

Figure 12. APC effects (Non-linear part): Cervix

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）
分担研究報告書

東アジア地域におけるがん統計の標準化とがん一次予防普及のための検証的研究

研究分担者 松尾恵太郎 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

研究要旨

東アジア地域におけるがん一次予防を考える上で、アジアのみならず欧米を含めた形でのリスク要因の検討は重要な示唆を与える可能性がある。本研究では、欧米人集団を対象にした全ゲノム関連解析研究にて報告された。染色体15q25、5p15の遺伝子多型を International Lung Cancer Consortium の枠組みで白人、アジア人の巨大プール解析の形で検討した。

本解析には米国9研究、欧州8研究、アジア4研究より11,645症例、14,954対照を解析対象となった。白人集団では、15q25(rs16969968、rs8034191)、5p15(rs2736100、rs402710)の4多型共に統計学的に有意な関連が認められた。一方アジア人集団では15q25の多型は全く関連を示さなかった。15q25におけるアリル頻度の高い遺伝子座の検討においてもアジア人集団は全く関連を示さなかった。一方5p15の二つの遺伝子座はアジア人集団でも白人同様統計学的に有意な関連を示し、しかも関連の強さも同様であった。アジア人におけるTERT 遺伝子上の rs273610 の per-allele 解析のオッズ比は1.23 (95%信頼区間1.12-1.35, $p=2 \times 10^{-5}$)、CLPTM1L 遺伝子上の rs402710 は1.15 (1.04-1.27, $p=0.007$)であった。

アジア人集団におけるリスク要因を検討する上で、欧米人集団との対比を行うことは、アジア人集団に特異的要因を決定する上で重要な役割を果たしうる。国際コンソーシアムはこれらの検討を行う上で重要な土台となり得る。

A. 研究目的

がん予防のためには、より一般性の高いエビデンスを確立することが必要である。特に遺伝的要因の一般化の可能性を検討する上では、人種間格差を考慮した検討が必須である。

本研究では、近年報告された全ゲノム関連研究にて検討された肺がん罹患と関連す

る5番、15番染色体の遺伝子多型に関する、大規模プール解析を International Lung Cancer Consortium (ILCCO)の枠組みにおいて実施することにより検証を行うことにより、人種間格差を考慮した上でアジア人に適応可能な遺伝子多型に関する情報を確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は ILCCO の枠組みで実施された症例対照研究のプール解析である。解析参加研究数は米国より 9 研究、欧州より 8 研究、アジアから 4 研究である。これらの研究より 11,645 症例、14,954 対照が含まれたプール解析となっている。全データに対するアジア人の割合は 15%である。

遺伝子型は統一プロトコール、統一オリティーコントロールを実施した形で決定した。データセンターにて統一した統計解析を実施した。

(倫理面への配慮)

統合解析における個人データ収集では、個人識別が可能な情報は収集されていない。また、各参加コホートは、各国での倫理指針に従い、必要な場合には倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象者の背景要因を Table 1 に示す。アジア人では非喫煙者の肺がんの割合が欧米人よりも圧倒的に高い。またアジア人では腺癌の割合が高く、扁平上皮癌・小細胞癌の割合が低い。

Table 2 に 15q25、5p15 の遺伝子多型の白人、アジア人集団における関連を示す。15q25 の rs16969968、rs8034191 多型の頻度は白人では 0.35 であったが、アジア人では 0.03 と著しく低かった。15q25 は白人のみで統計学的に有意な関連を認めた。アジア人で 15q25 の頻度の高い多型の検討でも関連は認めなかった。一方、5p15 の多型は、白人、アジア人ともにアリル頻度はほぼ同様であった。また、関連も白人、アジア人

に共通して統計学的に有意な関連を認めた。Table 3 には、5p15 のリスクアリル数によるリスクの検討を示す。白人、アジア人共にリスクアリル数の影響はほぼ同等であることが確認された。

Figure 1 に 5p15 の 2 多型に関する各種要因による層別化解析の結果を示す。Rs2736100 (TERT)多型に関しては、白人、アジア人共に腺癌、女性での影響が目立つ。Rs402710 (CTPTM1L)は明確な source of heterogeneity は認められなかった。

D. 考察

ILCCO という国際コンソーシアムの仕組に基づき、大規模な国際共同研究を実施し、白人、アジア人を対比する形で全ゲノム関連研究の検証研究を行った。15q25 に関してはアジア人では明確な関連が認められず、白人のみでの関連であった。一方 5p15 に関してはアジア人—白人間の差は基本的に認められず共通の発がんメカニズムに寄与する可能性が示唆された。

E. 結論

アジア人の肺がんリスクに対して rs2736100、rs402710 の二多型が有意な関連が認められた。この関連は白人と共通のものであり、世界共通のリスク要因であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Truong T, Hung RJ, Amos CI, Wu X, Bickeboller H, Rosenberger A, Sauter W, Illig T, Wichman HE, Risch A, Dienemann H, Kaaks R, Yang P, Jinag R,

Wiencke JK, Wrensch M, Hansen H, Kelsey KT, Matsuo K, Tajima K, Schwartz AG, et al. International Lung Cancer Consortium: Replication of susceptibility loci on chromosome 15q25, 5p15 and 6p21. *J Natl Cancer Inst* (in press).

Kim JH, Duell EJ, Andrew AS, Kiyohara C, Shen H, Matsuo K, et al. International Lung Cancer Consortium: Coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis* (in press).

