

# ヒトバリオーム計画 Human Variome Project と 遺伝性大腸癌

宇都宮讓二\* 坂巻 壽\*\* 小泉浩一\*\* 山口達郎\*\*

## はじめに

バリオーム (variome) はゲノム (genome) に対応する造語で genome (DNA sequence) variation (GV) あるいはゲノム多様性の総称である<sup>1)</sup>。それは disease causing mutation とも称される<sup>2)</sup>。Human Variome Project (HVP)<sup>3)</sup>はすべてのヒトGVをカタログ化する世界規模の巨大情報インフラ構築で世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が提唱する Global Public Goods と見なされる。日本語では「疾患遺伝子世界統合データベース計画」とでも表現することができる。

## 1 ■ 経緯

2003年ヒトゲノム計画 (human genome project: HGP) の成功によってヒトゲノムの標準的塩基配列が明らかになり、それを基準にして疾患関連の変化を見つけ出すことによって疾患の予知予防に活用することができるようになった。そこで、表現型と遺伝型の関係をカタログ化する次のステップがHVPである。HGPの幹部であったRichard Cotton教授らは2006年6月メルボルン市で国際会議を開催してHVPを世界に普及させ

ることを宣言した<sup>1)</sup>。会議にはWHO、経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD)、欧州連合 (EU)、UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization)、Google、米国国立衛生研究所 (United States National Institutes of Health: USNIH)、米国疾病管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 等の代表者と人類遺伝学の国際的指導者が一堂に集まりこの計画を実行に移すことが合意された。翌2007年3月横浜で開催された国際遺伝性消化器腫瘍学会 InSiGHT (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumor)<sup>4)</sup>でHVPははじめて公開され名誉委員長であった筆者は開会講演で遺伝性大腸癌を対象とするHVP国際研究を奨励した。InSiGHTはLeed Castle Polyposis MeetingとInternational Collaborative Group for Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancerが2005年に合体して形成された国際学会である。筆者は1976年、東京医科歯科大学にポリポシスセンターを設立して遺伝的がん高危険度群アプローチによるがん対策を開始して遺伝子診断、外科的内科的予防介入、家系登録の三原則にもとづ

\*UTSUNOMIYA Joji/NPO バイオマーカーがん予防フロンティア/兵庫医科大学名誉教授

\*\*SAKAMAKI Hisashi, KOIZUMI Koichi, YAMAGUCHI Tatsuro/がん・感染症センター東京都駒込病院

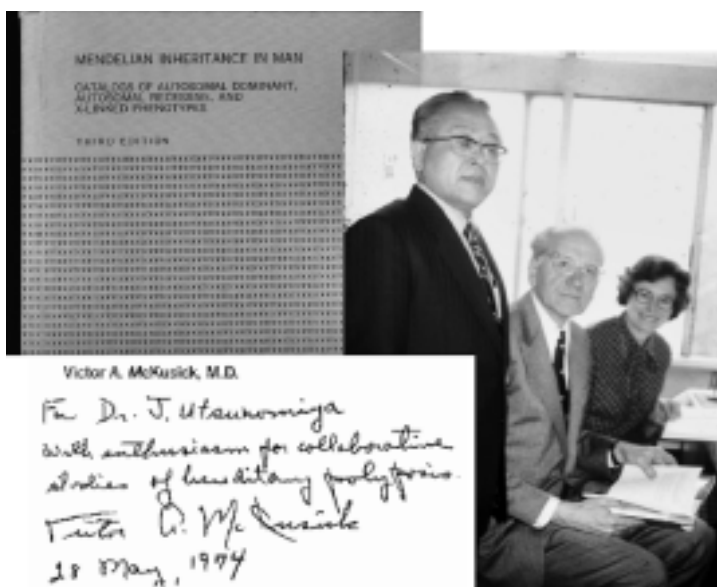


図 1. Victor McKusick 先生ご夫妻

Johns Hopkins 大学遺伝学教授として消化管ポリポーシスの分類で有名。共同研究の提案があり 1974 年来日した際、東京医科歯科大学ポリポーシスセンターを視察に来られた。センターといっても私のデスクだけであったので驚かれた様子であった。

く新世紀医療の骨格となる予知予防医療体制のプロトタイプを構築<sup>5)</sup>し、その持続可能性を追求してきた。それは半永久的に活用できる遺伝情報の共通情報基盤である。HVP がその目的に合致すると判断してパイロット研究計画 InSiGHT/HVPP の推進を提唱した。

