

時的变化の原因について考察した。ただし、ピロリ菌感染と塩分摂取には相乗効果 (synergism) があることも示唆されているために (Yamaguchi et al. Lancet Oncol 2001)、APC 分析結果の解釈には留意も必要である。この点は今後の研究の課題である。

文献 1 : Age-period-cohort analysis of lung cancer mortality in Japan, 1960-95. Journal of Epidemiology. 2001;11:151-9.

E. 結論

研究要旨の通り

G. 研究発表

1. 論文発表

田中政宏、津熊秀明

世界の大腸癌の罹患・死亡の動向

大腸癌 FRONTIER 2010 : 3 : 26-34.

TANAKA M, KATAYAMA F, KATO H, TANAKA H, Wang JB, QIAO YL, INOUE M

Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: Review on the epidemiology and control measures Journal of Epidemiology 2011(5): in press

TANAKA M, MA E, TANAKA H, IOKA A, NAKAHARA T, TAKAHASHI H.

Trends of stomach cancer mortality in Eastern Asia in 1950-2004 : Comparative study of Japan, Hong Kong and Singapore using age, period and cohort analysis International Journal of Cancer 2011 (in press)

2. 学会発表

Tanaka M. Hepatitis B and C infection and the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. The 5th Asian Pacific Organization for Cancer Prevention Conference, April 2010 (Istanbul, Turkey) [poster]

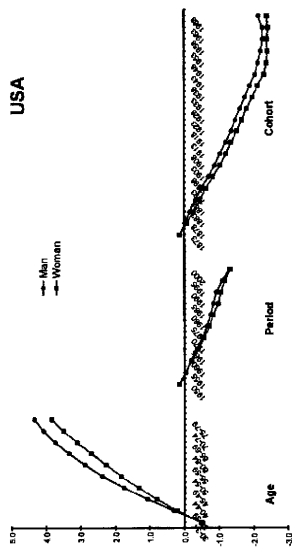
Masahiro TANAKA, Hideto TAKAHASHI, Hideo

TANAKA. TRENDS OF CACNER MORTALITY RATE IN JAPAN, 1950-2004: AGE PERIOD AND COHORT ANALYSIS.

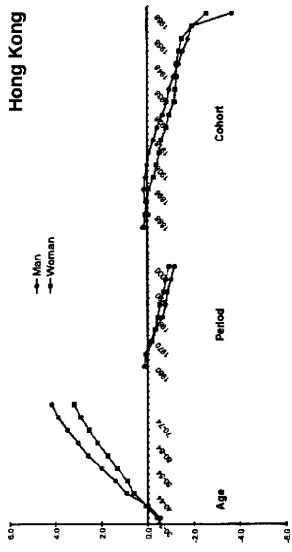
World Cancer Congress, (Shenzen, China), 20th August 2010 [oral]

