

number of entries is concerned, the present submission alone exceeds the total number of ordinary entries that INSDC together have collected and released since 1980. This implies something; the new sequencing technology will perhaps change biology considerably. Individualized biology could emerge in the near future. Namely, biologists would focus intensively on individual genomic characters and the difference between them to elucidate what life really is.

The SR data were released from DDBJ and the SRA repository at NCBI. We have been informed that more SR data will soon be submitted to DDBJ from Japanese universities and institutes. One problem with sending such a tremendous amount of data through Internet would be traffic congestion and an extremely slow rate, even if transmission is possible. We have learned that as long as the data amount is <50 GB the transmission can be done within a few hours. However, we have to resolve two problems to realize and promote individualized biology in the future, capacities of computer and Internet.

REMARKS

As personal genomes can be scrutinized now by the state-of-the-art sequencing technology, one problem emerges. One's genome is not only one's property but also one's ancestors' and descendants'. We are products of evolution. We will not be able to freely publicize the contents of our genomes. The genome of a person hides many recessive inferior genes that are shared with his parents and children (3). In general, children would oppose to sequencing the genome of their parents or vice versa. It is thus necessary to pay great care and attention in handling or dealing with person's genome contents.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all staff of DDBJ for the data collection, annotation, release, management and software development. In particular, we are grateful to Tomohiro Koike and

Makoto Yamamoto for their engagements in the collection and release of TRA and SR data.

FUNDING

DDBJ is funded by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) with the management expenses grant for national university cooperation. DDBJ is also supported by a grant from National Project of Integrating Life Science Databases. Funding to pay the open access publication charges for this article was provided by the Japan Society for the Promotion of Science.

Conflict of interest statement. None declared.

REFERENCES

1. Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W. et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409, 860-921.
2. Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., Mural, R.J., Sutton, G.G., Smith, H.O., Yandell, M., Evans, C.A., Holt, R.A. et al. (2001) The sequence of the human genome. Science, 291, 1304-1351.
3. Wheeler, D.A., Srinivasan, M., Egholm, M., Shen, Y., Chen, L., McGuire, A., He, W., Chen, Y.-J., Makhijani, V., Roth, G.T. et al. (2008) The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature, 452, 872-876.
4. Levy, S., Sutton, G., Ng, P.C., Feuk, L., Halpern, A.L., Walenz, B.P., Axelrod, N., Huang, J., Kirkness, E.F., Denisov, G. et al. (2008) The diploid genome sequence of an individual human. PLoS Biol., 5, 2113-2144.
5. Sato, S., Nakamura, Y., Kaneko, T., Asamizu, E., Kato, T., Nakao, M., Sasamoto, S., Watanabe, A., Ono, A., Kawashima, K. et al. (2008) Genome structure of the legume, Lotus japonicus. DNA Res. [Epub ahead of print; doi:10.1093/dnares/dsn008].
6. Alonso, J.M., Stepanova, A.N., Leisse, T.J., Kim, C.J., Chen, H., Shinn, P., Stevenson, D.K., Zimmerman, J., Barajas, P., Cheuk, R. et al. (2003) Genome-wide insertional mutagenesis of Arabidopsis thaliana. Science, 301, 653-657.
7. Kurosawa, K., Itoh, T., Kuwahara, T., Oshima, K., Toh, H., Toyoda, A., Takami, H., Morita, H., Sharme, V.K., Srivastava, T.P. et al. (2007) Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. DNA Res. [Epub ahead of print; doi: 10.1093/dnares/dsm018].

## V. 參考資料

参考資料に関する一覧表

掲載紙名	掲載日	見出し
Medical Tribune	2010年2月25日	PEG-IFN $\alpha$ +RBV 併用療法の有効性を規定する SNPs を同定
朝日新聞 (東京版)	2009年9月14日	C型肝炎治療の効き目、患者遺伝子でも差、日本の研究班
朝日新聞	2009年9月14日	C型肝炎治療効果 DNAで差
日本経済新聞	2009年9月14日	C型肝炎治療、薬剤の効果予測、厚生省研究班 遺伝子の個人差解析
中日新聞	2009年9月14日	C型肝炎治療遺伝子が左右、効かない人は型に違い
東京新聞	2009年9月14日	C型肝炎治療の効果 遺伝子型で差、国内研究班