## 2 ■ 必要性・緊急性

① 現在臨床家が最も依存する形質型対遺伝型データベース (P/GDB) は OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)<sup>(6)</sup>である。これは医学遺伝学の祖といわれる Victor McKusick 教授 (図 1) が 1960 年発足させた DB Mendelian Inheritance in Man のオンライン化で現在 12,000 の表現型/遺伝型関連 DB をインターネットで無料公開されている。ただし、その情報源は文献であるから特定の疾患遺伝子に関して最初の論文が収録対象となり後続する知見は掲載されとは限らない。またすべての GV を網羅することに限界があ

る。一方、特定の疾患や遺伝子に関する座位別 Locus Specific DB (LSDB)<sup>7)</sup>は専門の診療者や研究者の必要性で構築されその数 700 以上に及ぶが公開されているとは限らず、臨床現場、検査室で PC の埋蔵資源となっている。また時を経るほど被験者の形質発現量が増加するから遺産データ legacy data の潜在性価値が高まる一方でその製作者は高齢化している。

② GV は民族や地域によって異なり、途上国は世界人口の 90% を占めるが研究は未着手で、固有の疾患遺伝子が保存されている可能性があるが急速に希釈されつつある。

③ 昨今の技術革新の結果、遺伝子解析に要する時間とコストは大幅に低下したのでデータが激増して DB の混乱は加速されうる。

## 3 ■ 全体計画

まず 2 万個の GV と関連形質情報をすべて収集してカタログ化し、誰でも自動的に参加し閲覧で

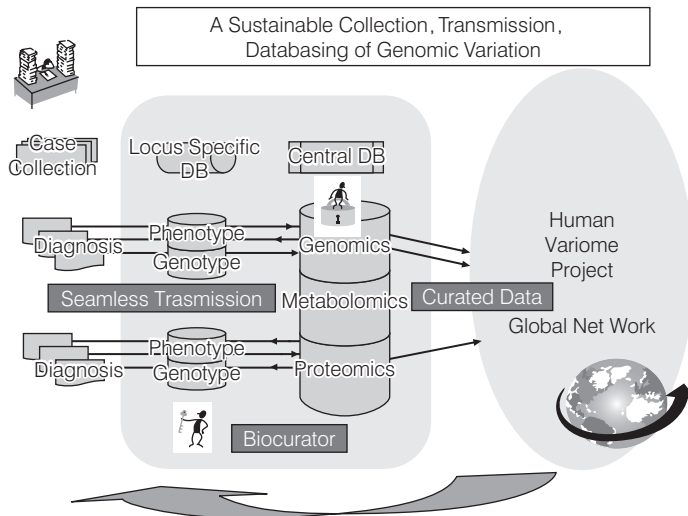


図 2. ヒトバリオーム計画におけるデータの流を筆者なりに図式化したもの

臨床現場のデータが LSDB から国別 Central DB に入りキュレータが審査して選択されてから世界センター DB で公開される過程を自動的にシームレスにおこなうことで倫理的风险を保護することを示す。

きるシステムとする。多国間協同計画に要する費用は総額 600 ミリオン米ドル（約 700 億円）と算出されている。最初 5 年間で中央拠点を開設し、次の 5 年間で科学的インフラと IT システムの建設をおこなう。これで既存の遺伝子変異情報に世界中からアクセスすることができるようになる。その結果、世界中で GV の発見と登録が促進される。

#### 4 ■ 方法

2006 年報告は以下の項目に関して検討することを指摘している。① 国際協力システム構築；世界センター確立，ネットワーク拡充，計画会議と地域会議の開催。② 倫理・法律・社会問題は一般原則に加え LSDB に特化したガイドラインを作成する<sup>8)</sup>。③ 遺伝要因が関与するすべての疾患に関して形質・遺伝子対応 LSDB の世界共通規格を合意する。④ LSDB の持続的管理と活用のため専属キュレータ<sup>9)</sup>がデータを鑑定し，更新し，ネットワーク化する責任体制を確立する。⑤ データ収集は急を要し過去のデータも尊重する。⑥ 発

展途上国のデータ収集は現地の技術支援（Official Development Assistance: ODA）でおこなう。

⑦ 臨床医必携のツールとなるシステム構築。ベッドサイドで担当医がゲノム・オーミックのデータに接しうるようにすればデータの収集が促進する（図 2）。⑧ 研究者のインセンティブを高めデータ収集が促進する（図 3）。⑨ 情報技術の開発はオープン方式を採用して世界中の研究者の共同作業を可能とする。⑩ 国別コンソーシアムは国情にあった ELSI（倫理的・法的・社会的問題 Ethical, Legal and Social Issues）を尊重する。⑪ パイロット研究は戦略の実行に不可欠ある。

