資料3

ゲノム指針見直しに
関する委員会
2011年4月19日

ヒトゲノム・遺伝子解析研究の進展と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の課題

東京大学大学院医学系研究科
人類遺伝学分野
徳永勝士

疾患関連遺伝子をゲノム全域から探索

ゲノムワイド連鎖解析法

（2006年より急速に進展、高い検出力）

ゲノムワイド関連解析法 (GWAS)

全ゲノムシークエンシングによる解析：

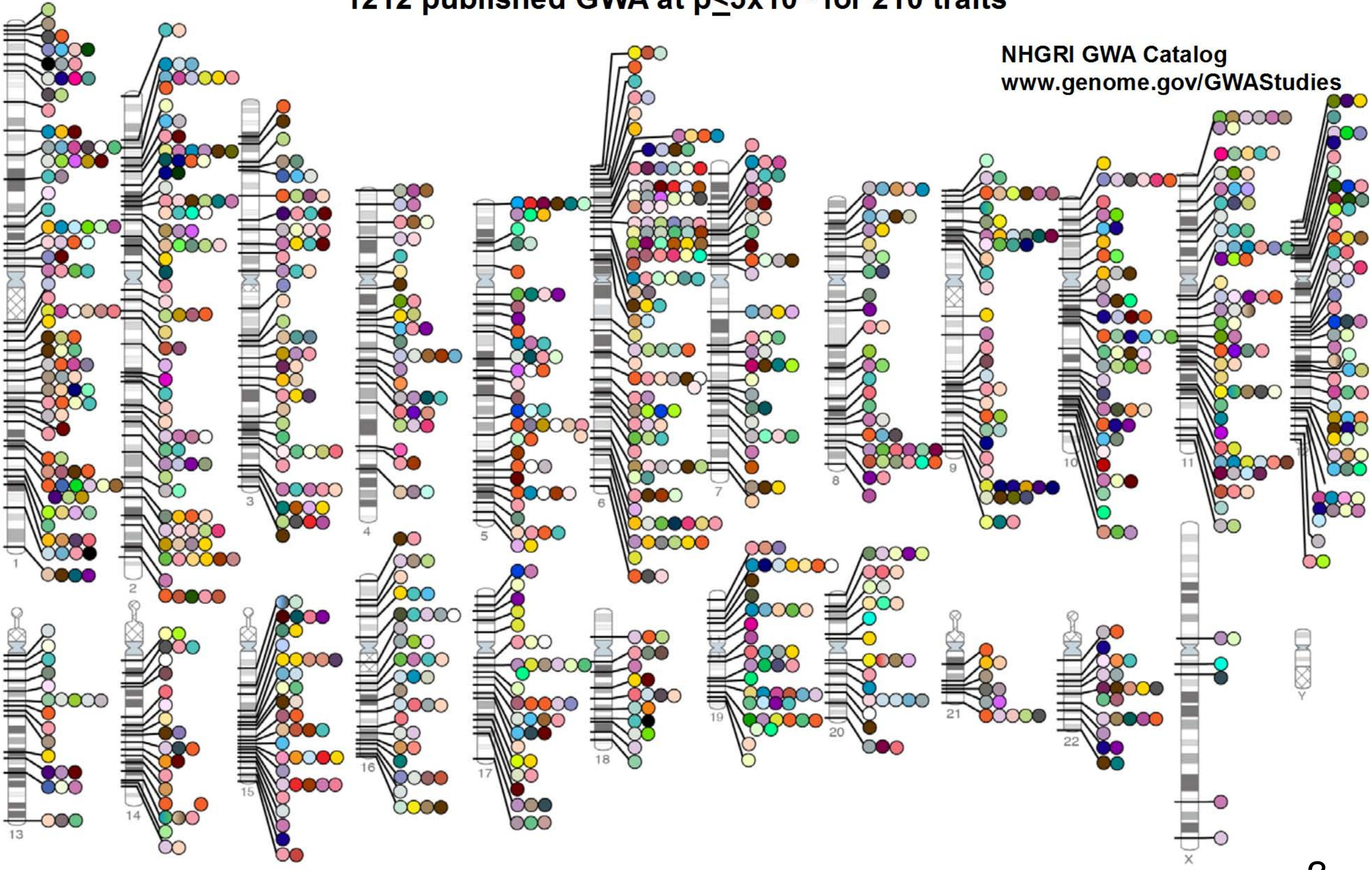
まずは家族性疾患に関わる変異の特定

続いてsequencing-based GWASなど

頻度の高い疾患に関わる多型

Published Genome-Wide Associations through 12/2010, 1212 published GWA at $p \leq 5 \times 10^{-8}$ for 210 traits