# PEG-IFN- $\alpha$ + RBV併用療法の有効性を規定するSNPsを同定

## C型慢性肝炎治療で薬剤投与前の判別が可能に

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$ とリビリン(RBV)の併用療法は、現時点で唯一根治が期待できる治療法である。しかし、半数の患者はゴールドスタンダードであるこの治療法でも有効性が得られない。有効例と無効例をなんとか薬剤投与前に判定できないか。名古屋市立大学大学院病態医学ウイルス分野の田中靖人教授は、国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センターの瀧上雅史センター長、東京大学大学院人間遺伝学分野の徳永勝士教授らとともに、厚生労働省の班研究の一環としてC型慢性肝炎治療の有効性を規定する一塩基多型(SNPs)の解析に取り組み、危険率30倍ものSNPs同定に成功した。



田中靖人氏

### 治療効果を規定する 遺伝子多型検討の初の試み

C型肝炎は、感染者の30%が自然治癒することが知られている。しかし残りの70%は慢性肝炎に移行し、肝硬変から肝がん発症に至る。現時点でこの不可逆的な進展を阻止できる唯一の手段は、PEG-IFN $\alpha$ とRBVの併用療法(以下PEG-IFN- $\alpha$ /RBV)である。しかし、C型肝炎ウイルス(HCV)のgenotypeが1型で、かつウイルス量も多いタイプに対しては、PEG-IFN- $\alpha$ /RBVは患者の5割でしか有効性が得られないことが明らかになっている。しかも、このタイプはわが国のC型肝炎患者の7割を占める。

さらにPEG-IFN- $\alpha$ /RBVに対する反応性として、①ウイルス量が減りやすく、したがってなおやすい人②ウイルス量が減りにくく、一時病状が改善しても再燃する可能性がある人③PEG-IFN- $\alpha$ /RBVが全く効かない人への3群に分かれるが、どの患者がどのタイプであるかは、実際に薬剤を3か月ほど継続投与してみなければ判定できない。

このような治療反応性を規定する因子としては、先述のHCVのgenotypeやウイルス量のほか、血小板数、肝線維化レベル、高齢女性であるなど、これまでさまざまな因子の関与が指摘されてきた。あるいはIFN- $\lambda$ 3遺伝子のコア領域やNS5Aと呼ばれる非翻訳領域に変異があるとIFNが効きにくいとも言われている。

しかし、どの因子も治療反応性を規定する因子として決定的ではなく、かつ宿主側の遺伝要因についての検討は従来ほとんど行われていなかった。薬剤反応性にかかわる包括的なSNPsの検討は、今回が初の試み。

### マイナーアレルの 危険率30倍のSNPを検出

田中教授らは、PEG-IFN- $\alpha$ /RBVの治療反応と関連する宿主遺伝子を同定する目的で、全国19施設からC型肝炎患者142例から検体の供与を受けた。患者の内訳は、ウイルス学的見地からPEG-IFN- $\alpha$ /RBV治療に反応しなかったnull virologic re-

sponse(NVR)群が78例、治療に反応したvirologic response(VR)群が64例だった。VR群には、持続的に良好な反応を示したsustained virologic response(SVR)群と、治療によって一過性にウイルス量が減少したものの再燃の可能性があるtransient virologic response(TVR)群が含まれる。

全例を対象にまずゲノムワイド関連解析を実施し、一挙に90万個のSNPsを検出。その結果、突出して高い危険率を示す2つのSNPsが染色体19番で同定された。すなわち、その点変異(マイナーアレル)を持つ場合、点変異を持たない(メジャーアレル)患者に比べて、PEG-IFN- $\alpha$ /RBV治療が無効である確率は、一方のSNPはP値 $1.93 \times 10^{-13}$ 、オッズ比(OR)20.3、もう一方のSNPはP値 $3.11 \times 10^{-15}$ 、OR 30.0と、20倍から30倍という高い危険率を持つことが明らかになった。