#### 5 ■ 実績

第 2 回 HVP 計画会議は 2008 年 5 月バルセロナ，コスタ・ブラバで開催され研究計画のロードマップの多くの具体的なステップが作成された<sup>10)</sup>。① 世界センターは Cotton 教授が主催するメルボルン市 Genomic Disorders Research Centre<sup>11)</sup>に置く。② パイロット計画の InSiGHT

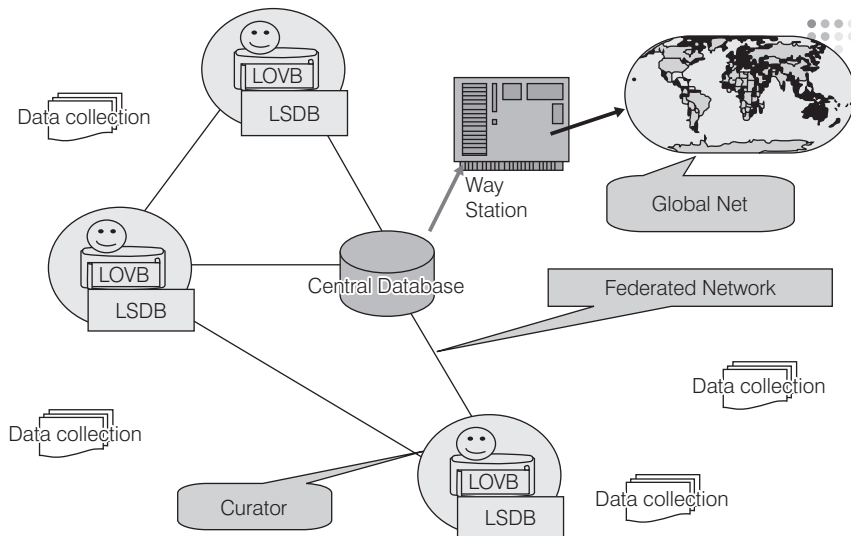


図 3. LSDB を単位とする HVP ネットワークのイメージ

研究者や検査者は膨大な遺伝子/疾患データを保有しているはずであるが実際はそれは厳重に隔離されているために活用されず埋蔵宝物となっている。それらは検索できず品質管理もされていないから database ではないが倫理要綱と専門の管理者 LSDB キュレータを配備すれば公開されて社旗旧友の資産に変身しうる。The Way Station は Human Genome Variation Society が運営する遺伝子変異登録サイトである。(http://www.centralmutations.org/)

DB は Leiden Open VariationDB (LOVD) ソフトで作成され European Bioinformatics Institute (EBI) と National Center for Bioinformatics (NCBI) で公開され一つの基盤上で専門のキュレータに鑑定された<sup>12)</sup>。③ 遺伝子記録用語は RefSeq<sup>※1</sup> と LRG Sequences (Locus Reference Genomic sequences)<sup>13)</sup> に統一され、データのシームレスな流れが可能となる<sup>14)15)</sup>。④ MMR (Mutations in specific DNA mismatch repair) variant DB<sup>16)</sup> と InSiGHT DB の統合に関する著作権の承認は合意される見通し。⑤ DB フィールドの選択：個人情報安全性を確保しつつ発端者と非発端者、家系間での GV の相違等が検討対象になる、形質フィールドは遺伝性大腸癌に関して提案され

た(図 4)、⑥ 遺伝子検査法：遺伝子の網羅的検査と選択的検査の比較をおこなう。⑦ 地域、民族の記録と倫理的取り扱いを検討する。⑧ 病原性の解明：DB の主要な目的はまず未知の GV を調査する国際委員会を任命し結果を“*Nature Genetics*”誌に発表する。つぎに病原性評価の総合的なアプローチのため部外者を含めた遺伝子病原性国際委員会を M Genuardi を長として結成する。委員会は IARC (International Arctic Research Center)<sup>17)</sup> の支援で 2009 年 2 月リヨンで会合して 6 月のデュッセルドルフ会議での発表の準備をした。⑨ 表現型 DB：I Bernstein の開発した Danish integrated database<sup>18)</sup> は形質データを国際医療用語集 SNOMED-CT (Systematized Nomen-

※1 Reference Sequence の略で、配列解析に“reference” (リファレンス) となるべき配列データベースのことである。NCBI のスタッフが、最も代表としてふさわしい (参照の基準となる) 遺伝子配列を GenBank などのデータベースから目で見えて選んで、RefSeq データベースを作成している。