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

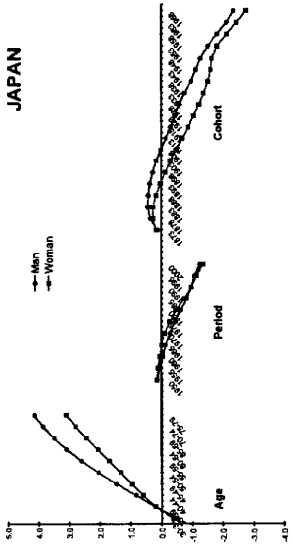
APC analyses: Stomach



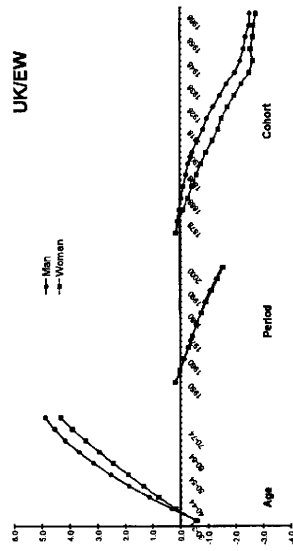
APC analyses: Stomach



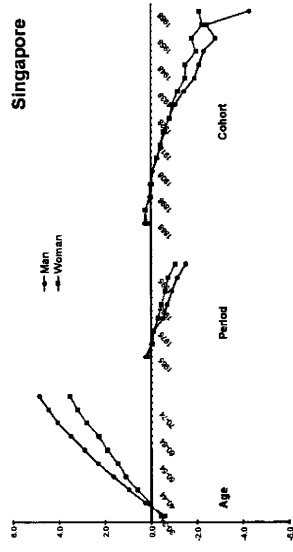
APC analyses: Stomach



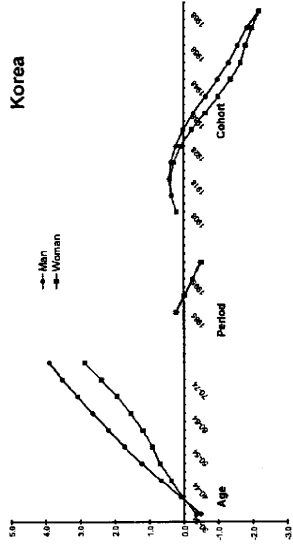
APC analyses: Stomach



APC analyses: Stomach

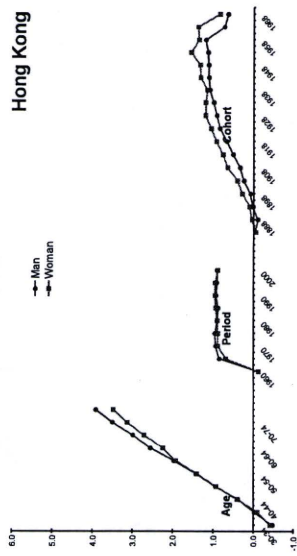


APC analyses: Stomach

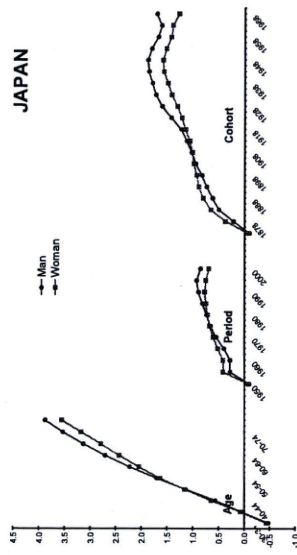


1 stomach

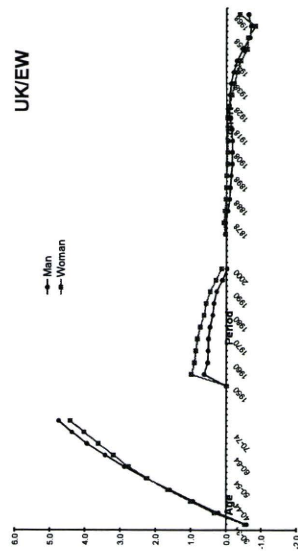
APC analyses: Colon



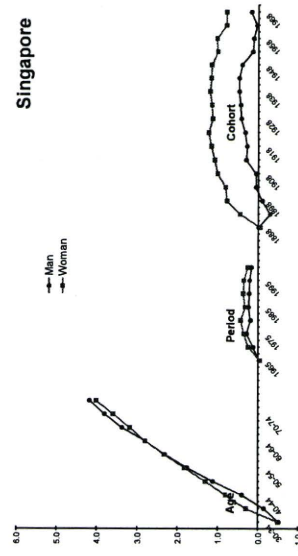
APC analyses: Colon



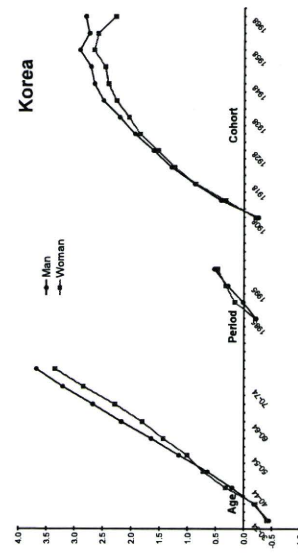
APC analyses: Colon



APC analyses: Colon

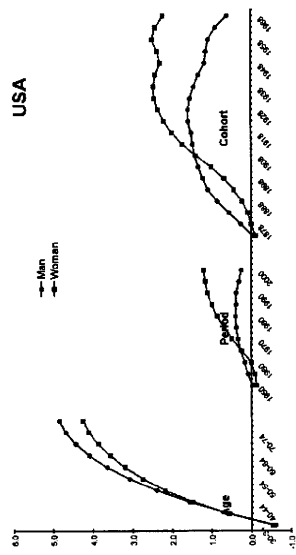


APC analyses: Colon

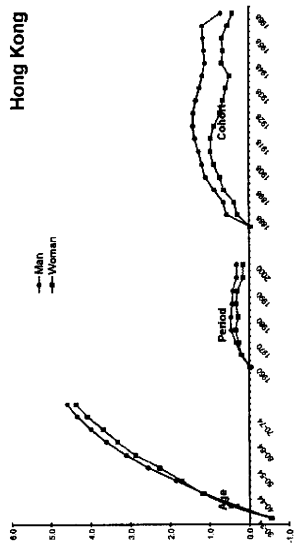


2 colon

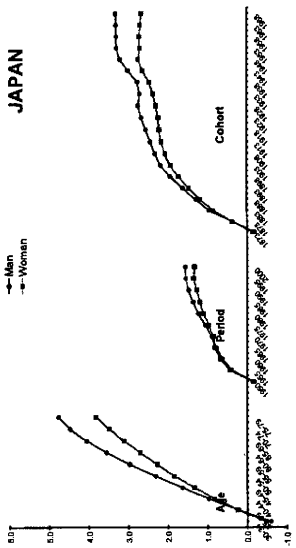
APC analyses: Lung



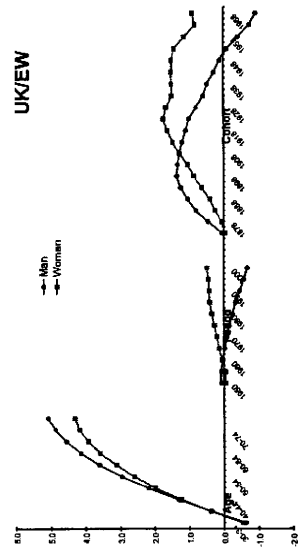
APC analyses: Lung



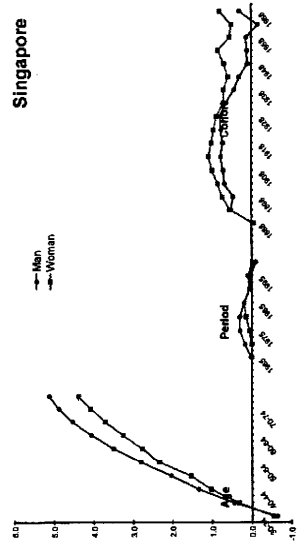
APC analyses: Lung



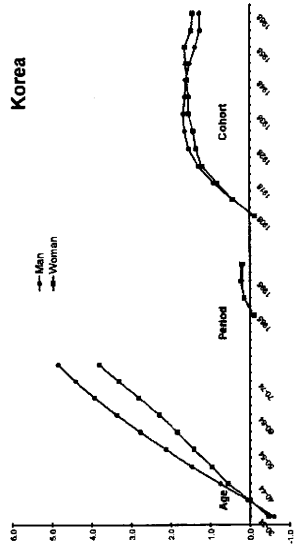
APC analyses: Lung



APC analyses: Lung

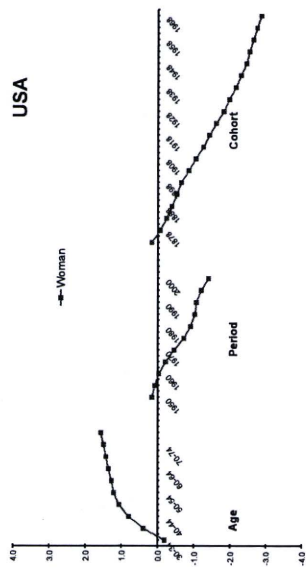