2. Truong T, Truong T, Sauter W, McKay JD, Hosgood HD 3rd, Gallagher C, Amos CI, Spitz M, Muscat J, Lazarus P, Illig T, Wichmann HE, Bickeböllner H, Risch A, Dienemann H, Zhang ZF, Naeim BP, Yang P, Zienolddiny S, Haugen A, Le Marchand L, Hong YC,

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

	White				Asian			
	Cases	%	Controls	%	Case	%	Controls	%
Total	9951		12828		1694		2126	
Sex								
Male	5741	57.7%	7325	57.1%	838	49.5%	902	42.4%
Female	4210	42.3%	5503	42.9%	856	50.5%	1224	57.6%
Age								
<50	1252	12.6%	2969	23.1%	182	10.7%	243	11.4%
50-59	2499	25.1%	3443	26.8%	426	25.1%	492	23.1%
60-69	3273	32.9%	3859	30.1%	565	33.4%	679	31.9%
70-79	2451	24.6%	2310	18.0%	443	26.2%	612	28.8%
≥80	476	4.8%	247	1.9%	78	4.6%	100	4.7%
Smoking status								
Never	962	9.7%	4136	32.2%	674	39.8%	1270	59.7%
Former	4125	41.5%	4491	35.0%	461	27.2%	470	22.1%
Current	4644	46.7%	3173	24.7%	526	31.1%	308	14.5%
Former or current	134	1.3%	455	3.5%	23	1.4%	20	0.9%
Missing	86	0.9%	573	4.5%	10	0.6%	58	2.7%
Histology								
Adenocarcinoma	3892	39.1%			929	54.8%		
Squamous carcinoma	2370	23.8%			317	18.7%		
Large cell carcinoma	413	4.2%			96	5.7%		
Small cell carcinoma	1235	12.4%			109	6.4%		
Other or not specified	2041	20.5%			243	14.3%		

Table 2. Summary estimates of the main effect of the selected variants in White and Asian ethnic groups

Variants	Risk allele	Allele frequency	Cases		Controls		Heterozygotes		Homozygotes		Per allele OR (95% CI)*1	p-trend *2	p-heterozygosity (by study)*3
			Ref./het./hom.	Ref./het./hom.	Ref./het./hom.	OR (95% CI)*1	OR (95% CI)*1	OR (95% CI)*1	OR (95% CI)*1				
Whites													
Chr 15q25													
rs16969968	A	0.35	3,371 / 4,523 / 1,484	4, 827 / 5,019 / 1,373	1.33 (1.24-1.41)	1.54 (1.41-1.69)	1.26 (1.21-1.32)	2 x 10 ⁻²⁸	0.09				
rs8034191	G	0.35	2,586 / 3,488 / 1,185	4,036 / 4,256 / 1,171	1.33 (1.24-1.43)	1.62 (1.47-1.79)	1.29 (1.23-1.35)	6 x 10 ⁻²⁵	0.15				
Chr 5p15													
rs2736100	C	0.51	1,878 / 4,526 / 2,722	2,853 / 5,817 / 3,142	1.16 (1.07-1.25)	1.32 (1.21-1.43)	1.15 (1.10-1.20)	1 x 10 ⁻¹⁰	0.60				
rs402710	G	0.65	873 / 3,847 / 4,140	1,115 / 4,178 / 3,905	1.16 (1.04-1.28)	1.30 (1.18-1.45)	1.14 (1.09-1.19)	5 x 10 ⁻⁸	0.73				
Asians													
Chr15q25													
rs16969968	A	0.03	1,591 / 98 / 2	1,986 / 125 / 5	0.98 (0.75-1.30)	0.44 (0.08-2.31)	0.94 (0.73-1.23)	0.67	0.07				
rs8034191	G	0.03	1,583 / 104 / 3	1,992 / 122 / 3	1.06 (0.81-1.40)	1.06 (0.21-5.36)	1.06 (0.82-1.37)	0.66	0.09				
rs12914385	T	0.30	728 / 647 / 148	584 / 762 / 177	1.05 (0.91-1.21)	1.04 (0.81-1.32)	1.03 (0.93-1.14)	0.58	0.10				
rs1317286	G	0.10	1,223 / 291 / 13	1,521 / 313 / 22	1.18 (0.99-1.41)	0.73 (0.36-1.47)	1.10 (0.94-1.30)	0.23	0.10				
rs931794	G	0.37	591 / 721 / 213	764 / 828 / 264	1.12 (0.96-1.29)	1.10 (0.82-1.25)	1.03 (0.93-1.14)	0.54	0.10				
Chr 5p15													
rs2736100	C	0.39	538 / 836 / 312	775 / 1,014 / 312	1.24 (1.07-1.43)	1.51 (1.24-1.83)	1.23 (1.12-1.35)	2 x 10 ⁻⁵	0.32				
rs402710	G	0.68	144 / 694 / 842	219 / 917 / 981	1.15 (0.91-1.46)	1.32 (1.05-1.66)	1.15 (1.04-1.27)	0.007	0.22				

*1 Odds ratios were adjusted for age, sex and study.

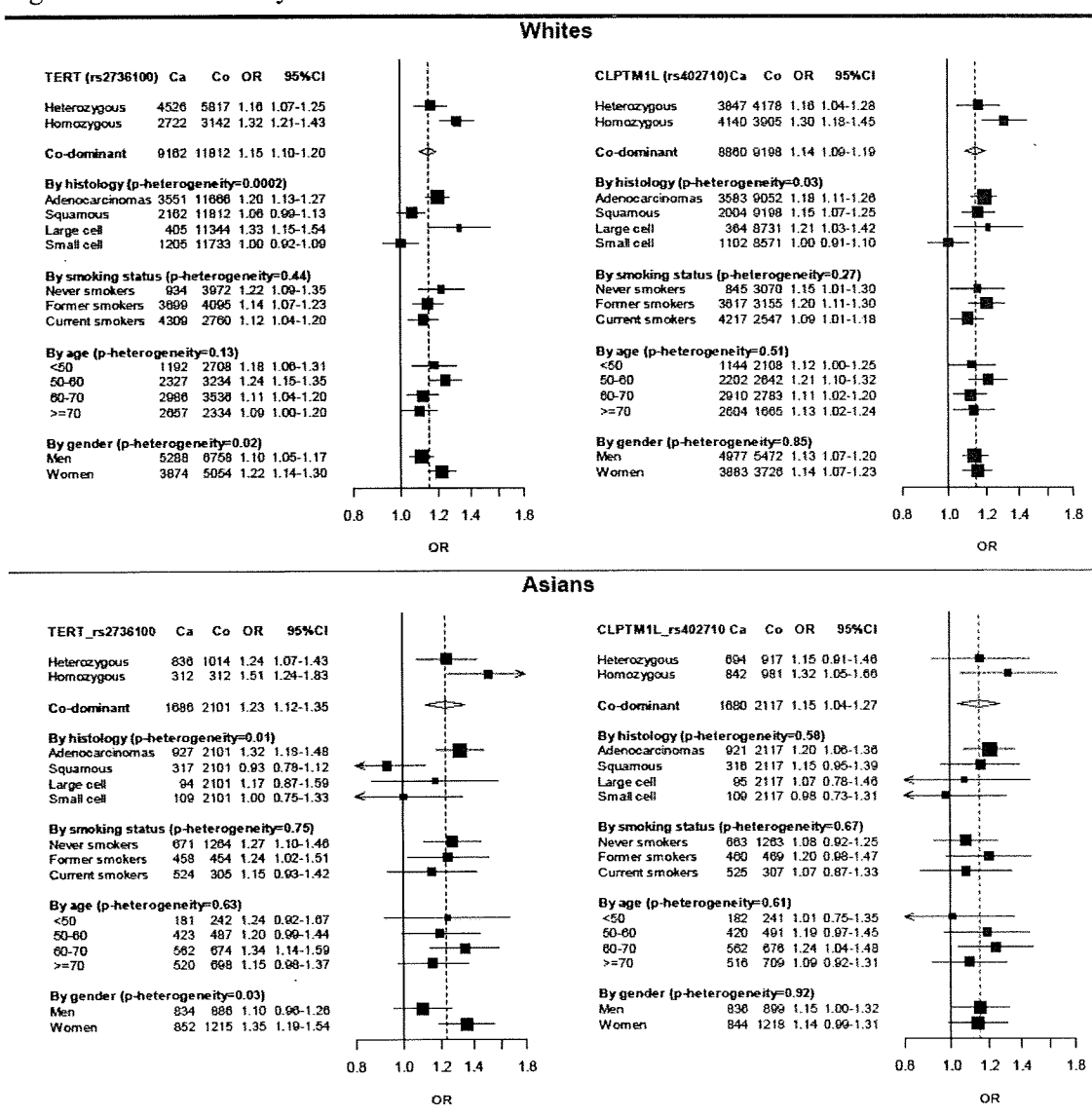
*2 Derived from log-additive model.

