

第52回日本臨床検査医学会総会 2005年11月19日 福岡

臨床検査医学は 臨床ゲノム診断学の基盤となり 医学医療の変革を主導する

東京医科歯科大学医学部附属病院検査部

西堀真弘

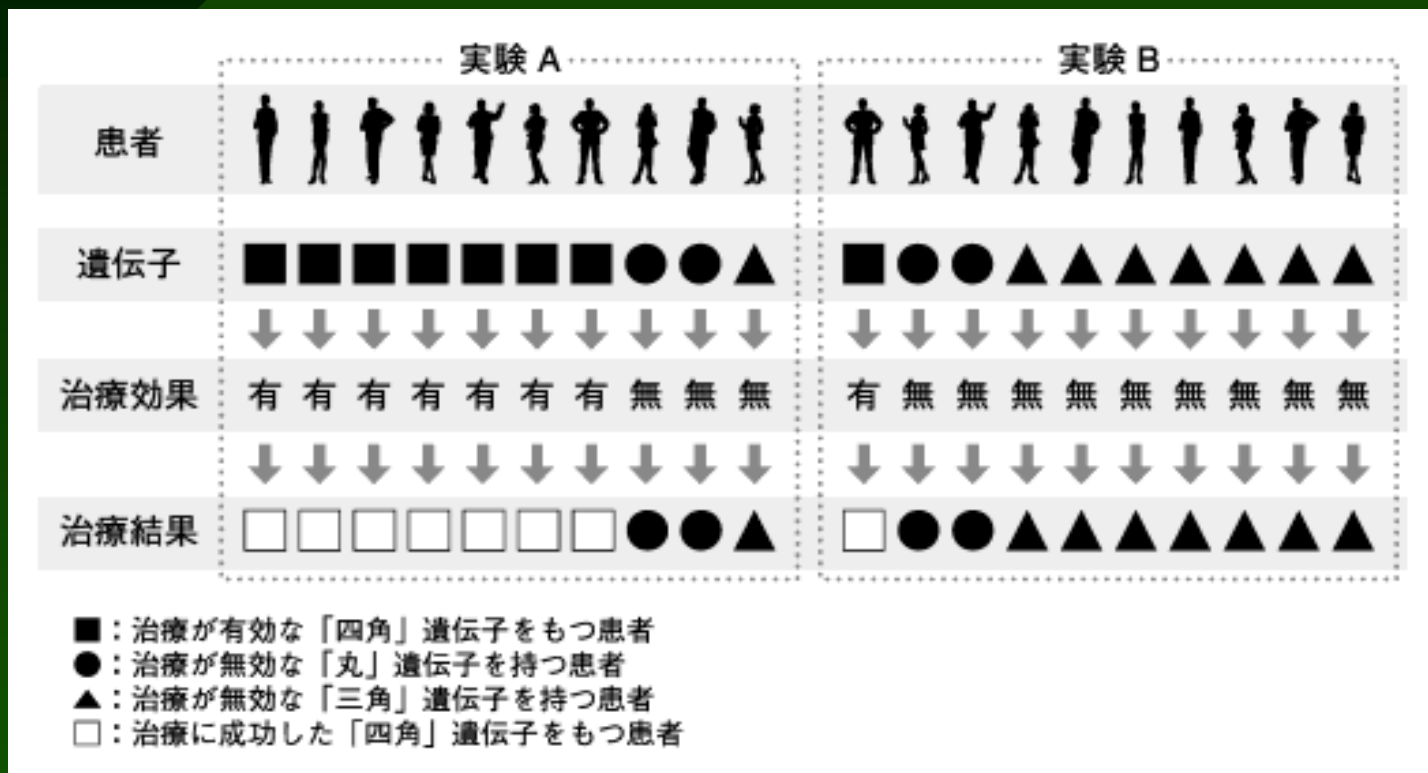
発表のあらすじ

1. ゲノム以前の医学では**個人別の診断**ができないため臨床検査診断学がさほど重視されなかった
2. ポストゲノム時代に入り**個別化医療**の実現が期待されたが**幻想**に終わり状況は変わらない
3. しかし次世代のアプローチによる**臨床ゲノム診断学**では**個別化医療**が実現できる
4. **臨床検査医学**は臨床ゲノム診断学の**理論的基盤**を提供できる

ゲノム以前の医学

- **集団**を対象に観測できる情報から類似性を見つけることしかできない
- **ゲノムの偏り**が観測も制御もできないメガトライアルでは得られる結果に限界がある
- 発症や予後、あるいは発症予防措置や治療の効果が**個人別に予測**できない

ゲノム以前の医学



複数の遺伝子の個人差（「四角」遺伝子、「丸」遺伝子、「三角」遺伝子）から生じる病態が単一の疾患に分類されているにもかかわらず、多くの臨床研究では遺伝子の個人差が考慮されていないため、治療効果のある遺伝的個人差（「四角」遺伝子）を持っている患者の割合によって、有効率に差が生じてしまう（実験Aでは7割、実験Bでは1割）