APC analyses: Lung

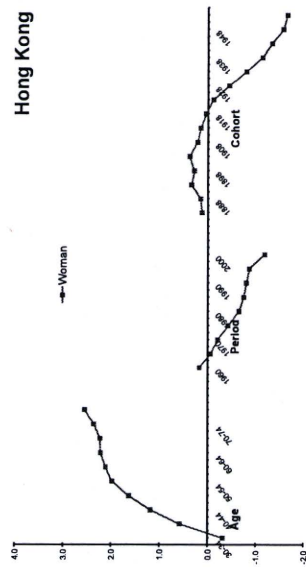


3 Lung

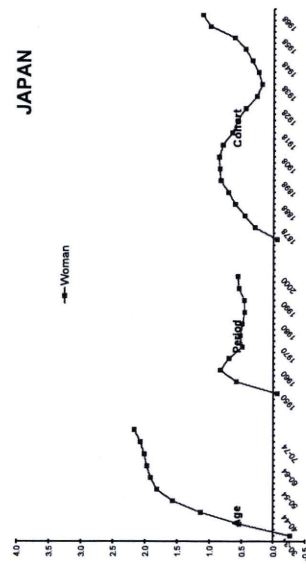
APC analyses: Cervix



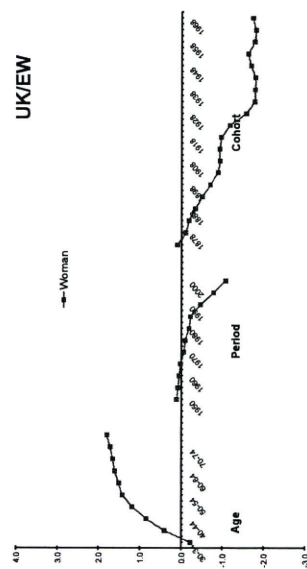
APC analyses: Cervix



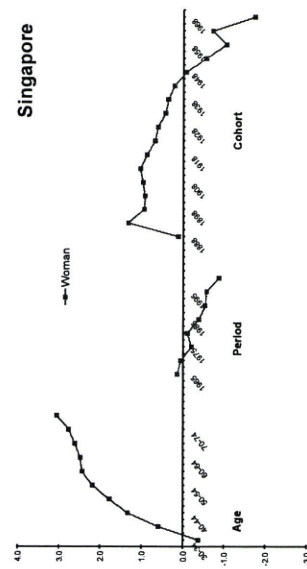
APC analyses: Cervix



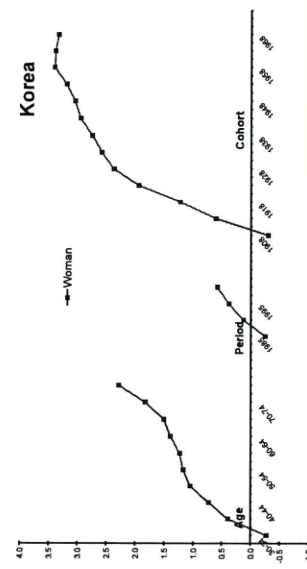
APC analyses: Cervix



APC analyses: Cervix

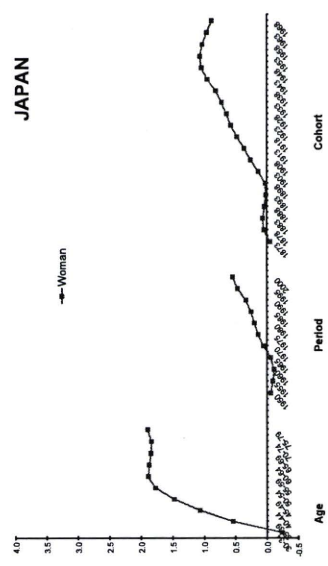


APC analyses: Cervix

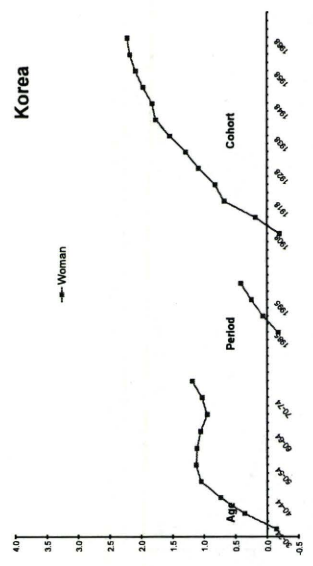


4 Cervix uteri

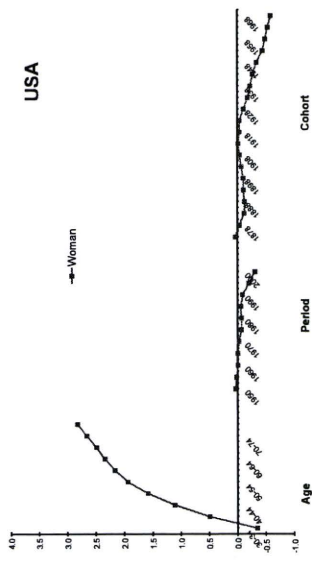
APC analyses: Breast



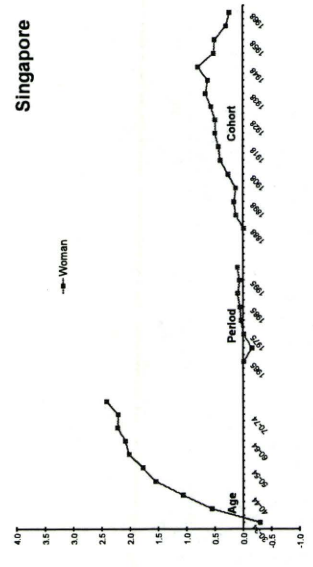
APC analyses: Breast



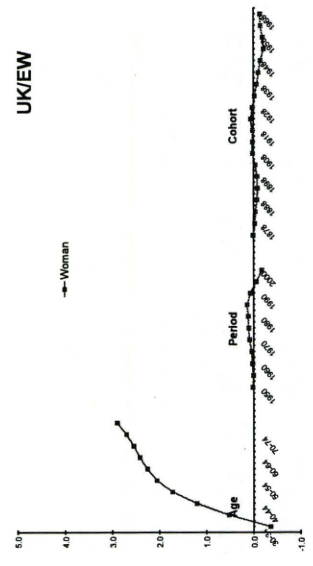
APC analyses: Breast



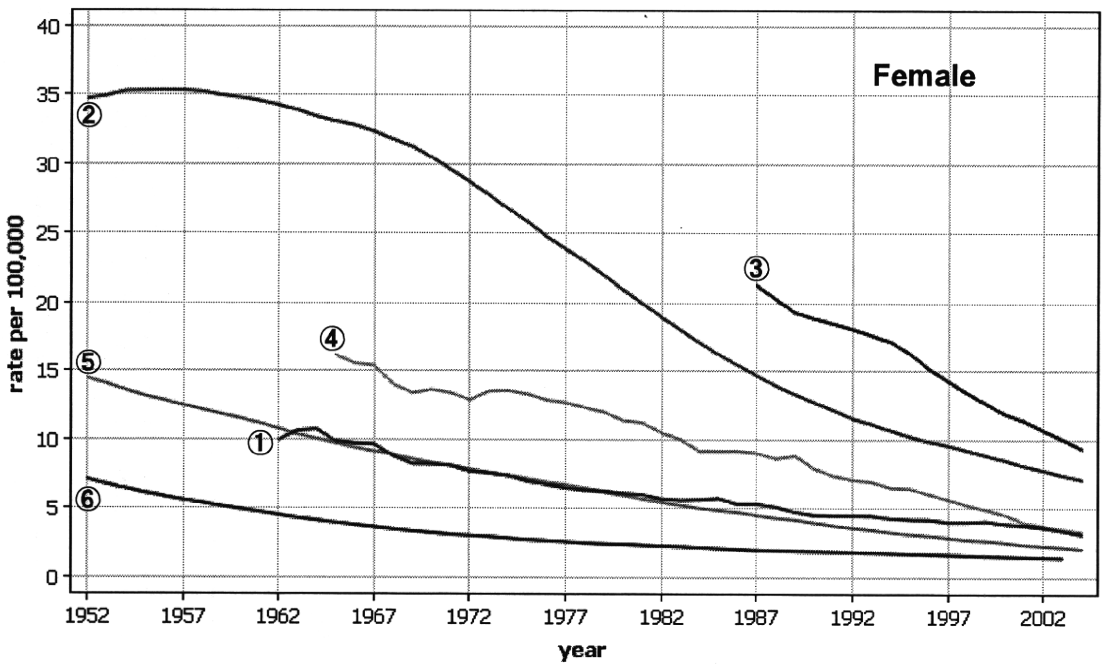
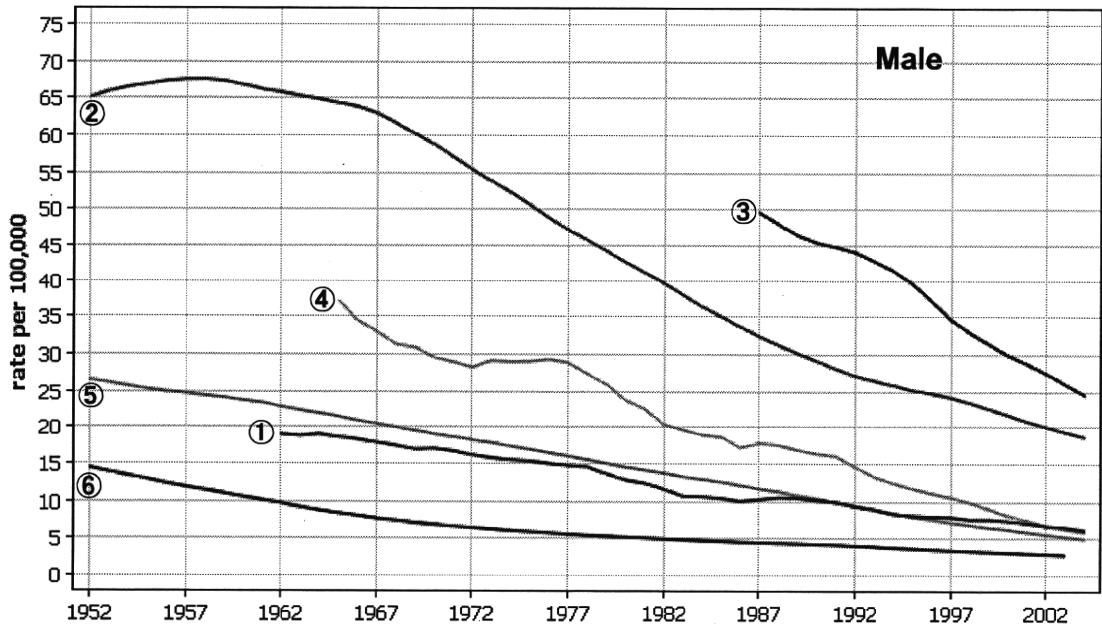
APC analyses: Breast



APC analyses: Breast



5 Breast



- ① China, Hong Kong ② Japan ③ Republic of Korea ④ Singapore
- ⑤ United Kingdom ⑥ United States of America

图6. Mortality trends: Stomach

表

Goodness-of-fit of four different Poisson models for stomach cancer mortality rates

Countries and Poisson models	Δ df	Men		Women	
		G2	G2/ Δ df	G2	G2/ Δ df
Japan					
