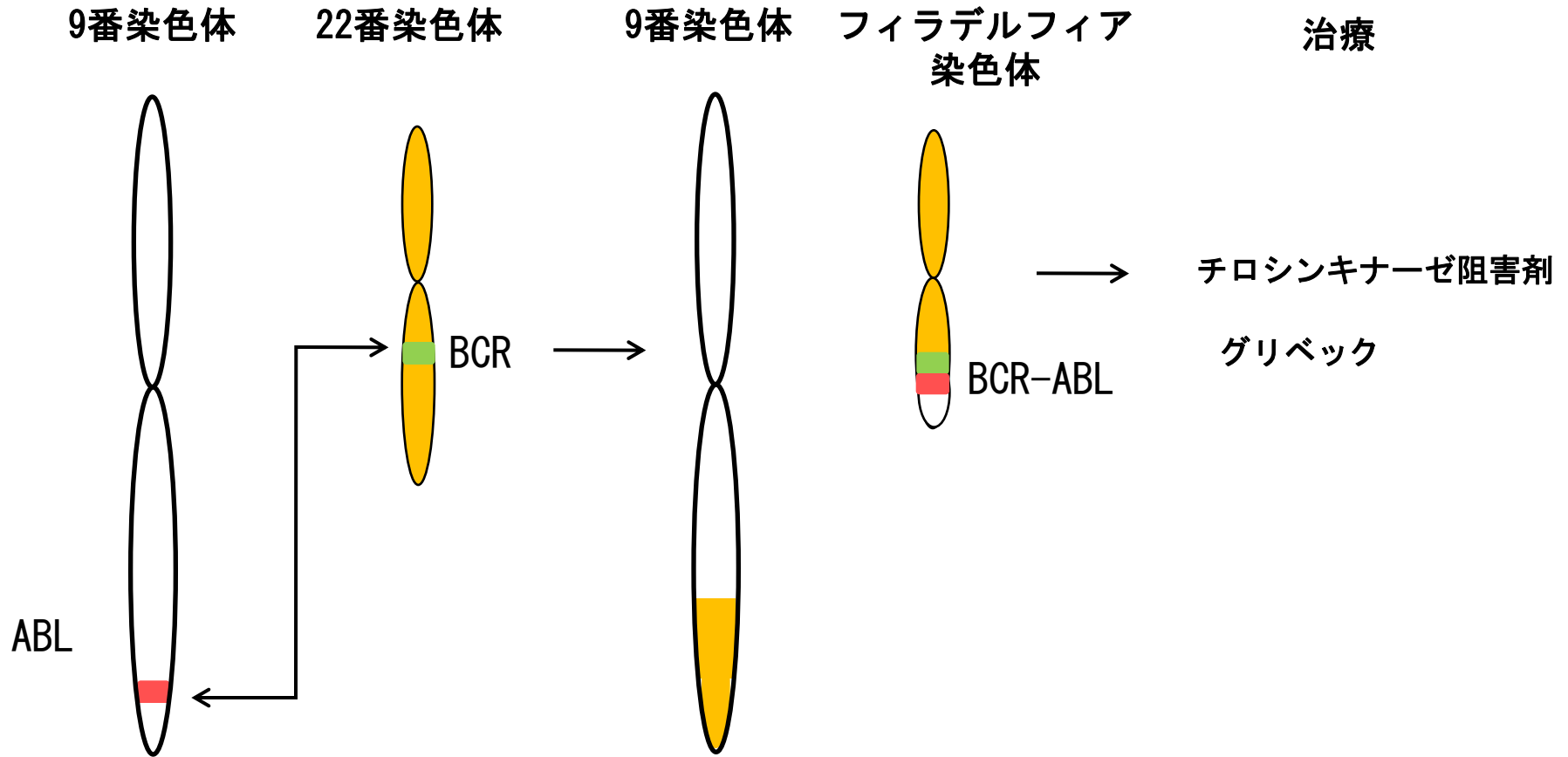
New Engl. J. Med. 2010

ロンドン
パリ

} 20例中5例白血病発症

がんの分子標的治療

慢性骨髄性白血病



(Nowell P. Hungerford D. Science 132, 1960)

(Rowley JO. Nature 243, 1973)