NHGRI GWA Catalog
www.genome.gov/GWAStudies



＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

ゲノム全域探索によって多因子疾患の複数の新規遺伝要因が見いだされる

ナルコレプシー（代表的な過眠症）を例に

<既知の強い遺伝要因：*HLA-DQB1*>

CPT1B / CHKB Miyagawa T *et al.* Nat Genet (2008)

脂肪酸β酸化またはコリン代謝系の酵素

TCRA Hallmayer J *et al.* Nat Genet (2009)

*HLA*とともに免疫応答を制御

P2RY11 Kornum ER *et al.* Nat Genet (2010)

免疫担当細胞の増殖、走化性などに関与

- - -

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

発症機序の解明に貢献する

オレキシン産生細胞
への自己免疫
(*HLA-DQB1,TCRA,P2RY11*)

脂肪酸β酸化 または
コリン代謝経路の異常
(*CPT1B/CHKB*)

Hallmayer *et al*. Nat Genet (2009)
Miyagawa *et al.* J Hum Genet (2010)
Toyoda *et al*. Sleep (2010)
Kornum *et al*. Nat Genet (2011)

Miyagawa *et al.* Nat Genet (2008)
Miyagawa *et al*. PLos ONE (2009)
Shimada *et al.* Hum Genet (2010)
Miyagawa *et al*. Sleep (2011)

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

疾患関連遺伝子にはしばしば集団差がある

２型糖尿病を例に

遺伝子	集団	オッズ比	p値	マイナーアリル頻度
TCF7L2	ヨーロッパ	1.37	1.0×10^{-48}	0.31 / 0.25
	日本人*	1.70	7.0×10^{-4}	0.05 / 0.02
KCNQ1	ヨーロッパ	1.29	7.8×10^{-4}	0.03 / 0.05
	日本人	1.43	2.8×10^{-29}	0.31 / 0.40

*Miyake K *et al*. J Hum Genet (2008)

Yasuda K *et al*. Nat Genet (2008)

共通する遺伝要因しかし大きな頻度差
＝集団における寄与度が異なる

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

特定の臨床亜型に関連する遺伝子が見いだされる

非肥満２型糖尿病に特徴的な遺伝子

KCNJ15		試料数	頻度(%)		オッズ比	
			アリル	genotype	アリル	genotype
	健常者	1,700	3.1	6.1	-	-
3つの試料セットの総計	全患者	1,568	5.4	10.2	1.76	1.75
	非肥満患者A	875	5.8	11.1	1.93	1.92
	非肥満患者B	285	7.6	14.1	2.54	2.51

非肥満患者A：診断時に肥満でなかった患者（BMI<24）
非肥満患者B：これまで肥満になったことがない患者（BMI<24）

非肥満患者は東アジアに多く、欧米ではまれ！

***KCNJ15*のリスクアリルもデンマーク人でまれであった**

Okamoto K *et al*. Am J Hum Genet (2010)

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

異なる疾患に共通する遺伝要因が見いだされる

ネフローゼ症候群を例に

GPC5

	３セット合計試料数	genotype GG/AG/AA	minor allele freq.	p値 (genotype)	オッズ比 (genotype)
患者	842	538/239/65	0.219	6.0×10^{-11}	2.54(1.91-3.40)
健常者	6,405	4,451/1,750/204	0.168	-	-