Age-period-cohort model	72	1,627.8	22.6	1,634.2	22.7
Age-period model	90	13,142.6	146.0 **	5,207.6	57.9
Age-cohort model	81	3,860.4	47.7	9,995.1	123.4 *
Age only model	100	256,354.5	2563.5 **	208,189.8	2081.9 **
Singapore					
Age-period-cohort model	48	55.8	1.2	48.0	1.0
Age-period model	63	196.4	3.1	90.7	1.4
Age-cohort model	54	76.9	1.4	56.0	1.0
Age only model	70	1,672.4	23.9	643.3	9.2
Hong Kong					
Age-period-cohort model	56	66.9	1.2	80.5	1.4
Age-period model	72	203.0	2.8	118.7	1.6
Age-cohort model	63	95.3	1.5	90.1	1.4
Age only model	80	1,582.3	19.8	846.2	10.6
USA					
Age-period-cohort model	72	151.4	2.1	90.1	1.3
Age-period model	90	950.3	10.6	790.8	8.8
Age-cohort model	81	902.6	11.1	578.1	7.1
Age only model	100	116,590.0	1165.9 **	73,082.8	730.8 **

Δ df: the difference in the degrees of freedom between each model and the original model of "m x n" parameters, where "m" and "n" mean the number of age strata and the period strata, respectively.

Goodness of fit is not sufficient for models indicated by asterisks (Likelihood ratio test: * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$).