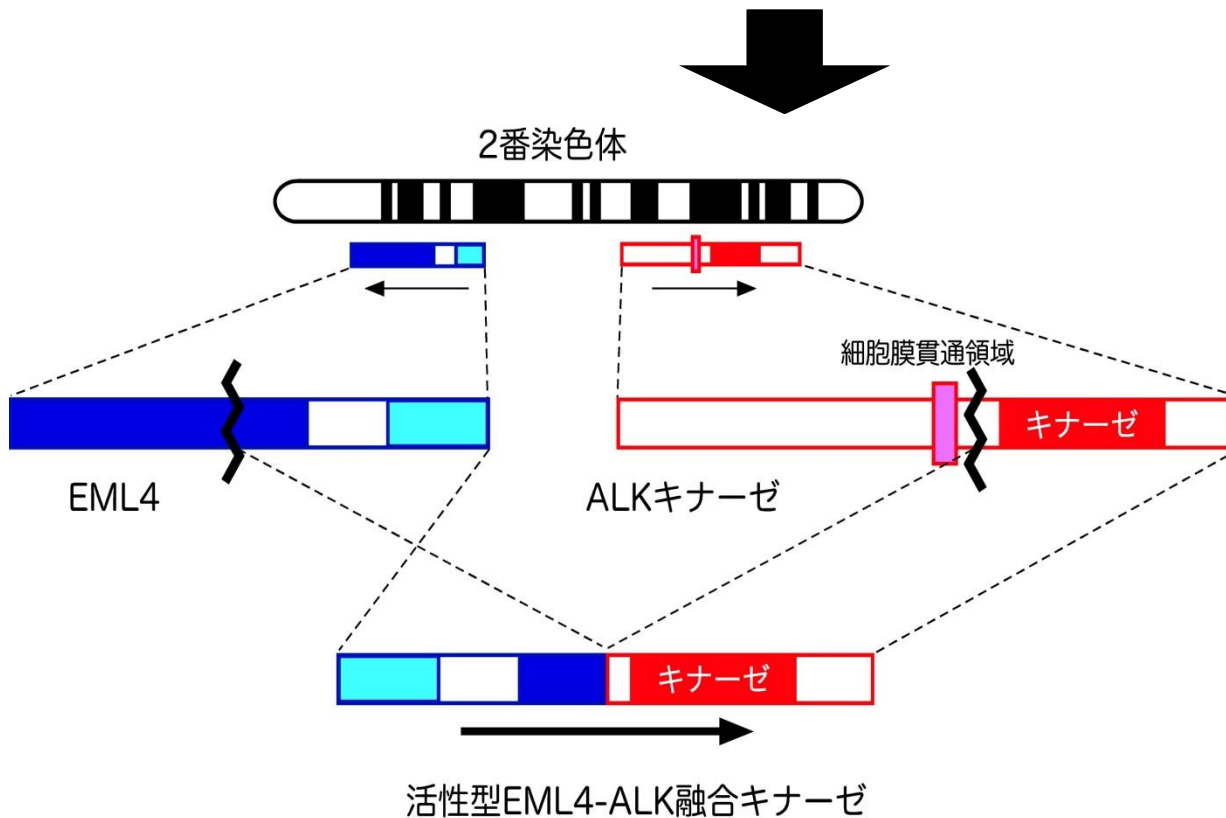
(Druker BJ. et al. N Engl J Med 344, 2001)

がんの分子標的治療

肺がんにおけるEML4-ALKがん遺伝子の発見

独自の高感度がん遺伝子スクリーニング法を開発
(微量の臨床検体からcDNA発現レトロウィルスライ
ブラリーを構築)