*3 Derived from Cochran's Q test.

Table 3. Association between risk of lung cancer and number of risk alleles rs402710 and rs2736100 on Chr. 5.

Number of risk allele	White				p-value	Asians				
	Cases	Controls	OR (95% CI)			Cases	Controls	OR (95% CI)	p-value	
0	273	368	1 (Reference)		-	80	118	1 (Reference)		-
1	1208	1512	1.07 (0.89-1.29)		0.46	295	465	0.97 (0.70-1.34)		0.85
2	2576	2752	1.23 (1.04-1.47)		0.02	577	720	1.24 (0.91-1.68)		0.17
3	2685	2609	1.35 (1.13-1.60)		7x10-4	517	584	1.40 (1.02-1.91)		0.03
4	1398	1196	1.55 (1.29-1.86)		3x10-6	205	206	1.56 (1.10-2.20)		0.01
per-allele risk			1.12 (1.09-1.36)		3x10-13			1.15 (1.08-1.23)		7x10-6

Figure 1. Stratified analysis for rs2736100 and rs402710 on Chr. 5 in White and Asians.



厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）
分担研究報告書

日本人で見つかった遺伝子多型の意義の拡張、病理検体を共同で用いた研究の
プラットフォーム

研究分担者 梶村 春彦 浜松医科大学 教授

研究要旨 本邦で、認められた遺伝子多型や、遺伝子発現の様相が、東アジアの症例、とくに食生活の共通点が多いと思われる消化管の腫瘍において、同様にみられるかどうかを検討する。さらに病理形態においても virtual slide により形態学的認識や診断が共有できるかどうかの試行をおこなう。

A. 研究目的

日本人と東アジアのがんの原因については共通点も多いと推定されており、共通した基盤にたつたがん予防、治療の戦略を考察することは意義がある。我々は本邦での消化管腫瘍の分子病理および遺伝的感受性の研究より、いくつか日本人に特有の多型を見いだした。それらが、東アジアの消化器癌例でも共通した役割を果たしているかを明らかにするため、とくに安徽省の蘆江県人民医院、南京大学遺伝学教室（江蘇省）南京大学附属金陵病院病理学教室、などと共同で、同地の消化管腫瘍例の収集、解析をおこない、分子病理学、分子疫学的知見について比較検討することを目的とする。さらに、病理形態情報が、アジア情報ネットワークの一部になるかを検証するために、金陵病院病理部の周教授と、病理画像の転送、それによるセカンドオピニオンなどについての試行をすることを目的とする。

B. 研究方法

安徽省蘆江人民病院は、胃がんの10万人あたりの罹患率が80という蔓延地であ

り、本年度は消化管腫瘍の手術材料を現地に於て-70度で保存をすることをおこなった。また、pathology archives を tissue microarray 化して、免疫染色、FISH、およびDNA解析の試行をおこなった。

（倫理面への配慮）

浜松医科大学、南京大学、蘆江病院のIRBの承認を受けていて、蘆江病院の労働組合長（leader of the labor union）のもとに fresh tissue についての共同研究を立案した。

C. 研究結果

蘆江病院の胃がん例は、分化型、未分化型ともに細胞異型がつよく、p53の変異の程度も十数bpのdeletionなど環境要因の影響がつよいように思われた。

Virtual slide は、現在の中国の都市部の network 環境で使用可能である。

D. 考察

環境要因の強い癌の解明のために変異スペクトラム、アダクトーム解析などが今後必要でありと思われた。組織の保存や共通の platform の設定は、中国の都市部などから、徐々に行っていくと可能であ

ろうと考えられた。

E. 結論

アジアの消化管腫瘍の実態は本邦と共通しているところが多く、また遺伝子多型の分布が人種（最近の言い方では、ancestry origin）に依存することがあることから、本邦と、東アジアのがんは、環境要因、遺伝要因および両者が共通している点が多い可能性がある。遺伝的疾患には、欧米からの報告にくらべて、極端にアジアでは少ない例（CDH1やMUTYHなど）も知られており、アジア地域としての疾患の要因をさぐる研究体制が必要である。Virtual slideは、アジアにおける病理情報の交換にきわめて有効であり、本研究班の趣旨にもかなうと思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada, H., Sugimura, H. et al. Identification and characterization of a novel germline p53 mutation in a patient with glioblastoma and colon cancer. *Int J Cancer*, 2009. 125(4): 973-6.
2. Goto, M., Sugimura, H. et al., Altered expression of the human base excision repair gene NTH1 in gastric cancer. *Carcinogenesis*, 2009. 30(8): 1345-52.
3. Okudela, K. Sugimura, H. et al. Down-Regulation of DUSP6 Expression in Lung Cancer --Its Mechanism and Potential Role in Carcinogenesis. *Am J Pathol*, 2009. 175(2): 867-881.
4. Seike, M., Sugimura, H. et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers.

Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. 106(29): 12085-90.

- 5, Goto, M. Sugimura, H. et al. Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2010; 2: 117-20.

日本語論文

1. 梶村春彦、松田友成 喫煙 病理と臨床 臨時増刊号 27: 124 - 131, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）
分担研究報告書

東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究

研究分担者 三宅 淳 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 教授

研究要旨 癌研究に重要なツールとなりつつある超高速遺伝子解析技術の技術評価を行い、有用性を検討した。ギガシークエンサーは解析機器として近年希に見るほどの発展を遂げつつあり、ガンの診断、医学的研究に対する影響は極めて大きいと考えられた。日本は、アジア地域への協力・貢献について、まず基盤的研究においてその高度な能力を生かしてアジア諸国の共通プラットフォームを作る活動が必要ではないかと思われる。ゲノム解析研究を用いると、症状のレベルではなく、地域性を含めて純粋な科学的知見として疾病の様相を把握できることが有用である。日本は、当該分野において、質的には圧倒的に高いレベルにあり、アジアを纏めていく能力を有している。その力を有効につかえるように体制を整備することはまさに求められているものと考えられる。また、創薬への応用可能性などを検討し、分子レベルの研究への応用可能性について検討を進めた。

A. 研究目的

分子生物学と細胞生物学の進歩は人を直接研究する環境を整えたが、研究と応用発展のためには、疾病にかかわるゲノム情報の精度の高い大規模な収集・統合システムの確立が求められる。がんゲノム情報は国際的にも重要な要素であり、今後のライフサイエンスの基盤整備に極めて重要である。そこで、遺伝情報の近縁性を持つ東アジアで、今後のゲノム解読の可能性とコホート研究の可能性を検討する。近未来に、日本の高い水準を生かして、その科学性を確立するためのネットワーク作りを、日本の主導で行うための準備に資する。

B. 研究方法

分担研究者河原ノリエ、増井 徹に協力

し、「アジアがんフォーラム」での広域の議論を中心に研究を進めた。我々は、第20回目のアジア太平洋癌学会（APCC）のワーキンググループとしての参加もしており、本年度2回開催した「アジアがんフォーラム」は、第4回は、APCCの準備会も兼ねて、国連大学にて、「アジアの疾病構造の推移の中におけるがん」というテーマで尾身茂自治医大教授、黒川清政策学院大学教授などとともに議論を重ねた（当該部分の報告は河原ノリエによってなされているので、本報告では割愛する）。世界保健機関（WHO）の推定によるとアジア地域におけるがん患者数の増加傾向は著しく、その予防対策が急務と言われている。しかし、アジア地域では未だにがん患者の罹患・死亡率のみならず生存率の把握も不十分である。

一方、最近のゲノム研究の急速な進歩は、新しい情報の獲得を可能にしつつある。いつい条件を有するコホート研究との連携によって、ゲノム情報の真の価値が抽出される機運にある。そこで、本研究では、ゲノム解読技術の状況を、文献調査、研究者へのインタビューなどによって調べ、がん研究の基盤としての細胞解析への効果について検討した。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は、① 各国におけるがん対策、がん統計といったシステムそのものを研究対象としたもの、② 各国における生存率計測用データの統合解析、③ 既発表の疫学研究の個別質的評価、④ 既存のコホート研究のメタ解析、⑤ ②～④の成果の高次解析(がん罹患、有病者の将来推計等)が中心である。これらはいずれも研究対象者を識別したり研究対象者に接触することはない。個人識別情報を有しない既存の個別データを多国間で統合解析する場合、必要に応じ、各国における倫理審査委員会の承認を得るものとする。また、成績の公表や政策提言において、特定の集団に不利益を生じることがないように、留意する。

C. 研究結果

1. ギガシークエンサー技術の能力と実際に使用するための条件

ウイルスによる遺伝子導入とがん化の関係を解明するためには、細胞を用いた研究が必要であるが、情報DBとして、例えば、様々な若年性白血病などのゲノムを調べ、挿入部位として重要なところはどこか知る必要がある。挿入部位での発がん危険度決定など、非常に多くのゲノムを読む必要あ

り、今後は1000人ゲノム計画で想定しているレベルでは済まない程の大量の解析研究が必要と考えられる。

すでにギガシークエンサーの精度と比べると、細胞による変動は大きいと考えられる(細胞による不均一性、操作による不確実性)。つまりはデータ精度のボトルネックは細胞側に存在する。従って、これまでのような大量の細胞をサンプル化して試験するという考え方から、可能な限り評価・分離して、その細胞に対して解析を行う。そして解析結果をうけることで、さらに評価・分離の精度を上げることが求められる。

① ギガシークエンサーの能力に関する問題

1) 配列決定スピード

1-1) 高速配列決定

単位時間当たりのデータ生産量が極めて高い(従来法に比べて100倍以上)。

1-2) 高度並列処理

通常8サンプルの並列処理が可能であり、いろいろな細胞の配列を同一条件下で決定。

2) 精度

2-1) ゲノム修飾情報

高精度配列決定により、ゲノム修飾位置の決定。

2-2) 高精度発現情報

従来法のマイクロアレイが予め決められた配列から情報を取得するのに対し、直接遺伝子発現による mRNA 配列を読み取るため、ダイナミックレンジが100倍程度向上。転写因子など細胞機能に重要であるが低発現の遺伝子を網羅的に検出。

2-3) 同時発現情報

同一細胞の異なる条件下での発現を並列処理により同時計測。いろいろな組み合わせの遺伝子導入による発現の差異を検出。

②GIGA シークエンサーで実際解析可能な課題

1) ゲノム解析

1-1) ゲノム情報のマッピング

どこに部位にウイルス由来の挿入遺伝子が存在するか (リスクマネージメント)。

ゲノム異常、コピー数異常の解析

SNPs 解析

1-2) ゲノムメチル化部位のマッピング
どこがメチル化されているかをマッピング (配列長短くても大丈夫か?)