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 相村春彦 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いる。病理組織像は近代的な疾患の entity ばかりでなく、時には予後や原因を推定せしめるもっとも重要な医学情報のひとつである。本研究は、本邦と東アジアのひとつの共通の宿病である消化管や呼吸器の腫瘍について、病理組織像、遺伝子多型、DNA 付加体による暴露要因の探索を通し、その実態を把握することを目的とする。

B. 研究方法

共同研究先として、長年、人的交流のある南京大学およびその附属金陵病院（江蘇省）、さらに安徽省の 蘆江病院のスタッフとともに、本邦（浜松）と 蘆江郡（カウンティ）の胃がんの比較をすることとした。蘆江郡は中国全土からいっても、胃がんの発生率の高いところと言われている。まず、病理組織像を比較する platform を検証するために、virtual slide Nanozoomer を用いて浜松の標本が、南京大学にて診断に耐えう

るだけの像を見ることができかどうかをためした。南京大学金陵病院の周教授は悪性リンパ腫診断の権威であるが、種々の胃の病変についても virtual slide を介し、second opinion を交換できた。さらに、蘆江郡の病院でとられた胃組織を検索する機会を得て、Adductome 解析（京都大学松田友成准教授との共同研究）、変異解析、FISH 解析をおこなうことができた。

（倫理面への配慮）

浜松医科大学の IRB において、固形腫瘍の遺伝環境表現系相関というテーマで審議のうえ承認をうけている。介入はともなわず、また、連結不可能化した状態で研究を行っている。

C. 研究結果

南京大学金陵病院の胃がん・大腸がんを用いて、従来浜松医大でおこなっていた EPH kinase の解析とほの比肩しうる臨床的意義を見いだした。一方 蘆江郡の胃がんについて、TP53 の変異解析を続行中であるが、いくつかの従来の data base にふくまれない

変異が観察された。

さらに、浜松と 蘆江における胃組織の adductome 解析により、多数の修飾核酸が同定され、脂質過酸化由来などごく最近になってはじめて同定されたものもふくまれていた。また 蘆江郡における組織にのみみられたもの、また、浜松例にのみみられたものが多数あり、詳細な検討が必要とおもわれた。

D. 考察

本邦あるいは東アジアのとくに腫瘍の原因にかいして、考慮すべき重大な観点はその多彩な食生活だと思われる。従って、消化管の腫瘍の原因や特徴を記述することが非常に重要である。今回、蘆江病院の、数十例のみの検体であるが、組織像ひとつとっても若干悪性度などに違いがあるように見えた（手術に供される stage がちがうためだと思われる。検体の処理量、切り出し block の個数や大きさなどは大変異なる）。また、おおくの修飾核酸が胃粘膜に検出されることは、胃がんの多彩な環境要因を示唆する可能性があるが、annotation ができているものは少数であり、その解析をする必要がある。

E. 結論

東アジアと本邦の共通した病気の実態把握のために、人的、物的、画像的情報交換をはじめることができて、いくつかの国際的成果を発表することができた。

G. 研究発表

論文発表

1. Wang, J., Dong, Y., Wang, X., Ma, H., Sheng, Z., Li, G., Lu, G., Sugimura, H., and Zhou, X., Expression of EphA1 in gastric carcinomas is associated with metastasis and survival. *Oncol Rep*, 2010. 24(6): 1577-84.
2. Tsuboi, M., Mori, H., Bunai, T., Kageyama, S., Suzuki, M., Okudela, K., Takamochi, K., Ogawa, H., Niwa, H., Shinmura, K., and Sugimura, H., Secreted form of EphA7 in lung cancer. *Int J Oncol*, 2010. 36(3): 635-40.
3. Toyoshima, M., Chida, K., Kono, M., Kaida, Y., Nakamura, Y., Suda, T., and Sugimura, H., IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. *Intern Med*, 2010. 49(12): 1175-8.
4. Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Maekawa, M., Osawa, S., Takayanagi, Y., Okamoto, K., Terai, T., Mori, H., Nakamura, T., and Sugimura, H., Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. *BMC Res Notes*, 2010. 3(1): 305.
5. Sugimura, H., Wang, J.D., Mori, H., Tsuboi, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Nakamura, R., Natsume, H., Kahyo, T., Shinmura, K., Konno, H., Hamaya, Y., Kanaoka, S., Kataoka, H., and Zhou, X.J., EPH-EPHRIN in human gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol*, 2010. 2(12): 421-8.

6. Sugimura, H., Mori, H., Nagura, K., Kiyose, S., Hong, T., Isozaki, M., Igarashi, H., Shinmura, K., Hasegawa, A., Kitayama, Y., and Tanioka, F., Fluorescence in situ hybridization analysis with a tissue microarray: 'FISH and chips' analysis of pathology archives. *Pathol Int*, 2010. 60(8): 543-50.
7. Sugimoto, M., Nishino, M., Kodaira, C., Yamade, M., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J Clin Pharmacol*, 2010. 50(3): 320-30.
8. Shinmura, K., Tao, H., Nagura, K., Goto, M., Matsuura, S., Mochizuki, T., Suzuki, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H., Suppression of hydroxyurea-induced centrosome amplification by NORE1A and down-regulation of NORE1A mRNA expression in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, 2010.
9. Shinmura, K., Kageyama, S., Igarashi, H., Kamo, T., Mochizuki, T., Suzuki, K., Takahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H., EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. *Experimental and therapeutic medicine*, 2010. 1: 271-275.
10. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Tanioka, F., Kamo, T., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H., Association between neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms and the smoking behavior of elderly Japanese. *Psychiatr Genet*, 2010. 20(3): 135-6.
11. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Mori, H., Tanioka, F., Yamada, H., Kamo, T., Tao, H., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H., Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. *J Hum Genet*, 2010. 55(11): 755-60.
12. Saeki, N., Saito, A., Choi, I.J., Matsuo, K., Ohnami, S., Totsuka, H., Chiku, S., Kuchiba, A., Lee, Y.S., Yoon, K.A., Kook, M.C., Park, S.R., Kim, Y.W., Tanaka, H., Tajima, K., Hirose, H., Tanioka, F., Matsuno, Y., Sugimura, H., Kato, S., Nakamura, T., Nishina, T., Yasui, W., Aoyagi, K., Sasaki, H., Yanagihara, K., Katai, H., Shimoda, T., Yoshida, T., Nakamura, Y., Hirohashi, S., and Sakamoto, H., A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. *Gastroenterology*, 2010.
13. Nishino, M., Sugimoto, M., Kodaira, C., Yamade, M., Uotani, T., Shirai, N., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T., Preventive Effects of Lansoprazole and Famotidine on Gastric Mucosal Injury Induced by Low-Dose Aspirin in *Helicobacter pylori*-Negative Healthy

Volunteers. *J Clin Pharmacol*, 2010.

14. Morita, Y., Ikegami, K., Goto-Inoue, N., Hayasaka, T., Zaima, N., Tanaka, H., Uehara, T., Setoguchi, T., Sakaguchi, T., Igarashi, H., Sugimura, H., Setou, M., and Konno, H., Imaging mass spectrometry of gastric carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray. *Cancer Sci*, 2010. 101(1): 267-273.

15. Goto, M., Shinmura, K., Tao, H., Tsugane, S., and Sugimura, H., Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2010. 2(2): 117-120.