自治医大 間野博行教授



一部の肺腺がんにおいて2番染色体内に逆位が生じ、チロシンキナーゼをコードするALK遺伝子と、微小管会合タンパクをコードするEML4遺伝子とが融合する。

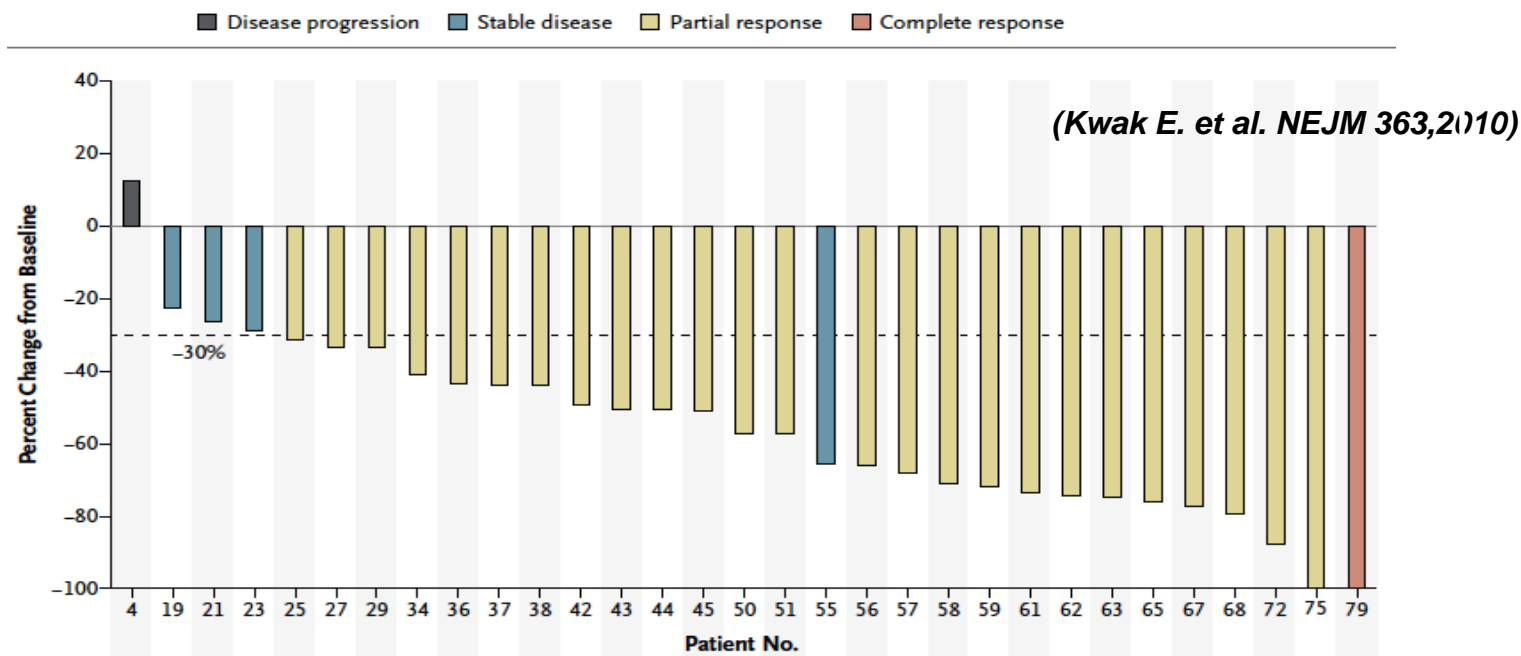
その結果産生されるEML4-ALK融合キナーゼは強力ながん化能を獲得する。

がんの分子標的治療

ALK阻害剤臨床試験の大成功

EML4-ALK陽性肺がんに対するALK特異的阻害剤（crizotinib）の第I/II相臨床試験終了

⇒ 完全寛解 + 部分寛解 = 9割！ 現存する固形腫瘍の抗がん剤で最も有効！



EML4-ALK陽性肺がんによる死亡者数は毎年世界中で6万人前後（特に50才以下の若年肺がんの約3割）

期待される夢の個別化医療と課題

1. 遺伝子治療： 安全なベクター、遺伝子置換法
2. 免疫療法： 強力な免疫－武器
(キラーT細胞／抗体／サイトカイン)
3. 分子標的治療： 分子標的の列挙
4. 再生医療： HLAバリア（拒絶反応）の克服