2) 転写・発現解析

2-1) Whole transcription の解析

mRNA から cDNA を作成して直接解析、マッピング。スプライシングバリエーションまでも解析可能。短いフラグメントでどの程度可能かは不明。

2-2) 5'末端タグ化による転写産物 5'解析

mRNA から 5'部位のみを利用。短い配列でも特定可能。種類と量の議論が定量的に可能。

3) 小分子 RNA 解析

3-1) miRNA

3-2) siRNA

3-3) piRNA

小分子 RNA ライブラリー作成後に解析。

4) ChIP-seq によるヒストン、転写因子、複製因子等の結合部位解析

4-1) ヒストン抗体によるヒストンの種類での解析

4-2) 転写因子の抗体を利用した転写因子結合部位の解析

2. ギガシークエンサー解析のための細胞技術と研究手法 (最近幹細胞の製造への応用が検討されているので、それを例にとる)

これまで、細胞を用いた際の定量評価とはそのほとんどが大量の細胞を破碎し、そこから生化学あるいは分子生物学的な解析を行うことを主流であった。しかし、これではあらかじめどのような細胞を用いているかではなく、どういう処理をした細胞群がスタートマテリアルかといった状態を正確に知っていることが必要である。しかしながら、結果的にこの細胞群はこうであったといった結果論のみの議論しかできず、あらかじめ積極的に分離などしたのちに評価する決定論的なものでなければ、細胞等を培養しながらにして評価や分離することは不可能である。

幹細胞の培養に関し、どのような親細胞を用いて作成すべきかといった細胞管理を含めた形での一貫した客観性細胞評価・管理システムを作成し、さらにそこに細胞の状態を客観的に評価し、分離するシステムを構築する。これにより、客観的に定量化し、そこから均質化した細胞のみを分離することで、サンプル調整を行い、こうしたサンプルをギガシークエンサーの解析に使用する。また、ギガシークエンサーによる解析及び、生化学・細胞生物学的解析の結果をフィードバックさせることで、どのような客観的解析が求められるのか、複数サンプルの混入物なのか、あるいは均質細胞集団なのかを判断し、さらに精度を上げていくことが必要である。

また、特に非侵襲的に細胞の物理特性を評価することは、分離後の細胞を使用するうえで、重要であると同時に、細胞同士の関係が物質のみならず、物性や特性といった、物理量によって制御されうる上で重要な指標と

なる。

さらに、マーカー分子の探索の際、そのマーカーによってどこまで補正がかけられるのか、ギガの解析と研究が二人三脚で研究を進めない限り、実際の研究成果の検証・利用は困難となる。

1) ウイルスの影響を見るためには、遺伝子カセットが挿入された部位を特定する。ゲノム解析。情報 DB として、様々な若年性白血病などのゲノムを調べ、挿入部位として危険なところはどこか知る必要がある。挿入部位での危険度決定。

ゲノムを読むため、ドナー（1人、ミックスはだめ）が特定できるものであれば可能。親細胞とそこから誘導した iPS 細胞の提供が必要。つまり、親細胞と iPS 細胞の対応付けが可能であることが必須。特に遺伝子カセット一つであり、ノーザン解析から一箇所にも挿入されていることが調べられているものを使用（複数あると複雑）。また、様々なヒト（特に若年性の遺伝性がん）のゲノム解析と組み合わせると効果大であろう。

2) 分化機構、初期化機構の解明

親細胞、iPS 細胞、分化細胞の転写産物、エピジェネティクス解析

DNA メチル化の解析について、ギガシーケンサーは日進月歩であり、現状では優劣を付けることは意味が無いが、リーディング配列が長い方が有利であろう。

様々な細胞間でのエピジェネティクスの解析、どこのエピジェネティクスが変動しているか、遺伝子発現変動ならぬ、遺伝子メチル化変動解析。メチル化されやすい部分や不安定箇所の解析、メチル化マスター部位。細胞は可能な限り状態が均一にはって

いるほうが望ましい。

3) 遺伝子発現解析

細胞は上と同様、なんらかの指標で均質なものを分離や単離されていることが望ましい。

GIGA シークエンサー後の解析の可能性

1) 大量配列情報の高精度ゲノムマッピング、高精度スプライスバリエーションの推定・翻訳産物同定が可能。

Whole transcription 解析により、mRNA 全量からの cDNA 作成。直接シーケンスを行う。得られた結果に対してゲノム上へのマッピングを行い、未知も含めて複数種存在していると考えられるスプライスバリエーションの推定、翻訳されるポリペプチドの同定が可能である。

2) 高発現遺伝子ピックアップ。細胞間の転写産物比較。特に高発現しているもの、発現の差異が大きいものをピックアップすることで、マーカー分子としての候補をリストアップするが、基本コンセプトはマイクロアレイ解析の延長である。Whole transcriptome 解析あるいは 5'タグ解析を行うことで細胞間毎の高発現遺伝子リストを作成できる。

3) 発現遺伝子の関連性解析

高発現遺伝子リスト内の遺伝子の関連性をコンピューター上で整理して推定する。特に、細胞間ごとの発現の比較の際に、いくつかの段階の細胞を用意することを想定。

遺伝子発現変動の解析についても、複数の細胞間での転写産物比較に応用可能である。特に、一つの幹細胞からの経時的な遺伝子発現変動に着目。あるいは様々な幹細胞から分化細胞を作成し、その間に発現変動するものの解析。基本コンセプトはマイクロアレイ解

析の延長。

4) 情報集約ソフトウェアの開発

ゲノム修飾、発現、関連性、分化誘導の成否の観点から細胞状態を判定するソフトウェアを開発する。ただし、誘導の可否が確率的であるため、判定に際しては探索的な解析を行い、各種情報最適なパラメータの設定を行う必要がある。

3. ゲノム創薬への応用

近年ゲノム情報に基づき、医薬品を創出する「ゲノム創薬」が重要な研究開発課題となっている。疾病の原因となる遺伝子を絞込み、それを指標に薬剤設計を行うため、疾病特異的な効果が可能と考えられた。これまでガンなどの疾病にかかわるマーカー遺伝子や創薬のためのターゲット候補となる遺伝子が見出された例もある。しかし、現状では、創薬に資する真のターゲットの絞込み・同定と副作用予測は依然容易なことではなく、開発コストはますます大きくなってきている。その理由の一つとしては、ヒトゲノム・遺伝子の理解がまだ不十分であることと、遺伝子の作用は一遺伝子一機能という簡単なものではなく、遺伝子間、遺伝子とタンパク質間など極めて複雑な分子間相互作用が多く機能を担っているにもかかわらず、それについて十分理解できていないことがあげられる。現在我々は上記の困難を克服するために2つの新たな技術の開発を試みている。