次に、ゲノムワイド関連解析の結果が正しいかどうかを確認するため、別の患者コホートを対象に行ったreplication解析でも、2つのSNPsの一方はP値 $5.46 \times 10^{-15}$ 、OR 19.2、もう一方はP値 $9.47 \times 10^{-18}$ 、OR 27.4で、ゲノムワイド関連解析とはほぼ同等の結果を示し、同解析の正しさが証明された。

検討の全過程を通じて、解析対象となったC型肝炎患者は314例で、内訳はNVR 128例、VR 186例で、VR中SVRが140例を占めた。またマイナーSNPをホモ接合体として持つ例は、NVR群のみに見られた。この結果は、*Nature Genetics*の2009年9月13日付けオンライン版で報じられた。

### マイナーアレルを持つ患者は IL-28遺伝子の発現レベルが低い

ゲノムワイド関連解析で検出された2つのSNPsが存在する染色体19番には、IFN- $\lambda$ 3とも呼ばれるインターロイキン(IL)-28B遺伝子がコードされている。その近傍には、同じくIFN- $\lambda$ のサブタイプであるIL-28A(IFN- $\lambda$ 2)遺伝子とIL-29(IFN- $\lambda$ 1)遺伝子が存在するが、今回のSNPsはIL-28B遺伝子のみに関連し、PEG-IFN- $\alpha$ /RBVが効かなかった患者は

IL-28遺伝子の発現レベルが有意に低い(P=0.015)ことも明らかになった。

これまでに報告されたSNPsはすべて世界共通の登録番号に相当する番号で表示されており、今回ゲノムワイド関連解析でOR 30だったSNPの番号はrs8099917である。メジャーアレルがチロシン(T)であるのに対してグリシン(G)アレルを持つ。田中教授らの発表と同時に米国のグループが同定したSNPはrs12979860で、やはり19番染色体のIL-28B遺伝子の近傍にあり、rs8099917と連鎖不平衡であることが判明した(図)。また、rs8099917の近傍を精査した結果、IL-28B遺伝子を含む15.7キロベースの範囲内に、rs8099917と連鎖不平衡の関係にあるSNPsは少なくとも6個存在し、ハプロタイプ解析からマイナーアレル(リスクアレル)を持つ場合の治療無効となるORは11.1(P= $1.35 \times 10^{-25}$ )であった。

さらにロジスティック回帰モデルによって、治療反応性について従来

指摘されてきた年齢、性、血小板数、線維化ステージ、ウイルス量などを合め、どの因子がNVRと最も関連するかを検討したところ、rs8099917と性(女性)の2つの因子のみが有意だった(表)。

同教授は今回の結果について、「OR 30は過去に例がないような大きな数値で、血液検査でSNPsを調べただけで、現行の治療が効く人と効かない人を明確に判定することができる。検査項目として7個のSNPsのどれを使ってもよいが、IL-28B遺伝子のイントロン中のもとのエクソン中にあるもの、および上流にあるものの3個を組み合わせたのがよいのではないかと考えている。7個のSNPsのどれが最も重要かは引き続き検討中だ」と話す。