1. ヒトゲノム技術の開発
2. ヒト免疫学の推進
3. 発がん分子機構の解明
4. アロ認識の解明

基盤研究の格段の推進

個別化医療への道すじ

医療の均てん化

1. 現時点で最も適切と考えられる*¹医療を確立
2. これを全国あまねく*²普及する

* 1 事実に基づいた標準医療

* 2 全国の病院の機能分化

ナショナルセンター → 拠点病院 →
→ 准拠点病院 → 専門病院 → 医院

個別化医療確立のための一つの例

がん治療

手術

放射線療法

重粒子線療法

ホルモン療法

抗がん剤療法

免疫療法

遺伝子治療

がん治療法選択のための情報

臨床情報

画像情報（超音波、CT、MRI、PET、骨シンチ）

病理情報

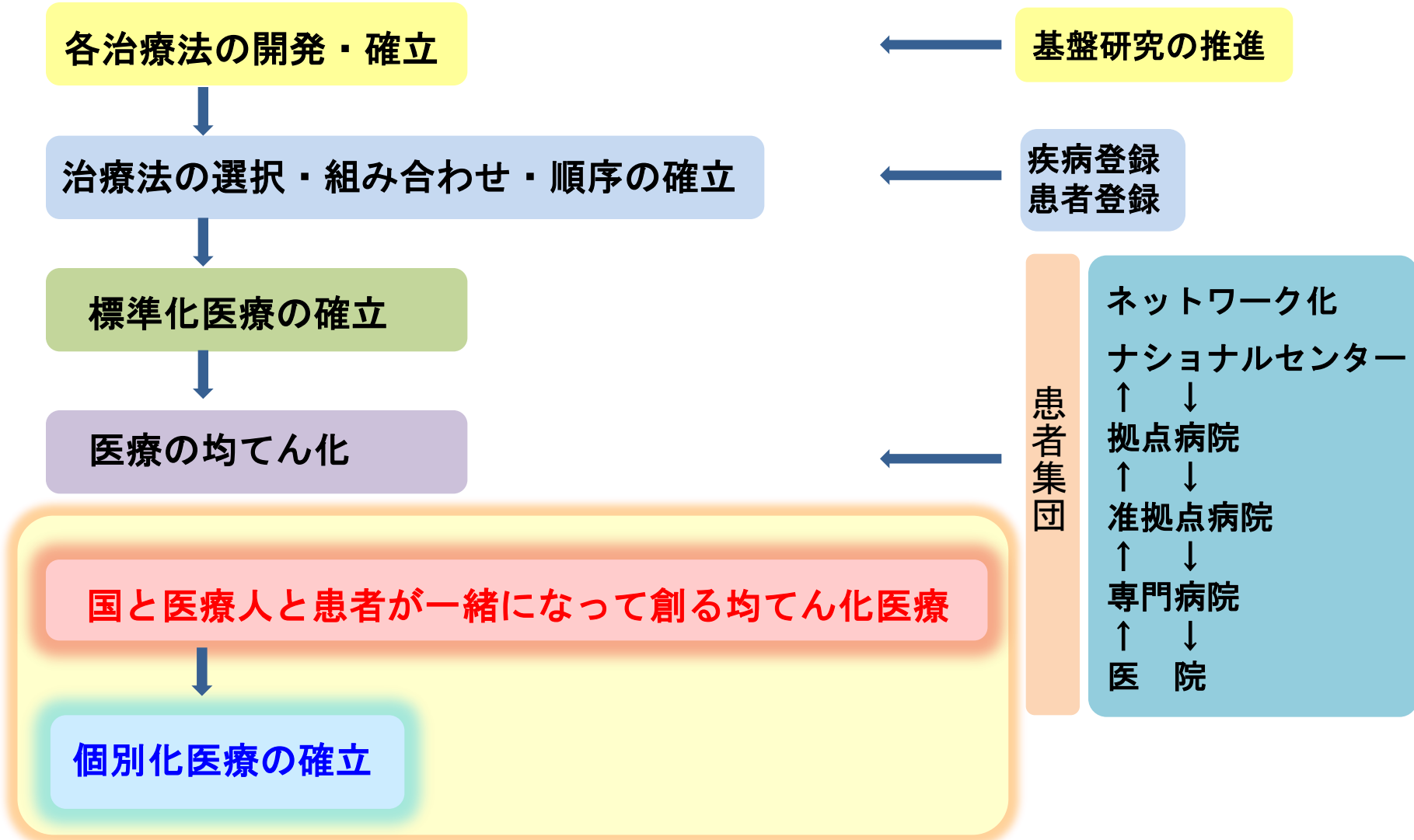
患者のゲノム情報

がんのゲノム情報

年齢

家族歴

個別化医療への道すじ



Nature

Country/Territ	Record Count	% of 5911
USA	3684	62.32%
ENGLAND	996	16.85%
GERMANY	712	12.05%
FRANCE	507	8.58%
JAPAN	507	8.58%
CANADA	338	5.74%
NETHERLAND:	256	4.33%
SWITZERLAND	236	3.99%
ITALY	210	3.55%
AUSTRALIA	200	3.38%
SCOTLAND	174	2.94%
SWEDEN	152	2.57%
SPAIN	127	2.15%
DENMARK	114	1.93%
PEOPLES R CI	113	1.91%
ISRAEL	98	1.66%
RUSSIA	93	1.57%
AUSTRIA	89	1.51%
BELGIUM	66	1.12%
SOUTH KOREA	51	0.86%
NORWAY	47	0.80%
BRAZIL	46	0.78%
SOUTH AFRIC	45	0.76%
CHILE	37	0.63%
NEW ZEALAND	36	0.61%