1) 時系列解析とシステムバイオロジー： ターゲット分子の探索には、細胞内の分子間相互作用の全体像（遺伝子ネットワークの時系列変化）の理解が必要である。我々は、細胞表現型と遺伝子ネットワークの関係を解析す

るために必要な、細胞・遺伝子の時系列モニタリング技術を開発してきた。細胞内の遺伝子発現は同じ細胞種を用いたとしても、細胞種や細胞周期などの細胞の状態（フェーズ）によって大きく変動するため、DNAチップなどで簡単に測れるものではない。そこで、生きた細胞を用い、一つ一つの細胞の遺伝子発現を計測するためのレポーターシステム、計測装置を開発（極めて微弱な信号故容易でない）するとともに、ランダムなフェーズにある細胞の発現情報（時間的混合値）をフェーズに同期化したデータとして抽出する方法を開発した。また、遺伝子発現の時系列変化から、遺伝子間の相互作用・ネットワークを描き出す方法も開発してきた。これら技術を複合的に使い、創薬ターゲット探索や副作用予測について有用な技術の構築を目指している。（当該研究の一部はNEDOプロジェクトとして実施しているものである）。

2) GIGA シークエンサーの応用： イレッサの効能でも知られているように、人種間に相当の違いが想定される。また、個々人のゲノムも大きく異なり、抗がん剤の作用に関する差異の大きな原因の可能性がある。これらの可能性を鑑みるに、テーラーメイド創薬だけでなく創薬一般に個々人の大規模なゲノム解析を背景にせざる得ない。所謂ギガシークエンサーは、ヒト全ゲノムについても短時間に解析可能にしつつあり、DNAチップにおける定量性の不足を克服でき、多数遺伝子について正確な発現量を時系列で解析することが可能である。このようにギガシークエンサーは、細密かつ個別的な時系列モニタリング技術と合わせて大規模な遺伝子相互作用・ネットワーク解析を実施できる点でシステムバイオロジーの新たなツールとして重要である。また、コホートとゲノム解析の連携によって疾病遺伝子の正確な理解が進

むと考えられる。現在、国際的にも大規模な応用と競争が始まっている。

D. 考察

ギガシーケンサーは解析機器として近年希に見るほどの発展を遂げつつあり、生命科学に対する影響は極めて大きい。状況を纏めると以下の様なものとなる。

- a) インフォマティックスの重要性は過去比類ないほど高まっており、バイオとインフォマティックスを統合的に進めることが必要である。
- b) 超高速シーケンシング技術は日進月歩の状況にあり、高度なレベルのバイオ研究者を多数組織化したグループを形成し、概念デザインと実際の解析を一体として行う必要がある。
- c) 一般的には(ギガシーケンサーに限らずライフサイエンス全体で)大規模な解析と情報処理能力では欧米に一日の長がある。さらに、ギガシーケンサーを遙かに凌ぐ超高速シーケンサーの開発も欧米で進められており、数年で実用化されてくると考えられる。
- d) 日本では沖縄県の独自プロジェクトがあり、平野 隆博士を中心とする研究グループが精力的に活動しており、日本では最も多数のシーケンサーを集中的に運用している。解析の質の高さでは世界をリードするものと考えられる。また、沖縄科学技術大学院大学との連携で、数倍の規模に拡大されることが予定されており、世界の大規模解析グループの一端を形成すると考えられる。

次世代ゲノムシーケンス技術を用いることで、がん関連遺伝子の特定や、その役割について詳細に知ることができ、がんの治療や予防、さらに地域的な対策を立てる上で有用な医学情報が得られると期待されている。今後、世界のコホート研究の進展と深化が想定され、ギガシーケンサーの急速な発展と運用をベースとして、コホートとゲノム解析を統一的に推進し、日本の医学界と産業技術の垣根を越えて、大きな新規分野の形成を目指すことを目指すべきであると考えられる。

日本が主導できれば、医学、創薬、産業形成にとって、有用な基盤となると考えられる。基盤と環境の形成によって、新規技術開発のプラットフォームが実現できるのではないかと思量される。

E. 結論

東南アジア地域は、欧米と異なり、各国の差異が大きい。民族・宗教・経済発展性などの点において、多様な国々の集まりである。様々な枠組みを重層的に作り上げていくことにより、地域の発展に貢献することが期待される。

今後、保健など他分野へも協力関係を拡大し、政治・安全保障面の地域協力につなげていくことが期待されるが、がんなど医療に関しては時間がかかると思われる。今後、がん以外にも高齢化・社会保障などがアジア地域共通の課題としてクローズアップされてくると思われる。日本は、アジア地域に協力・貢献できる可能性が高いが、まず基盤的研究において、高度な能力を生かしてアジア諸国を纏める活動が必要ではないかと思われる。ガン研究の医学的研究の推進は当然であるが、その基礎となる遺伝子研究においては、地域性を含めて純粋な科学的知

見として把握できることが有用である。日本は、当該分野において、量的には首位ではないが、質的には圧倒的に高いレベルにあり、アジアを纏めていく能力を有している。その力を有効につかえるように体制を整備することはまさに求められているものと考えられる。

ギガシークエンサーの登場によって遺伝子解析は核段位容易となった。ガン研究において、ゲノム情報の重要性はますます高くなると考えられる。人種間の相違とガンの対応について、科学的、有効な対策を立てる上で重要な方法と考えられる。

当該分野に於いても中国などアジア諸国に於いても、ギガシークエンサーの急速な普及によって、比較的安価にゲノム情報が得られる時代に入りつつある。日本は可及的速やかに、がん研究にかかわる諸学問の統合研究を行い、また同様にアジア諸国と連携して行うことが必要であろう。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kazumi Hakamada, Satoshi Fujita, Jun Miyake. Onset timing of transient gene expression depends on cell division, J. Biosci. Bioeng. 109, 62-66 (2010).
2. T. Sugitate, T. Kihara, X.Y. Liu, J. Miyake. Mechanical role of the nucleus in a cell in terms of elastic modulus, Current Applied Physics 4S1, e291-e293 (2009).

3. Kihara T., Nakamura C., Suzuki M., Han S.W., Fukazawa K., Ishihara K., Miyake J. Development of a method to evaluate caspase-3 activity in a single cell using a nanoneedle and a fluorescent probe, J. Biosens. Bioelectron. 25, 22-27 (2009).