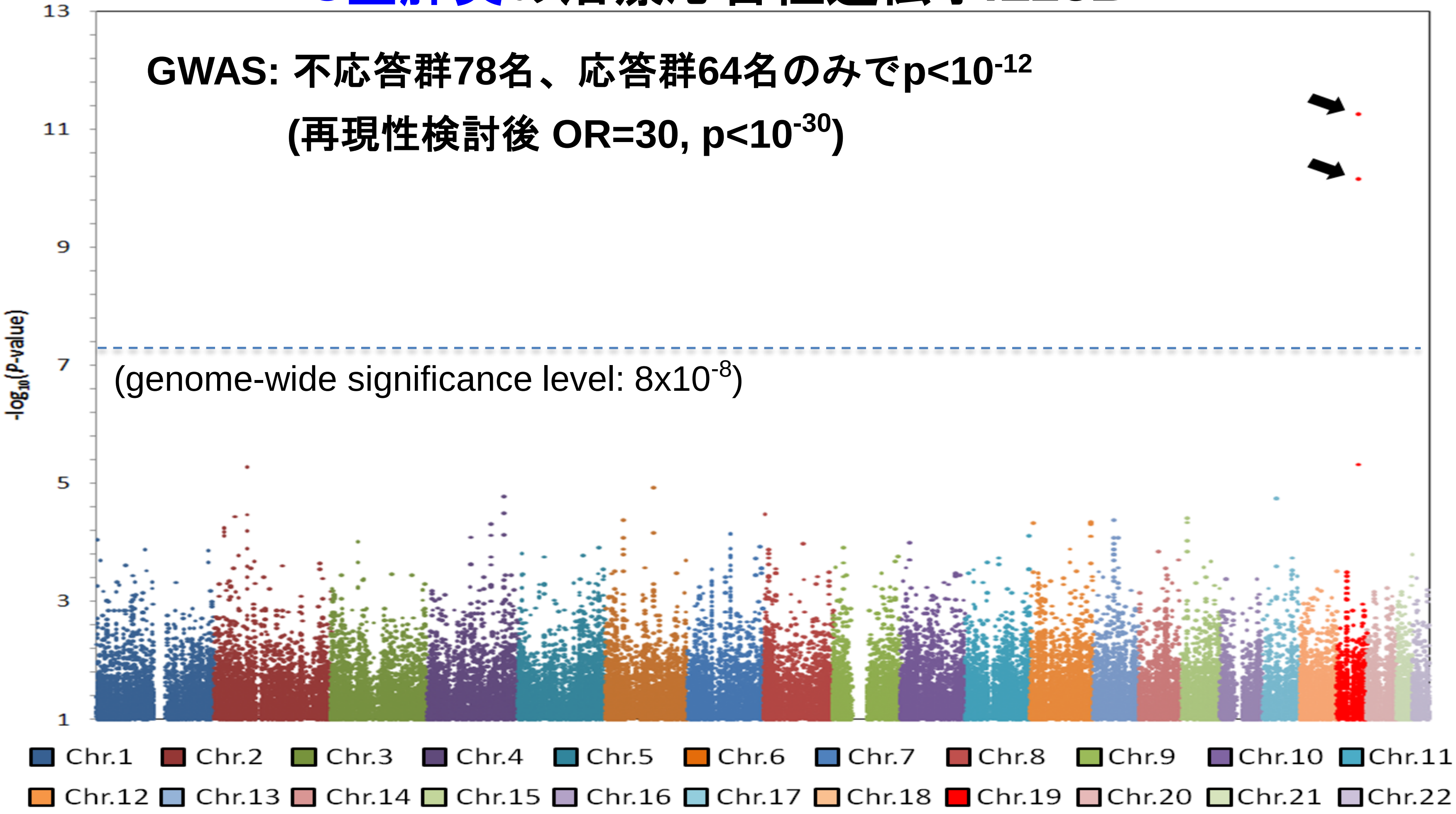
膜性腎症、IgA腎症、糖尿病性腎症など：
腎臓の糸球体の異常により、尿中に大量の蛋白質が漏れる蛋白尿と、
それが原因で低蛋白血症をきたす腎疾患の総称

Okamoto K *et al*. Nat Genet (2011)