16. Goto, M., Shinmura, K., Nakabeppu, Y., Tao, H., Yamada, H., Tsuneyoshi, T., and Sugimura, H., Adenine DNA glycosylase activity of 14 Human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum Mutat*, 2010.

17. Chou, P.H., Kageyama, S., Matsuda, S., Kanemoto, K., Sasada, Y., Oka, M., Shinmura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., and Matsuda, T., Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chem Res Toxicol*, 2010. 23(9): 1442-8.

学会発表

略

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

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 大阪大学大学院・基礎工学研究科 教授

研究要旨 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を行った。癌研究にはゲノム情報の精度の高い大規模な収集・統合システムが必要である。遺伝情報の近縁性を持つ東アジアで、大規模ゲノム解読の進捗、次の時代の解析技術、および中国を中心とする当該研究の取り組みに関する調査と、創薬を含めた今後の応用の可能性を検討する。ギガシーケンサーは解析機器としてガンの診断、医学的研究に対して大きな発展を遂げつつある。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、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。

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

次世代ギガシーケンサーを用いた革新的ゲノム解析技術の構築状況の調査
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的質的評価、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. Giga シークエンサーの能力の評価

日本人の標準ゲノムの解析及び創薬・診断等につながる革新的ヒトゲノム情報の解析を実施している沖縄県は、総務省と連携してギガシークエンサーの研究組織を形成した。次世代シークエンサーを用いたゲノム解析を国内で先行して開始するとともに、日本においてヒトゲノム解析を行う際の比較対象となる単一日本人ゲノム由来の BAC ライブラリーを確立している。これらの基盤を活用して実施するゲノム解析は非常に画期的であり、ゲノム創薬の発展に大きく寄与する最先端の研究である。この能力と現状を調べた。

1-2)ギガシークエンサー導入と稼働状態

設置場所：沖縄県うるま市の沖縄科学技術振興センター内。

導入の経緯

2008年に SOLiD 1 を 3 台導入、SOLiD 2 へバージョンアップ

2008年8月にPJ発足し、ラボ立ち上げ・周辺機器整備・始動した。当該年度には20ランが実施された

2009年3月に SOLiD 3 へのバージョンアップ 以降常時 2/3 台稼働 09年度には50ラン実施

2009年11月 SOLiD3PLUS へバージョンアップ 2010年3月までに100ランを実施

2010年5月に SOLiD4 へバージョンアップ

2010年12月までに200ランを実施



写真1. 沖縄科学技術振興センター（沖縄県うるま市）。下記 Soid の他に、Solexa 2台、454を3台有する。

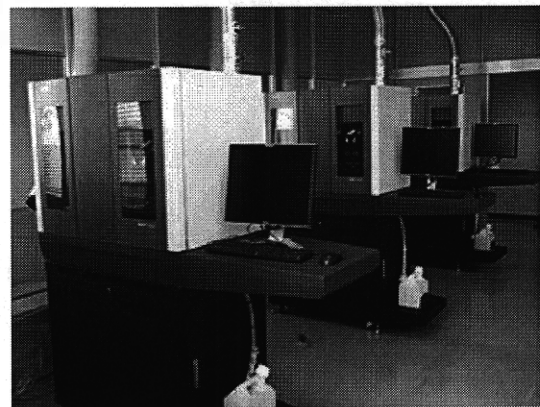


写真2. ABI Solid (3台)

1-2)微生物・環境関連の成果

黒麹、好熱菌、Mゲノム、ヒゲノム、果実発現解析。沖縄独特の遺伝病への展開準備
バイオエネルギー関連（エタノール生産菌（カンジダ）の遺伝子解析）

環境関連（石油分解菌の遺伝子解析）

上記加えて、沖縄出身の人材育成が進んでおり、自ら技術体系を構築、連続運転、フラグメント、メイトペア、ペアエンド解析確立などが可能な状態にある。

今後の展開としてはヒト標準ゲノム、疾患（癌）ゲノム、メタゲノム、資源・エネルギー環境ゲノム、一分子シーケンサーなどが予定されている。

1-3) 日本人ゲノムの解析

1-3-1) SOLiD3/4 を用いた解析

遺伝学的に日本人であることを立証した HLA 領域の BAC(1420) についてキャピラリーシーケンサーを用いてショットガン解析を行い、ARACHNE により塩基配列を決定した。【正確なウェットピクスを確立】

1420 の配列のギャップクロージングを完了。【HLA 領域は反復配列が多く解析困難な領域】。この BAC のハプロタイプの BAC(37H) の解析を同様に行った。【ヒト両ハプロタイプの詳細解析はこれまでに例がない】。琉球大学および京都大学の BAC の解析進行中。

これらの BAC について SOLiD3/4 による解析を行った。

BAC により SOLiD3 の解析精度のバリデーションを行った。【SOLiD の解析精度の定量的解析】。また、BAC により SOLiD4 のデノボ解析の可能性を示した。【SOLiD でデノボ解析は世界的レベルで先鞭を付けたものである】

Yamato と NCBI の間の差異がそれぞれ 0142_017: 8,048 / 171,884 (4.7%)、0142_017: 1,623 / 116,605 (1.4%) であり、これらの SNP を既存データベースに照合したところ、国際ヒトゲノム計画(1990)では個人間の差異は 0.1%以下と想定 日本人と欧米

系コーカシアンとは構造上、塩基上で想定以上の差異があった

なお、日本人 BAC(A: 0142_017) の SOLiD4 デノボ (*de novo*) アセンブル解析に於いて、次世代シーケンサーは読取長が短いため、対照配列 (レファレンス) 上に重畳貼り付けのみで行われている。これまで、対照配列なしでのアセンブル (デノボアセンブル) は困難とされていたが、SOLiD4 メイトペア解析の結果をデノボアセンブル 93.4% の領域をカバーするコンセンサス構築に至った。

1-3-1) 関連プロジェクト

ギガシーケンサーを応用するプロジェクトとして、「骨髄由来細胞による肝硬変治療 Treatment of Schirosis by Bone Marrow Cells」が「先端医療産業化基盤構築事業、Okinawa Regenerative Medicine Project 2010」として進められている。

1. 医療産業化プラットフォーム基盤構築事業 CPC Clinical Group 臨床用細胞調整設備 沖縄県内民間病院に導入 期間 平成 22 年度単年度

2. 先端医療技術産業化研究事業 Industrial Support Group 産業化支援プロジェクト CPC 設置支援 支援機器・支援技術開発 期間 平成 22 年度から平成 24 年度