2. 学会発表

1. 三宅 淳、ナノバイオ技術を用いた細胞内分子操作と診断、東京医科歯科大学大学院私学総合研究科第 22 回大学院セミナー、091217 医科歯科大学、東京
2. Jun Miyake, NanoBiotechnology for Stem Cell Technolgy and Human-Machine, Interfac, International Workshop on Nano Biomedicine (IWNB), August 21st, 2009, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan
3. 三宅 淳, ゲノム創薬の新技术の可能性 -システムバイオロジー、GIGAシークエンサー、細胞アレイ等を巡る状況- ゲノム創薬フォーラム第 21 回談話会、2009 年 6 月 15 日 日本薬学会・長井記念ホール、東京
4. 袴田 和巳, 三宅 淳、一細胞時系列解析による遺伝子発現メカニズムの検討、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
5. 小川 真一郎、徳元 康人、三宅 淳、長棟 輝行、iPS 細胞からのオリゴデンドロサイト分化誘導、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
6. 徳元康人、堀本勝久、三宅 淳、生細胞内で活性化されている MAPK の同定、2009/09/24 第 61 回日本生物工学会学会、名古屋大学、名古屋市
7. 堀本勝久、齊藤秀、中津井雅彦、徳元康人、三宅淳、細胞内分子ネットワーク構造変化の追跡、第 19 回日本数理生物学会大会、2009/09/10、東京大学駒場キャンパス、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）
分担研究報告書

東アジア地域におけるがん情報データベース統合のための基盤研究

研究分担者 増井 徹 （独）医薬基盤研究所

研究要旨

今年度は、2009年11月の20th Asia Pacific Cancer Conferenceにおいて、河原ノリエ氏と三宅淳氏と共同で5th Asia Cancer Forumを開催した。この報告は、河原氏が担当することになっている。また、台湾がバイオバンク構想を立て、実施しているが、その背景と実施について検討する9月にFoundation and Prospective of Life Science Research Governance Frameworkにコメンテーターとして参加した。台湾は、他の東アジアの国と異なる背景の元で、西欧文明のフレームを東アジア人に適応する一つの実験場として観察をする価値があることを実感した。

A. 研究目的

東アジア地域の人々は、異なった歴史背景の元に、それぞれの統治システムと文化を発達させている。その中で、西欧文明との関係は、複雑である。人を対象物として研究する姿勢は、西欧の思想であり、それを現代的に代表するものがバイオバンクの設立と運営である。本年は、特殊な文化的背景の元に発達している台湾のバイオバンクについて研究し、論考する。

B. 研究方法

本年は東アジアの特殊な事例として、台湾のバイオバンクについて、間接的に調査研究を行った。

（倫理面への配慮）

特になし

C. 研究結果

台湾バイオバンクについて紹介すると同時に、その背景について論考する。

台湾バイオバンク

2003年にヒトゲノムプロジェクトの終了を記念する行事があり、HapMapプロジェクトが始まり、2004年のその最初の報告があった。2005年5月に台湾政府は the Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipeiにより、台湾バイオバンクのパイロット研究を進めることを決定した。3年間のパイロット研究の期間に、20万人の40歳から70歳のランダムに抽出された人々の血液由来サンプル、そのゲノム情報、その他の医療等の情報を医学・生物学情報のデータベースとする予定であるという。サンプルの収集は、南部、中部、東部の人種的な多様性を反映することのできる都市に収集センターを置くこと

にしたとされた。

このプロジェクトの特徴は、英国のバイオバンクに近く、長期のフォローアップを行う点にある。また、結果的に、というのは皮肉なことなのだが、市民の理解を得るための活動に注力し、政策・倫理・社会的な課題について徹底的に議論をしようとしている姿勢を持つ側面を持つ。

その背景には、この計画に対しては、大規模な反対運動が沸き起こり、社会基盤がこのような大規模な研究体制の構築を必ずしもサポートしていないことが明らかとなったことが挙げられる。とはいえ、その中で、着実に進めようという姿勢が見られる。その現われが、今回招待されたセミナーである。

台湾バイオバンク自体は、順調というわけではなく、実質的な進展は見られない状態が続いている。ただし、Academia Sinica がやる気を失うほどでもないように見受けられた。また、この間の反対運動によりバイオバンクの構築自体を、社会の中での医学研究の位置づけの上で重要な課題と捕らえているように見受けられる。

これらの背景として、台湾のバイオバンクが、製薬企業や IT 企業が強力に後押しをする活動でもあり、政府が上げた目標の中にも、台湾におけるバイオテクノロジーと IT 企業の振興が挙げられていることがある。この状況が、バイオバンクへの反対運動を活発にしている点であるという。

D. 考察

台湾のバイオバンクの議論の中で大きな問題は、バイオバンク活動への企業のかかわりのように思われる。英国のバイオバン

クは、その点について、初期に議論があり、このような大規模且つ長期フォローアップを行なう医学・生物学研究基盤に、企業に関わることへの警戒があり、バイオバンクの収集と保管は Public Ownership として、公的な資金で運用されることが基本方針とされている。

もう一つ台湾は、多くのインテリが海外で大学、大学院教育を受けている。そして、先に紹介したセミナーの中で、台湾の医療、医学研究の歴史、法制史について紹介した人たちは、米国で 30 年以上実務に携わっていた人たちであった。これは、そのような経験を持つ人たちを積極的に母国に迎え入れていることを示す。市民・社会とインテリとの格差の大きな、意識の違いの大きさを示すと考えられる。

最後に、台湾バイオバンクには Ethics and Governance Committee があり、それが計画の当初から先に述べた反対運動へのかかわりで積極的な役割を果たしてきたが、昨年 9 月に新しい委員長を据えて新たに活動を開始するという一方で、その委員長がセミナーに参加していた。その人は、地方小都市で長年地域医療の活動をしてきた台湾では有名な医師であるという。彼が通訳を通じて質問をしたり、彼の信奉者が委員長としての彼の役割について期待を述べたりするのを聞きながら、バイオバンクの活動というのは、地域社会と「見えない公」とを結び、さらに世界へとつないでいくものであることを実感した。

E. 結論

台湾という国は、西欧の思想を東アジアのバックグラウンドの中で実験する格好のシ

システムを持っていると思われる。韓国、中国との関係の中で、比較し、日本における施策を考える上で、重要な観察野であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

増井徹、バイオバンク、生命倫理、編集：玉井真理子、大谷いづみ、有斐閣、2008、印刷中。

増井徹、バイオバンクの現状と将来。「遺伝子診断学」日本臨床、2010、印刷中。

The International Cancer Genome Consortium: Masui, T. as an International Data Access Committee. International network of cancer genome projects. Nature 2010, In Press.