(86 Country/Territory value(s) outside display options.)

(199 records (3.3666%) do not contain data in the field being analyzed.)

Science

Country/Territ	Record Count	% of 5187
USA	3764	72.57%
ENGLAND	647	12.47%
GERMANY	620	11.95%
FRANCE	448	8.64%
JAPAN	385	7.42%
CANADA	265	5.11%
SWITZERLAND	221	4.26%
AUSTRALIA	179	3.45%
NETHERLAND:	179	3.45%
ITALY	165	3.18%
PEOPLES R CI	126	2.43%
SWEDEN	117	2.26%
SCOTLAND	89	1.72%
ISRAEL	88	1.70%
SPAIN	78	1.50%
DENMARK	73	1.41%
RUSSIA	65	1.25%
AUSTRIA	63	1.21%
BELGIUM	53	1.02%
NORWAY	47	0.91%
FINLAND	44	0.85%
NEW ZEALAND	35	0.67%
SOUTH AFRIC	35	0.67%
BRAZIL	34	0.66%
INDIA	34	0.66%

(94 Country/Territory value(s) outside display options.)

Cell

Country/Territ	Record Count	% of 1553
USA	1222	78.69%
GERMANY	162	10.43%
ENGLAND	118	7.60%
JAPAN	110	7.08%
FRANCE	101	6.50%
CANADA	90	5.85%
SWITZERLAND	59	3.80%
ITALY	40	2.58%
AUSTRIA	34	2.19%
NETHERLAND:	30	1.93%
SCOTLAND	28	1.80%
SWEDEN	26	1.68%
SOUTH KOREA	22	1.42%
SPAIN	21	1.35%
AUSTRALIA	19	1.22%
PEOPLES R CI	16	1.03%
ISRAEL	15	0.97%
DENMARK	14	0.90%
BELGIUM	7	0.45%
FINLAND	7	0.45%
INDIA	7	0.45%
RUSSIA	7	0.45%
PORTUGAL	6	0.39%
SINGAPORE	6	0.39%
NORWAY	5	0.32%

(18 Country/Territory value(s) outside display options.)

New England Journal of Medicine

Country/Territ	Record Count	% of 1733
USA	1246	71.90%
CANADA	199	11.48%
ENGLAND	188	10.85%
GERMANY	169	9.75%
FRANCE	150	8.66%
ITALY	118	6.81%
NETHERLAND:	101	5.83%
SWITZERLAND	89	5.14%
AUSTRALIA	79	4.56%
BELGIUM	78	4.50%
SPAIN	63	3.64%
DENMARK	54	3.12%
SWEDEN	52	3.00%
AUSTRIA	34	1.96%
NORWAY	30	1.73%
JAPAN	28	1.62%
SCOTLAND	28	1.62%
ISRAEL	27	1.56%
PEOPLES R CI	26	1.50%
FINLAND	23	1.33%
POLAND	22	1.27%
NEW ZEALAND	20	1.15%
TAIWAN	20	1.15%
BRAZIL	19	1.10%
ARGENTINA	16	0.92%

(58 Country/Territory value(s) outside display options.)