### PEG-IFN- $\alpha$ /RBV試験投与前 回避できる

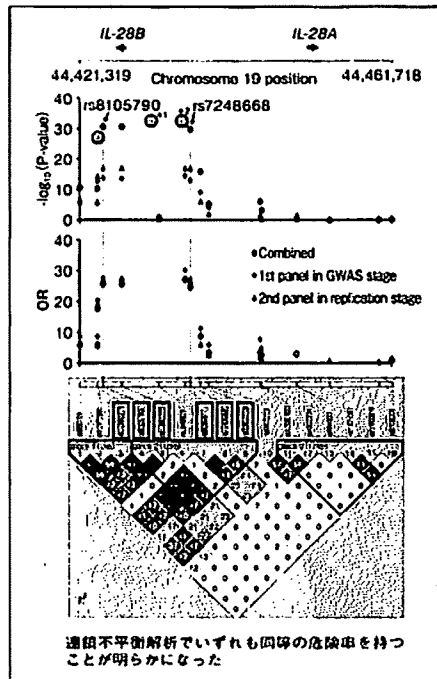
現行の3か月間の試験治療をする前にマイナーアレルを持つか、メ

ジャーアレルを持つかを調べ、無効と判定されれば、患者は種々の副作用を回避できるだけでなく、国庫負担の軽減にも寄与することができる。

IFN- $\lambda$ 3はIFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ と異なるレセプターを用いて抗ウイルス効果を発揮することが知られているが、レセプター結合後のシグナル伝達経路は重複する部分が多いため、IFN- $\alpha$ とIFN- $\lambda$ 間の相互作用の詳細はまだ明らかにされておらず、その解明は田中教授らの今後のテーマの1つだが、IL-28B遺伝子の発現が低い場合、IFN- $\alpha$ のシグナル伝達経路がなんらかの形で阻害される可能性が考えられるという。

PEG-IFN- $\alpha$ /RBV無効例では、プロテアーゼ阻害薬を上乗せさせた3剤併用による著効(ウイルス排除)はそれほど大きく期待できないため、新たな治療法の確立が必要となる。今回の研究成果によってIFN- $\lambda$ 3製剤の登場も期待され、近い将来、C型肝炎治療に新たな局面がもたらされる可能性が高い。

(図) 19番染色体IL-28B領域のゲノム構造



連鎖不平衡解析でいずれも同等の危険率を持つことが明らかになった

\*1: rs12979860(Ge, et al.), \*2: rs8099917(Tanaka, et al.) (田中靖人氏提供)

(表) PEG-IFN- $\alpha$ /RBV治療無効(NVR)と関連する因子(ロジスティック回帰モデルによる)

因子	OR	95%信頼区間	P値
SNP/rs8099917 (Gアレル)	37.68	16.71~83.85	<0.0001
年齢	1.02	0.99~1.07	0.292
性(女性)	3.32	1.49~7.39	0.003
再治療	1.12	0.55~2.33	0.750
血小板数	0.93	0.87~1.01	0.080
ALTレベル	1.00	0.99~1.00	0.735
線維化ステージ	1.10	0.73~1.66	0.658
HCV-RNAレベル	1.01	0.99~1.02	0.139

(*Nature Genetics* 2009; 41(10): 1105-1109より改変)

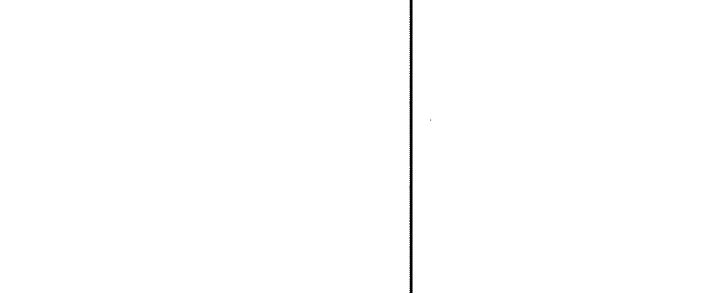
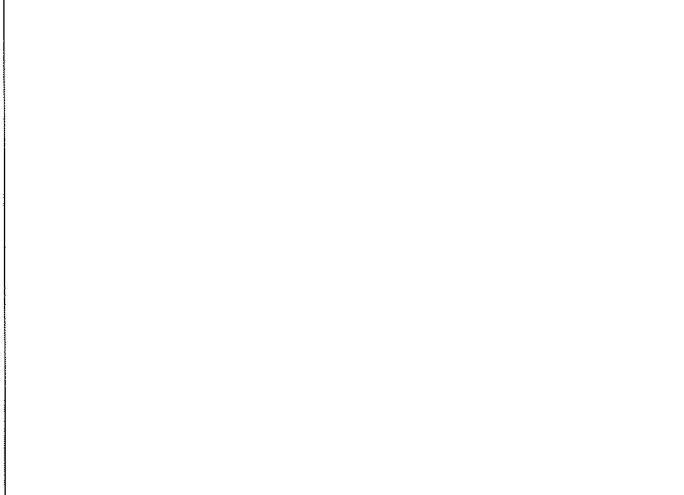
**C型肝炎治療の効き目  
患者遺反でも著**