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

薬剤応答性の遺伝要因は一般に強い

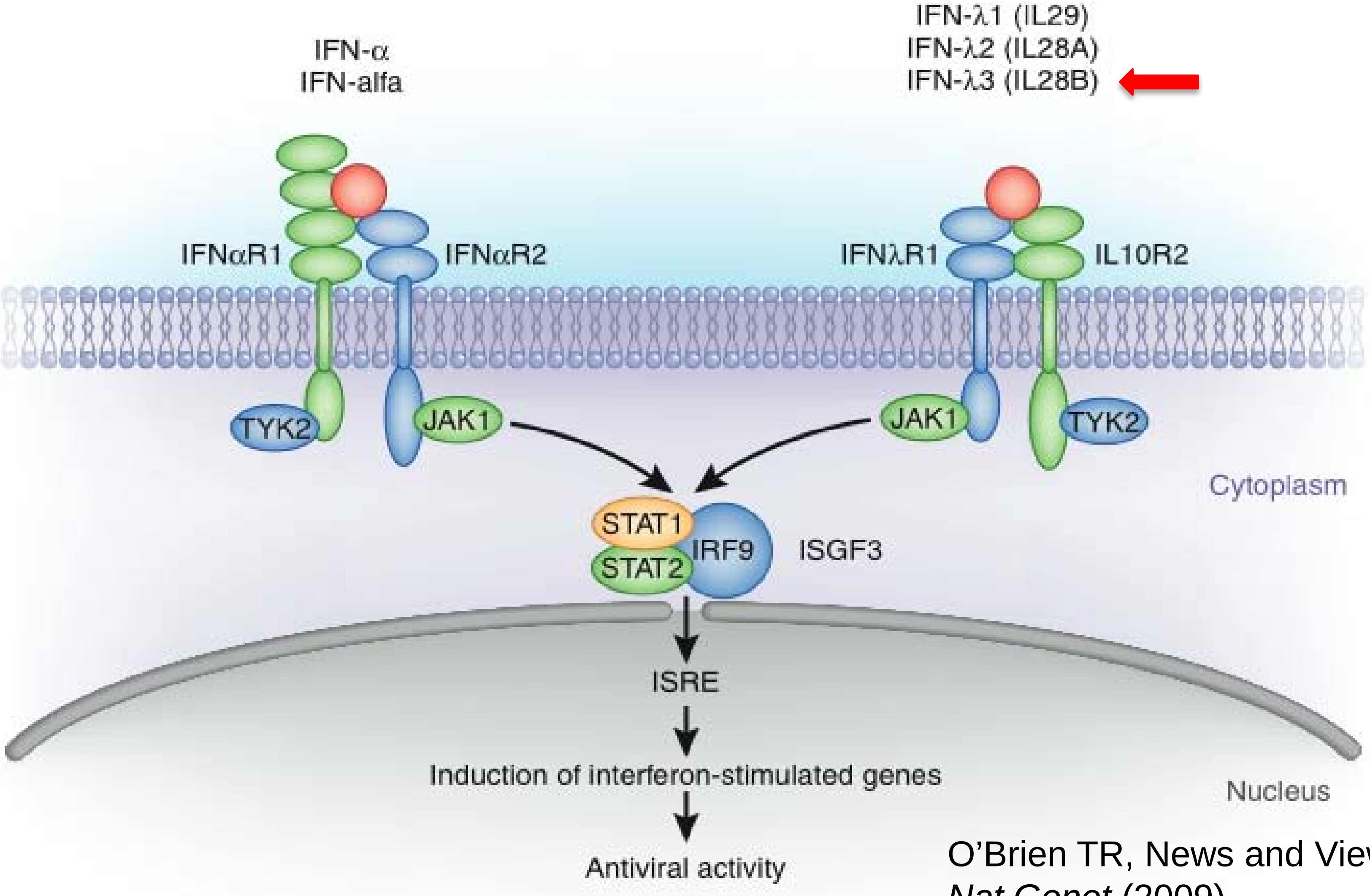
C型肝炎の治療応答性遺伝子*IL28B*



Tanaka Y *et al*. Nat Genet (2009)

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

*IL28B*は治療応答性予測検査に導入され
新たな治療標的になった



O’Brien TR, News and Views, *Nat Genet* (2009)

＜ヒトゲノム・遺伝子解析研究がもたらす革新＞

パーソナルゲノム時代の到来

日本人全ゲノム塩基配列決定

Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing

Akihiro Fujimoto[1,2], Hidewaki Nakagawa[1], Naoya Hosono[1], Kaoru Nakano[1], Tetsuo Abe[1], Keith A Boroevich[1], Masao Nagasaki[3], Rui Yamaguchi[3], Tetsuo Shibuya[3], Michiaki Kubo[1], Satoru Miyano[2,3], Yusuke Nakamura[1,3] & Tatsuhiko Tsunoda[1,2]

We report the analysis of a Japanese male using high-throughput sequencing to ×40 coverage. More than 99% of the sequence reads were mapped to the reference human genome. Using a Bayesian decision method, we identified 3,132,608 single nucleotide variations (SNVs). Comparison with six previously reported genomes revealed an excess of singleton nonsense and nonsynonymous SNVs, as well as singleton SNVs in conserved non-coding regions. We also identified 5,319 deletions smaller than 10 kb with high accuracy, in addition to copy number variations and rearrangements. *De novo* assembly of the unmapped sequence reads generated around 3 Mb of novel sequence, which showed high similarity to non-reference human genomes and the human herpesvirus 4 genome. Our analysis suggests that considerable variation remains undiscovered in the human genome and that whole-genome sequencing is an invaluable tool for obtaining a complete understanding of human genetic variation.