2. 第三世代 (Next-Next Genome Sequencer) の開発に関して

(2012 年からの実用化予測)

高速シーケンシング技術は世界的大競争となっている。その技術の基礎に強い日本企業のはずであるが、製品化は米国企業の独壇場の感がある。

ただし、シーケンサーの進歩に見合った

大規模な解析と情報処理技術はいずれの国でも実用化されておらず、日本の医工学の連携によって価値ある貢献のできる可能性は残されている。

以下、現世代からどのように進歩があるかについて纏めた。

特徴（現行機種＝第2世代との比較）

- ・1分子シーケンス
- ・単価の低下
- ・簡便なサンプル調整
- ・高速シーケンス 1時間
- ・長いリード 1000塩基
- ・容易なデータ解析

解析項目

- ・CNV
- ・メチル化
- ・転移
- ・ハプロタイプ
- ・キメラ転写
- ・mRNA多型

解析目的

- ・ヒトゲノム再解析
- ・疾患ゲノム
- ・コホート解析
- ・個別化医療
- ・ゲノム診断・検診
- ・ゲノム創薬

第3世代シーケンサー市場投入

予定企業

- a. Pacific Bioscience USA（投入予定年2011）
 - b. Life Technologies USA（未定）
 - c. Oxford Nanopore UK（未定）
 - d. Ion Torrent CT（投入予定年2011）
- GE Healthcareが開発情報（Nanoporeタイプ?）

D. 考察

ガンは細胞の疾患であり、遺伝子の異常によって生じると考えられている。しかし、その異常を完全に把握しようとするならば、複雑かつ大量の発現情報を取得することが必須である。また、発現情報に基づく細胞評価技術としても大量の遺伝子解析が求められることは言を待たない。

そこで、超高速・高精度のギガシーケンサーを利用して、大量配列情報の取得・高発現遺伝子リストの作成、発現量変動遺伝子の解析、およびがん関連遺伝子などが形成するネットワーク・関連性の推定を行い、これら解析に基づき、正確かつ効率的な各細胞状態の特徴づけする統合技術を開発することが求められている。

今後の研究で受容になるのが、インフォマティックスの研究である。現状では、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統合的な判断基準は存在しない。しかしながら、がんは単純な原因で起こるとは考えられず、複合的な要素の時間的相関の作用として生じる可能性が高いために、高度な統合判断技術が求められる。例えば、ネットワークの時間的推移から原因遺伝子群を同定することは、現状のインフォマティックス技術では不可能である。特に遺伝子相互作用の解析では、画像情報を含む数十テラバイトの作業空間が必要であり、一般的なソフトウェアやハードの能力では対応できない。上記沖縄のプロジェクトにおいて、コンピューターソ

フト企業が参加していることは賢明と考えられる。

また、日本人ゲノムによる幹細胞の特性評価に繋がるのが必須である。NEDOなどの進めてきた世界最大の日本人ゲノムライブラリーがあるが、シーケンシングによって細胞の個人による違いを解析する技術を開発することも平行して行われることが求められる。

イレッサの効能でも知られているように、人間間に相当の違いが想定される。また、個人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もある。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人人の大規模なゲノム解析を背景にせざるを得ない。所謂ギガシーケンサーは、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ケンサーは、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。

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。

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。

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および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研究施設の一つであり、また、沖縄科学技術大学院大学との連携で、世界の大規模解析グループの一端を形成している。

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。日本が当該分野で世界を主導できれば、かかる課題についてもアジアでの有用な基盤が形成されると考えられる。

E. 結論

1. 東アジア地域でのデータベース統合が進むであろう癌のゲノム情報の研究が必要である。

ゲノム情報の高精度が病気に関連する大規模な収集が癌の研究とアプリケーション開発に必要である。癌のゲノム情報は近い将来、生命科学のインフラストラクチャで非常に重要である。大規模なゲノム解読と医学のアプリケーションの可能性が開かれつつある。

また、最近のゲノム研究の急伸は新情報の獲得を可能にする。ゲノム情報の真の値が抽出される方向性はコホート研究との協力のため考えられる。上昇するゲノム解読技

術の状況は本研究で文献調査、研究者などへのインタビューで調べられる。この種類のリサーチ法と技術の開発は急速である。日本の極めて高い技術によって高速ゲノム系列技術が生み出されることを期待している。

2. アジアの領域の癌患者の数の増加

この傾向は世界保健機関(WHO)の推定に従って著しく予防対策と呼ばれているのが、差し迫った必要性があると考えられる。癌患者の死亡率だけではなく、生存率の把握もアジアの領域でまだ不十分である。ネットワーク作成を作成することを目指すべきではないか。

3. より高い機能のシーケンサーの必要

癌のタイプの比較検討は重要である。そのためにも高速シーケンサーの進化が求められよう。ナノテクノロジーとバイオテクノロジーに基づいて、高速化と低コスト化が進むことが望ましい。特に、低コスト化は大規模な研究を可能にすると考えられる(癌の防止比を高める)。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara T, Yoshida N, Kitagawa T, Nakamura C, Nakamura N, Miyake J., Development of a novel method to detect intrinsic mRNA in a living cell by using a molecular beacon-immobilized nanoneedle. Biosens Bioelectron. 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]
2. Kagiwada H, Nakamura C, Kihara T, Kamiishi H, Kawano K, Nakamura N, Miyake J., The mechanical properties of a cell, as determined by its actin cytoskeleton, are important for nanoneedle insertion into a living cell. Cytoskeleton 67(8), 496-503 (2010).

3. Yasuhito Tokumoto, Shinichiro Ogawa, Teruyuki Nagamune, Jun Miyake, Comparison of efficiency of terminal differentiation of oligodendrocytes from induced pluripotent stem cells versus embryonic stem cells in vitro, J Biosci Bioeng. 109(6), 622-628 (2010).