日本の研究班

「C型肝炎治療の効き目」に関する研究結果が、9月14日、東京で発表された。この研究は、C型肝炎患者の約半数が治療後にウイルスが検出されなくなったことを示している。また、治療後の患者の生活の質も向上していることが明らかになった。

この研究は、C型肝炎患者の約半数が治療後にウイルスが検出されなくなったことを示している。また、治療後の患者の生活の質も向上していることが明らかになった。

この研究は、C型肝炎患者の約半数が治療後にウイルスが検出されなくなったことを示している。また、治療後の患者の生活の質も向上していることが明らかになった。



C型肝炎の治療が効くか効かないかは、人の遺伝子のわずかな違いが要因の一つになっていることが、国立国際医療センターの溝上雅史肝炎・免疫研究センター長と名古屋市立大の田中靖人准教授らのグループの研究でわかった。14日付の米科学誌ネイチャー・ジエネティクス(電子版)に発表される。

C型肝炎はウイルスが原因の病気で、日本人に最も多いタイプでは治療薬「インターフェロン」と抗ウイルス剤「リバビ

リン」の併用療法が有効とされている。しかし、約20%の患者は効きづらく、治療を受けてみないと効果がわからなかった。

このため、効きづらい患者は、月数万円の薬代が無駄になったり、発熱やうつ病などの副作用が出かねない危険を抱えながら治療を続けなければならなかった。近く数千円の遺伝子検査キットが開発できるといい、治療前に血液を検査することにより、こうした問題を避けられるという。

## C型肝炎治療効果 DNAで差

C型肝炎治療

# 薬剤の効果予測

厚生労働省  
研究班

## 遺伝子の個人差解析

厚生労働省研究班(班  
長 田中靖人・名古屋市  
立大学准教授)はC型肝炎

米科学誌ネイチャー・  
ジエネティクス(電子版)  
に14日、発表する。

国府台病院の溝上雅史・  
肝炎・免疫研究センター  
長と名古屋市大の田中准

炎の一般的な治療法が効  
きにくい患者を、遺伝子  
の個人差から事前に見つ  
けることのできる手法を  
発見した。特定の遺伝子  
配列を持つ患者は、通常  
の患者と比べて併用療法  
が効かない可能性が30倍  
高まる。85〜90%の中  
率で治療法の効果を事前  
に予測できるといふ。

C型肝炎はウイルスの  
感染で起こり、肝臓がん  
の原因となる。C型肝炎  
ウイルス感染者は推定で  
約200万人いる。最も  
効果の期待される「ペグ  
インターフェロン」と「リ  
バビリン」という薬剤の  
併用療法は患者の約半数  
にしか効かない。

国立国際医療センター  
だけで、併用療法の効果

が期待できるかを高い確  
率で予測できる。研究班  
は今後、臨床研究に乗り  
出す。この遺伝子を標的  
とした新たな治療薬の開  
発につながる可能性もあ  
るといふ。

特定の遺伝子の型を持つ人には、C型肝炎の治療効果が山ないことを、名古屋市立大の田中幹人准教授、国立国際医療センターの村上雅史肝炎・免疫研究センター長らが突き止めた。遺伝子型を調べれば、より安全で効果よ

## C型肝炎治療 遺伝子が左右

### 効かない人は型に違い

い治療を進められると、二百万人とされる。治いう。一四日付の米科 疫は、インターフェロ学誌「ネイチャー・シエン」に抗ウイルス剤の投ネティクス(電子版) 与が主だが、副作用のうに発表した。C型肝炎はウイルス 人に最も多いタイプの(HCV)感染で起こる場合、効果が出ない人る。国内の感染者は約が約200万人いる。

### 名市大准教授ら説明

そこでこのタイプの C型肝炎の治療には患者約三百五十人の血 発熱やうつ病などの副液を調べたところ、薬 作用の差が伴った。田が効く人と効かない人 中准教授は「効く人とでDNA型に微妙な 差は種内には治療し、効違いがあることが分か かない人には不十分なった。型の違いを調べ 副作用の出現を避けて調れば、約90%の確率で 発中の新薬を持っても治療効果が山るかどう いう、などの遺伝子が分かるという。」と話す。