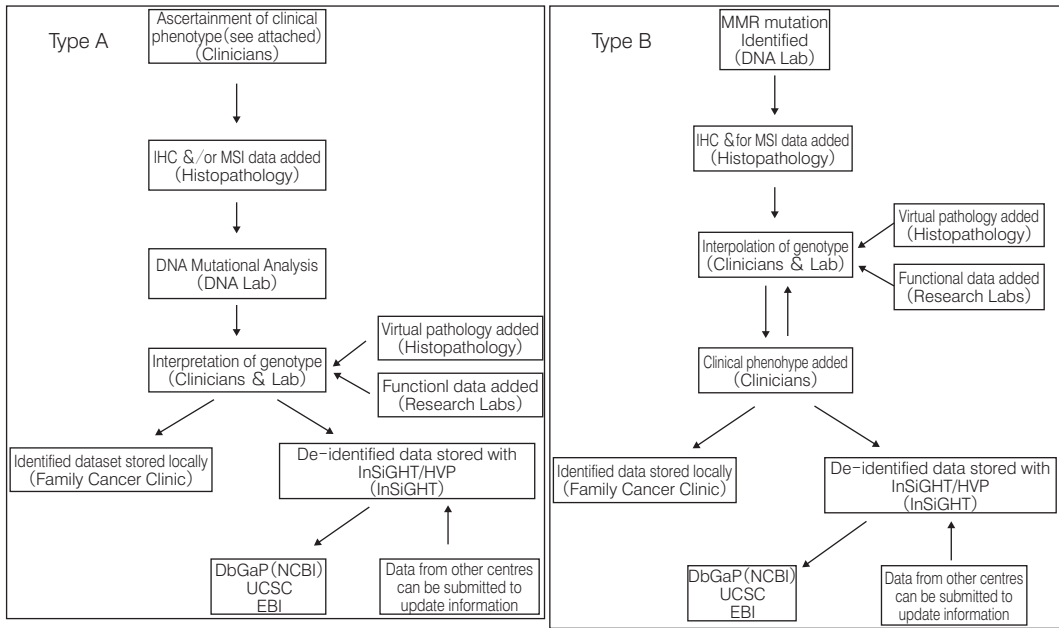


図 4. Locus specific DB への情報流路 2つの基本型 (Finlay Macrae)

InSiGHT/HVP パイロット研究の場合

A : 臨床症状を動機とする場合と, B : 遺伝子情報を動機とする場合

表 1. 遺伝性大腸癌 HNPCC の LSDB 入力票フィールドの提案

Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.		
Familial risk : Amsterdam I Family Y/N		
Amsterdam II Family Y/N		
Bethesda criteria met for this patient Y/N		
Probability of genetic predisposition of a known gene if calculated in this individual :		
eg Dunlop	%	
Wijnen algorithm	%	
Other, specify	%	
Clinical parameters determining risk :		
This patient :		
Affected with Colorectal Cancer?	Y/N/?	Age first diagnosed?...
Affected with Colorectal adenoma (s)	Y/N/?	Age first diagnosed?...
Affected with other HNPCC cancer	Y/N/?	Age first diagnosed?...
Affected with other cancer	Y/N/?	Age first diagnosed?...
Specify type of non Colorectal Cancers:.....		
Diagnoses verified Pathology Cancer Register Death Certificate		
1 <sup>st</sup> deg rels : No affected with Colorectal Cancer?		Earliest age diagnosed?...
No affected with Colorectal adenoma (s)		Earliest age diagnosed?...
No affected with other HNPCC cancer		Earliest age diagnosed?...
No affected with other cancer ...		Earliest age diagnosed?...
Diagnoses verified : Pathology Cancer Register Death Certificate		
Family History		
Partially Completely		
Other rels : No affected with Colorectal Cancer? Earliest age diagnosed?...		
No affected with Colorectal adenoma (s) ... Earliest age diagnosed?...		
No affected with other HNPCC cancer ... Earliest age diagnosed?...		
No affected with other cancer ... Earliest age diagnosed?...		
Diagnoses verified Pathology Cancer Register Death Certificate		
Family History		
Partially Completely		
Tumor testing :		
MSI status :		
This patient :		
Unaffected Y/N ; BRAF V600E : Pos/Neg/not tested		
Affected : MSI-H Y/N ; MSI-L Y/N ; MSS Y/N ; MSI not known		
Other relatives : MSI-H Y/N ; MSI-L Y/N ; MSS Y/N ; MSI not known		
IHC (MMR) :		
This patient : MLH 1 loss : Y/N ; MSH2 loss Y/N ; MSH6 loss Y/N ; PMS2 loss Y/N		
Other rels : : MLH 1 loss : Y/N ; MSH2 loss Y/N ; MSH6 loss Y/N ; PMS2 loss Y/N		