Fujimoto A *et al*. Nat Genet (2010)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の課題 (1)

ヒトゲノム解析技術・情報の急速な進展

➡ ゲノム全域・網羅的な探索研究が実現（GWAS、パーソナルゲノム）
＝解析対象の遺伝子を限定できない

➡ インフォームド・コンセントのあり方

➡ 個人識別情報 vs.
genetically identifiable data

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の課題 (2)

大規模ゲノム解析の普及
多因子疾患関連遺伝子探索の進展

➡ 大部分の解析データは研究参加者の健康状態には直接関わりない

➡ 個々のリスク遺伝子の寄与は小さい

➡ 原則開示の方針が適切か？

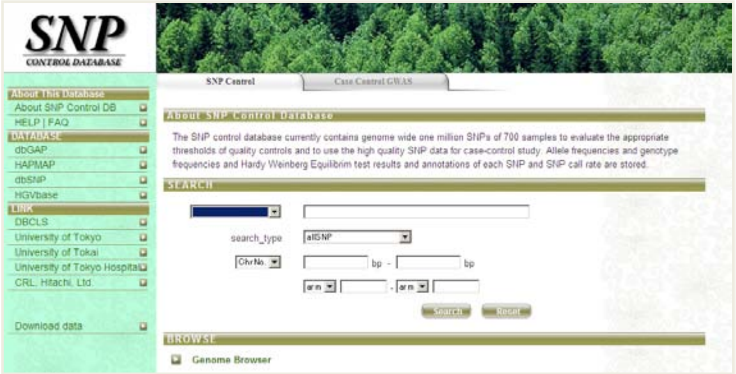
「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の課題 (3)

ヒト細胞・遺伝子・組織バンクの普及
ヒトゲノム多様性データベースのニーズ

- ➡ 連結可能匿名化で分譲する意義
- ➡ 個人毎のデータを提供する意義・手続き
- ➡ 解析結果の報告を受けて公開・共有？
- ➡ データ解析のみの研究

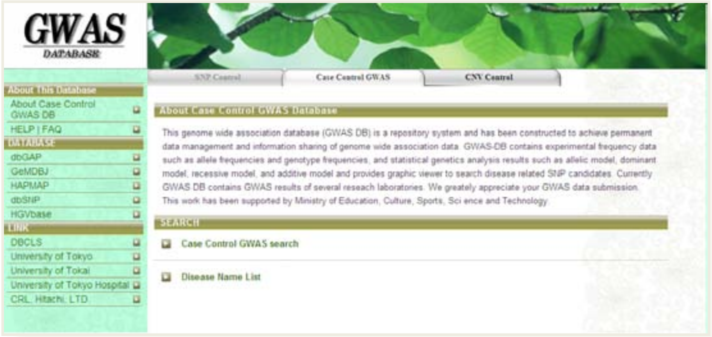
ヒトゲノムバリエーションDB

Control SNP database



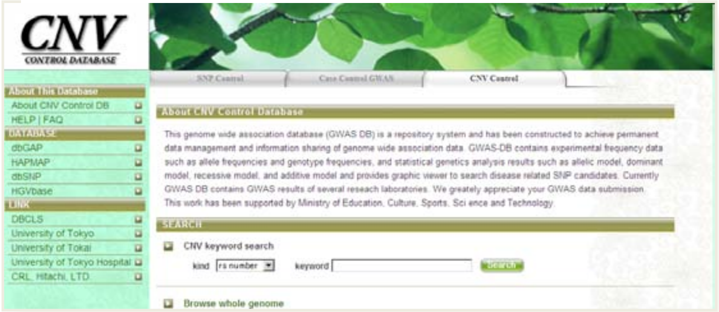
https://gwas.lifesciencedb.jp/

GWAS database



Control CNV database

CNV case-control database



Koike *et al*. J Hum Genet (2009); BMC Genet (2011)

その他の課題

非研究者が研究目的でなく、商用等に利用する行為に関する規範・法律の必要性

例：米国の遺伝情報差別禁止法

遺伝学的知識の普及

「一般常識」の誤り
特にゲノム多様性、多因子病への理解