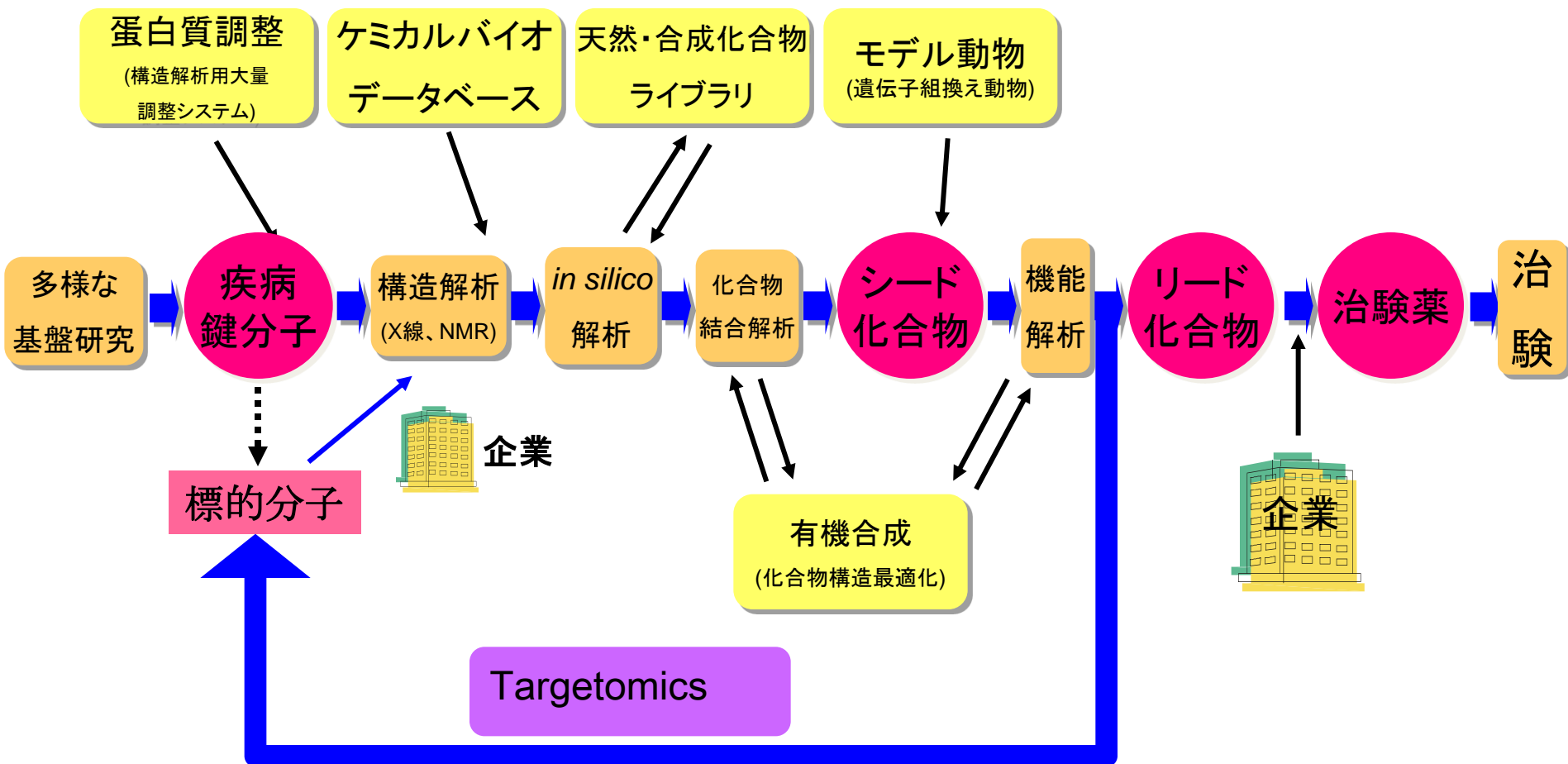
Lancet

Country/Territ	Record Count	% of 2599
ENGLAND	922	35.48%
USA	813	31.28%
GERMANY	219	8.43%
NETHERLAND:	204	7.85%
AUSTRALIA	191	7.35%
CANADA	189	7.27%
SWITZERLAND	189	7.27%
FRANCE	184	7.08%
ITALY	146	5.62%
SCOTLAND	133	5.12%
SWEDEN	125	4.81%
BELGIUM	88	3.39%
DENMARK	84	3.23%
PEOPLES R CI	69	2.65%
SPAIN	65	2.50%
JAPAN	61	2.35%
NORWAY	55	2.12%
SOUTH AFRIC	52	2.00%
FINLAND	49	1.89%
NEW ZEALAND	43	1.65%
BRAZIL	36	1.39%
INDIA	35	1.35%
KENYA	30	1.15%
AUSTRIA	29	1.12%
THAILAND	28	1.08%