2. 学会発表

1. 三宅 淳、パスウェイ解析を目指した細胞内遺伝子発現計測技術 CBI 学会研究講演会「RNA 創薬への道」 2010年4月12日(月) 東京大学山上会館、東京
2. Jun Miyake, Global Strategies for Genome and Cell-Based Informatics -High Performance DNA Sequencing and Expression Analysis Open a New Area-, 2010 world cancer congress, 2010/08/19-22, ShenZhen, China.
3. Jun Miyake, Kazumi Hakamada, Takanori Kihara, Human Cells Stressed by Materials: Measurements and Interpretations, 8th Membrane Stress Biotechnology Symposium, 2011/09/22-23 Osaka University, Osaka
4. 三宅 淳、細胞の安全性評価に関する諸技術, バイオエンジニアリング研究会講演会、2011/11/16, JBA、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

アジアでのヒト由来研究資源の共有について

研究分担者 増井 徹

(独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 部長

研究要旨： 本研究は2つの部分からなる。一つは河原ノリエ氏と行っている Asia Cancer Forum の活動であり、もうひとつは、私が単独で行っているアジアにおけるヒト由来研究資源の共有についての調査研究である。大半の研究費は河原氏への共同研究に出費し、河原氏の研究報告で行う。後者について本報告書に報告する。

A. 研究目的

解析技術の進歩の中で詳細ゲノム解析が可能となる中で、アジア人という集団は、大変に有用な解析対象集団となる。そこで、アジアにおける国際的なバイオバンク連携の動きを追うことを目的とする。

B. 研究方法

学会や国際会議、また、訪問によって、或いはインターネットや文書により情報を得て分析する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料等の共有体制について調査するが、特に個人情報に関わるものはなく、配慮は特になし。

C. 研究結果

東アジア、アジアでの人体由来研究資源の共有の動きについては、昨年報告したように、韓国での動きが活発である。ただ、日本は政権の交代や安全保障の問題の元で、その進みはゆっくりである。

その中で Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) の動きは、重要と考えられる。以下にその動きを述べる。

2009年9月の第一回大会（ソウル）で行われている。この会議は International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) のアジア会議との合同開催とされ、生物資源事業に深いかかわりを持つ ISBER の活動を中心としている。

ANRRC 執行部には、理事長に韓国・研究素材中央センター (Korean Network of Research Resource Centers; KNRRC) LEE Yeonhee センタ

一長が、また副理事長に中国科学院微生物研究所 BRC (Biological Resources Center, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences ; IMCAS) DONG Xiuzhu センター長と、理研 BRC 小幡裕一センター長が就任した。組織上は日中韓の動きであり、次回第3回の開催は北京であるという。

なお、第3回会議は IMCAS のホストにより北京にて開催される予定です。

2010年10月の第2回大会（つくば）では、中国から2つの発表があった。International Tissue Bank（上海大学、がんセンター）と Renji Biobank（上海交通大学）の活動が報告された。これらは、どちらもがん組織バンクを対象としており、がんの個別化医療を目標としている。それぞれに2006年と2008年に設立されている。それぞれが新しい動きではあるのだが、前者は2010年の段階で30,000件の試料を有するという。面白いことに、中国からのヒト由来試料の輸出は、厚生省の許可が必要で、難しいといわれているが、共同研究レベルでかなりの量が海外へと供給されているようである。

また、8月の UICC 大会で第6回 ACF を深センで開催した。その折に、Beijing Genome Institute の施設見学を行った。また、10月の日本癌学会の折に、Ye Yin 博士ら5名を医薬基盤研究所に招待し、話を聞く機会を得た。

BGI は規模3000人を有し2011年中に5000人に増やす計画であること、Hiseq2000を100台以上入れる予定であるなど驚くこともある。しかし、より驚いたことは、海外との試料等の受け渡しに香港を用いている。香港の持つ特異な位置を利用することは重要な戦略であるという。もうひとつ驚いたのは、20代半ばの人たちの批

判に対する柔軟さである。これから5年を経ずして、BGIの存在は圧倒的となり、ゲノム研究の形が変化することが実感できた。ただ、中国の経済の成長と安定がこのまま続けばの話である。

アジアでのヒト試料の流通は、共同研究ベースや、或いは香港のような制度の違う部分の利用を含めて活発である。と同時に、台湾はヒト試料の海外持ち出しを禁止する法を作ったという。これらの、相反する動きと同時に、がん研究の場合には、インターネットによる組織像による標準化を進めることができる点が重要である。この面ではアジアでの標準化が達成されやすい部分もある。ただ、医療制度、医療水準の違いをどのように翻訳可能なものにしていくのかは、他の疾患の動きと連動して進められる必要がある。と同時に、試料採取の時間管理など、技術的な問題もあるように考える。

D. 考察

アジアにおけるヒト試料等を介した共同研究は重要であるが、現状では、共同研究を促進する動きと、阻害する動きが存在する。ただ、これらの疎外の動きも共同研究枠組みによって、必ずしも重要な意味を持たない。

E. 結論

共同研究枠組みによるヒト由来試料等の流通は盛んである。ただ、日本がその中でどのような役割を果たしているかは、果たすことができるかは、十分に考える必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

【査読つき】

The International Cancer Genome Consortium: Masui, T. as a member of International Data Access Committee. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464(15):993-998

Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies: Editors: Hao, X., Hill, D., Kakizoe, Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Kazuo Tajima, Ibrahim A. Wahid; *Jpn J Clin Oncol*; 2010; 40.

Norie Kawahara, Tohru Masui, Jae Kyung Roh, Xishan Hao, David Hill and Hideyuki Akaza.

What Should We Do to Raise Awareness on the Issue of Cancer in the Global Health Agenda. Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(Supplement):i82-i85

【誌上発表】

増井徹、ファーマコゲノミクス検査を活用する創薬と国際化に向けて、臨床検査. 2010;54(10):1131-1137

増井徹、ヒトを生物として研究する場としてのバイオバンク、日本生命倫理学会ニューズレター. 2010; 46: 1.

増井徹、バイオバンクの現状と将来 一人を研究対象とするための社会基盤—「遺伝子診断学(第2版)」日本臨床. 2010; 68: 106-111

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」年報医事法学 2010; 25: 20-29.

【書籍】

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、2011、95

Masui, T. Researchers' Integrity of Researchers: acquiring reactivity is losing responsibility. in *Research Integrity*, eds. Tony Mayer and Nick Steneck, 2010 in press.

増井徹 ヒトを対象とする研究の倫理: ヘルシンキ宣言の改訂の意味するもの「生命科学・医学と法・生命倫理—生命倫理基本法に向けて—」編集: 位田隆一/ドナルド・チャルマーズ、2011、印刷中

2. 学会発表

【国際会議: 招待講演】

Masui T.: Why do we need global collaboration in cancer research? Establishing cross border transfer of research materials and information. The 6th Asia Cancer Forum, The 2010 World Cancer Congress, Shenzhen, China. 2010. 8. 21.

Masui T.: What's mine is my own? Jing Forum-Asia Cancer Forum Joint Workshop, Tokyo, 2010. 10. 4.