2. 学会発表、招待講演等

増井徹 自分を笑い飛ばす力：私の何が私のものか？ 自然システム学類学生のためのモデル人材講演会 金沢大学 2010年3月18日

増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向—米国と英国の動き 第3回6NC研究所長および副所長の意見交換会 東京 2010年3月12日

増井徹 ヒトを対象とした研究を支えるバイオバンクの最近の動向。筑波大学医学部第2回バイオバンクセミナー、筑波。2010年2月10日

増井徹 生物資源バンクの日本と海外の現状。第9回HS研究資源バンクセミナー「ヒト細胞・組織を創薬研究にどのように利用するか?」、大阪。2010年1月27日

Masui, T. Biobanking in NIBIO.

Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.

Masui, T. Challenges of IRB in Japan. Seminar at Vanderbilt University, Human Research Protection Program. Nashville, USA. 15 January, 2010.

増井徹 ヒトを研究するために—国内、国外のバイオバンク動向。文部科学書「大学院教育改革支援プログラム」事業大学院GP第2回シンポジウム「バイオバンクの現在、未来、そして生命倫理」、東京。2009年12月5日

増井徹 ヒトを研究対象とする試みとしてのバイオバンク—国内と海外の動向。第5回癌 Translational Research 研究会、千葉大学医学部、千葉 2009年12月1日

増井徹 ゲノム解析技術とELSI課題の変化について。ゲノムテクノロジー第164委員会第31回研究会、東京。2009年11月30日

増井徹 人由来試生物資源の創薬応用研究のために—政策・倫理的な課題とその克服。第24回日本薬物動態学会フォーラム2009「新規生物材料と薬物動態研究への応用」京都、2009年11月29日

増井徹 ヘルシンキ宣言の改訂にみるヒトを対象とした科学研究。第39回日本医事法学会ワークショップ1（講演とオーガナイザー）、大阪、2009年11月28日

増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向—海外から国内の動きについて。東京女子医大ハイテクリサーチセンター、東京 2009年11月27日

Masui, T. Cancer: From Person to Societal. The 5th Asia Cancer Forum, Tsukuba. 12 November, 2009.

増井徹 人体由来試料等の流通について 医学研究政策研究会、東京 2009年10月3日

Masui, T. Comments on the Biobank Taiwan and its governance. Academia Sinica, Taiwan, The Foundation and Prospective of Life Science Research Governance Frame. Shinchu, Taiwan, 29 September, 2009.

増井徹 バイオバンキングとは?—わたくしのものであって、わたくしだけのもの

のではない。 文部科学省オーダーメイド
実現化プロジェクト、メディカルコーディネーター交流会、東京、2009年9月25日

増井徹 ヒトを対象とした研究のために最近の動向—英国のUK Biobank からわが国の難病研究資源バンクまで。 日本人類遺伝学会ランチョンセミナー1、東京 2009年9月24日

増井徹 研究の自由と倫理を考える生命科学をめぐって。 立命館大学グローバルCOEプログラム「生存学」創成拠点公開シンポジウム。 京都、2009年9月5日

増井徹 ヒト生物資源の研究利用の国内と海外の現状。 HS規制動向調査委員会、東京、2009年9月27日

増井徹。 ゲノム研究の倫理審査—ゲノム情報は私のものであって、私だけのものではない。 沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター、沖縄、2009年7月23日

Masui, T., Biobanks in Japan.
Biobank Summer School. Hixston,
Cambridge 1-5 July, 2009.

Masui, T. On Medical Research
involving Human Subjects: the Recent
Amendments in the Declaration of
Helsinki. The 4th Asia Cancer Forum, 21
April 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん戦略総合研究事業）
分担研究報告書

グローバルアジェンダとしてのアジアにおけるがんの課題と展望

研究分担者 河原ノリエ 東京大学先端科学技術研究センター

研究要旨

中国・インドの感染症対策の成果などによる疾病構造の推移とともに、がんは途上国においても深刻な状態になりつつある¹。国際保健はグローバルヘルスと呼ばれるようになり、巨額の資金をバックにするグローバルイニシアティブの乱立の元に、国際社会のアジェンダのひとつとなっている²。しかしながら、がんはグローバルヘルスの中では正当な位置をしめていない。がん研究のグローバルな展開のために、グローバルヘルスのアジェンダセッティングに大きな影響を与えている国連のMDGsへ、がんを含めることを目標とした戦略分析を始める時期にきている。アジア各国において、がんは国内問題として大きな課題であり、そのうえで国際の視点をもつためには、「地球規模課題と国内問題の調整をいかにするべきか」「限られた医療資源の中でいかに医療を行うか」、「国際社会のなかでどのような役割を果たすべきなのか」などの重要な課題の検討を進めていかねばならない。

A. 研究目的

本研究は、アジア地域で研究する主題として何が可能であって、何が短期的に有用であり、長期的には何がなされる可能性があるかについて、日中両国を含む東アジアのがん医療連携の基盤となりうるものを見つける探査研究である。

本年度は昨年度の3回のアジアがんフォーラム³から得られた知見をもとに、2回のフォーラムを開催した。

近年、グローバル化が進み医療、経済外交、のどれも、長期的な視点に立った戦略がもとめられる中、厚生労働行政との関連でこの研究をみるならば、第3期科学技術基本計画・分野別推進戦略との関係にお

いて、成果目標とされる

「2015年までにWHO等の国際社会に対する主要分担保担国たる我が国の国際社会への貢献を確固たるものにし、健康政策成果目標について国際的な影響力を確保する。」という方向に長期的には寄与できることを目的にしている。

得られた研究成果を行政施策としていかしていくためには今後、国際社会との連携を有機的に図る必要がある。昨年度末の米国調査の元NIH長官ハロルド・バーマス博士へのインタビューにおいても示唆されたが、世界は、国際協力推進体勢の変革期にある。既存の国際機関や二国間協力の枠のみならず、PPPと呼ばれる（Public-Private