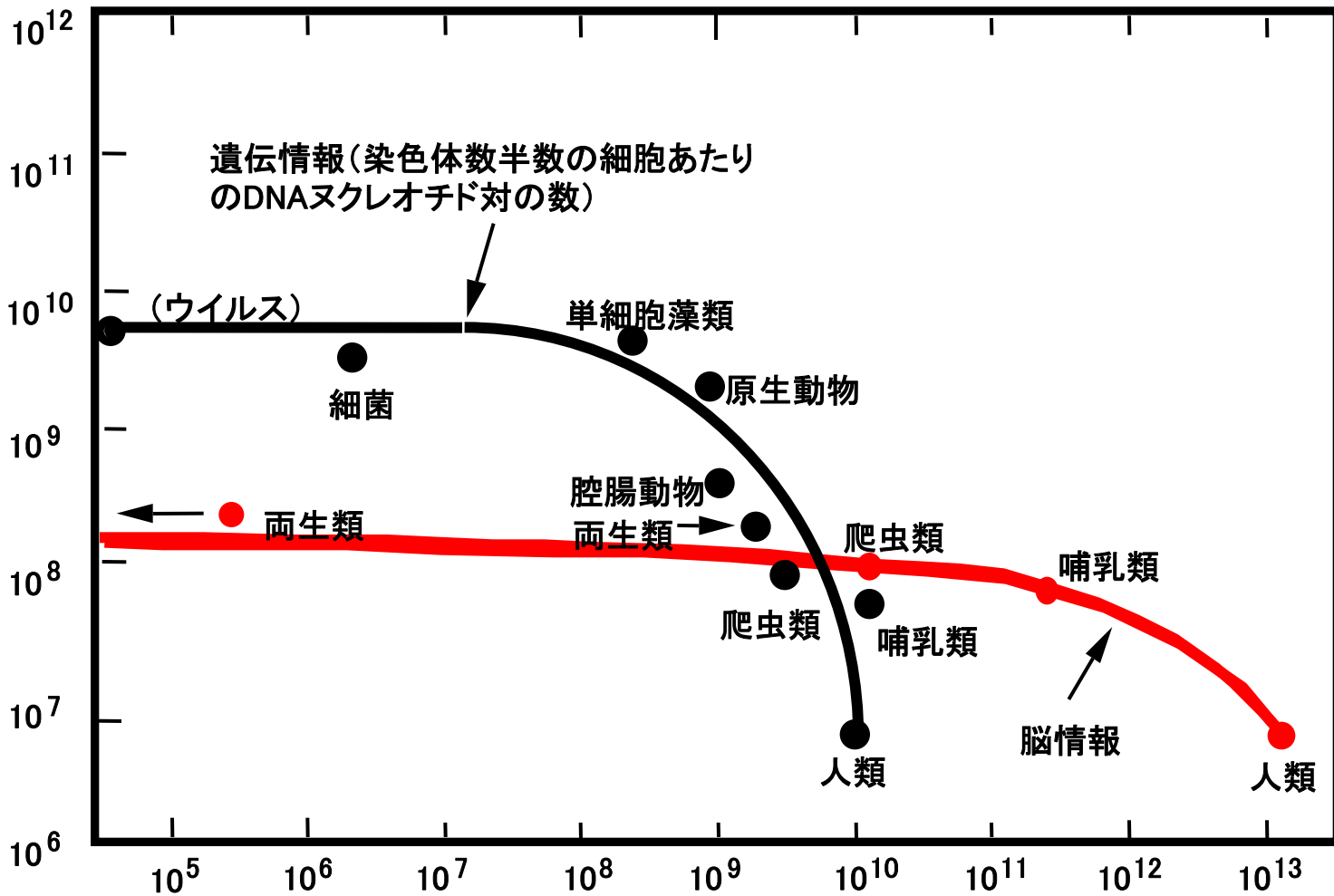
(109 Country/Territory value(s) outside display options.)

(104 records (4.0015%) do not contain data in the field being analyzed.)

分子創薬プラットフォーム



生じた年代（現在までの年数）



情報のビット数

医療

Evidence Based Medicine (EBM)

Personalized Medicine (PM)

Palliative Care (PC)

Narrative Based Medicine (NBM)

宇宙の中の一つの星 地球上の全人類が、心身と
もに健康で安心、安全、安寧で、文化的な生活を
享受できる世界