第1世代のポストゲノム時代の医学

- 環境因子等が招く**遺伝子変異の蓄積**の結果発症に至るというモデルが誤っていた
- 発症や予後、あるいは発症予防措置や治療の効果が**個人別に予測**できない状況は同じ
- ただし薬物の効果や副作用はある程度**個人別に予測可能**になった
- 病因は複雑な**巨大階層ネットワーク**の中に組み込まれていることが分かった

多細胞生物の巨大階層ネットワーク

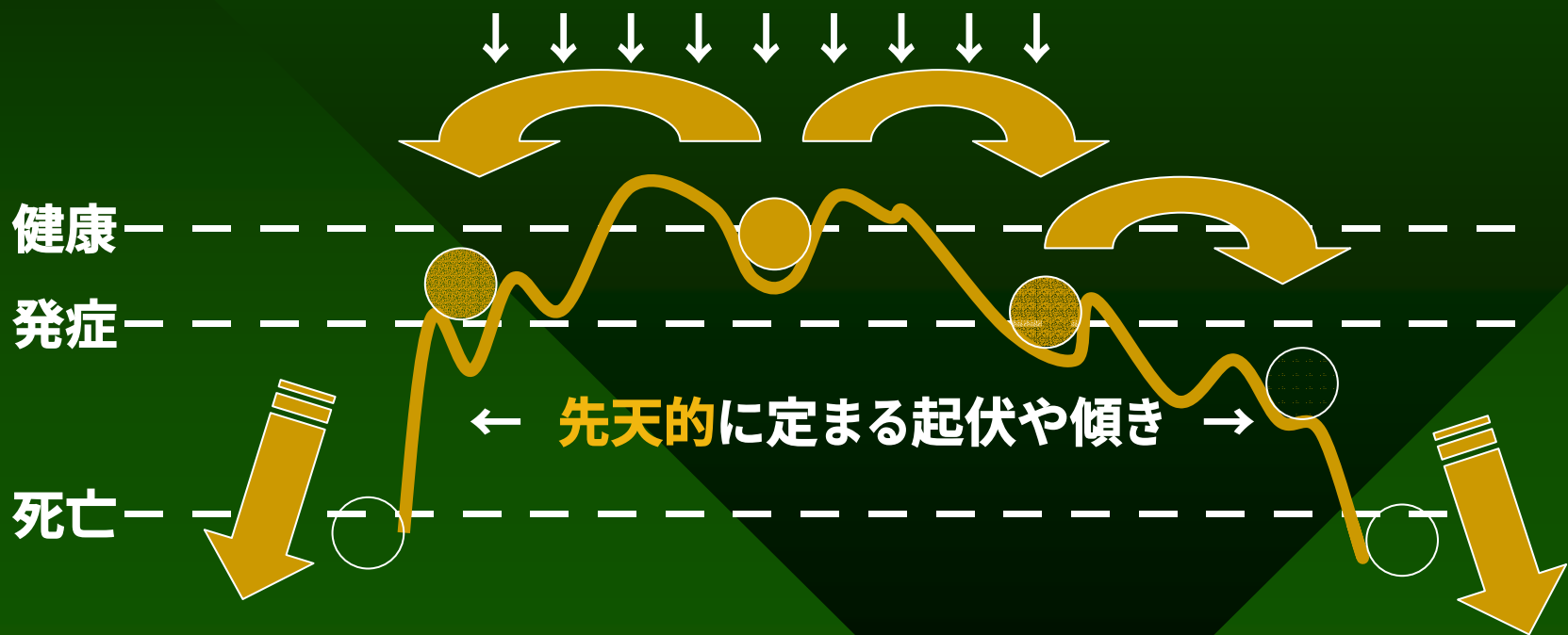
- ゲノム
- メチローム
- トランスクリプトームと遺伝子発現制御ネットワーク
- RNAフォレスト
- プロテオーム
- メタボローム
- シグナローム
- セローム
- オルガノームと内分泌制御ネットワーク・神経制御ネットワーク
- 人間社会・生物界・自然界

システム病態学的モデルの特徴

- 要素とその関係が**多すぎると**微分方程式の積み上げ等の手法では解析できない
- 関心事象の**鍵となる複数の要素**を対象に多変量解析やデータマイニングでアプローチ
- 生命現象全体は解明できなくても、**疾患に関連する要素**とその予測は可能になる

システム病態学的モデルのイメージ

習慣・環境・治療→**後天的**要因＋自己遷移圧力←分化・成長・老化



臨床ゲノム診断学の課題

- 遺伝子変異の蓄積の結果発症に至るというモデルでは、病因遺伝子の検出には**細かい臨床情報**は必要ないと考えられていた
- システム病態学のモデルでは、後天的負荷は遺伝子変異要因だけでなくネットワーク全体を変形させる発症要因のひとつとなるため、臨床情報を**ゲノム同様の粒度**で収集する必要がある
- その結果得られた無数の臨床情報とオミックス情報から**疾患に関係する要素**をうまく見つけ出す必要がある

臨床ゲノム診断学への期待

- 発症や予後、あるいは発症予防措置や治療の効果が**個人別に予測**できる
- これらの予測には臨床検査診断学の**EBLM** (Evidence Based Laboratory Medicine) の理論的基盤が応用できる