**表 2. 遺伝性大腸癌 家族性大腸ポリポーシスの LSDB 入力票のフィールド (Finlay Macrae)**

---

Multiple Polyposis :

---

Clinical parameters determining risk  
 This patient : Best estimate of number of colorectal adenomas : .....  
 At age?.....years  
 Affected with Cancer?                      Y/N/?  
 Duodenal adenomas?                      Y/N/?  
 CHRPEs?                                      Y/N/?  
 Other syndromic features:.....

Relatives :

Parent affected with FAP	Y/N/?	Classic? Attenuated?
Sibling (s) affected with FAP	Y/N/?	Classic? Attenuated?
Other relatives with FAP	Y/N	Classic? Attenuated?

---

Laboratory Data :

Mutational analysis or Predictive testing :

Gene (s) tested :

Methods used :

Exons tested (by exon if necessary) :

Mutation description :

Type : Nonsense, frameshift, missense

Interpretation of pathogenicity :

Basis : Protein Truncating Y/N

InSIGHT database or MMR database (Newfoundland)

Published literature :

Functional studies : specify or reference :

In silico analysis of protein function/evolutionary conservation

In silico analysis of splicing

Linkage support : specify or reference :

Comparison with controls :

Conserved region :

RNA studies (patient samples or in vitro)

Reported with co-existing with pathogenic mutation in literature : reference

Methylation data :

BRAF testing :

Possible germline epimutation :

---

Virtual Pathology Database of Tumours (to be developed by Dr Hans Morreau, Leiden)

Gene :

Variant :

Type of Neoplasm :

Descriptive characteristics :

Virtual repository information :

---

Functional Studies Database :

Gene :

Variant description :

Functional studies : Lack of expression in tumours by IHC :

MMR proficiency in vitro

Dimer formation with partner (s) in vitro

Transfection studies

---



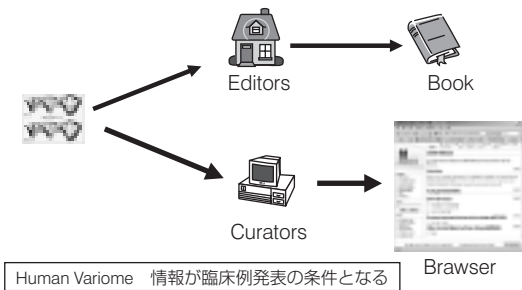


図 5. *Nature Genetic* が提案するデータ収集のモチベーション開発の提案

疾患遺伝子変異記載論文は雑誌投稿の代わりに HVP センターのデータベースに採用されては研究業績と見なして引用の対象になる。

clature of Medicine–Clinical Terms)<sup>19)</sup> と ICD9 coding で添付できる。また家系図を記録できるように EBI Gen2Phen 計画と協力している。⑩ 中央 DB: LOVD プラットフォームを共有する EBI とデータ蓄積と移動プロトコルを自動化し、ミラーサイトは NCBI に置く。⑪ インセンティブ; 研究者の新発見 GV の登録公開が業績と見なされる制度 Micoattribution<sup>20)</sup> を普及させる (図 5), ⑫ 第 3 回 HVP 計画会議は 2010 年 5 月 10~14 日パリ UNESCO で実行と統合 Implementation and Integration<sup>21)</sup> をテーマとして開催される。

## おわりに

HVP は遺伝性大腸癌を対象としたパイロット研究によって明らかに具体的な進展を開始した。筆者は遺伝性腫瘍研究を起点として予知予防医療を構想してきたのでその意義の大きさを実感し、わが国で本計画に関心が高まることを期待している。研究者のインセンティブは microattribution 方式で進展するであろう。一方、被験者のモチベーションを高めるためには予防対策の推進に力を入れることがさらに重要である。欧州研究グループはアスピリンが Lynch 症候群の大腸癌予防に有効であることをパリ会議で発表する予定である。最近マウスの家族性大腸ポリポシス (familial adenomatous polyposis: FAP) でその腫

瘍予防効果が実証された grape seed extract<sup>22)</sup> を用いた臨床研究が有望である。

長期的な視点に立つと HVP は単一遺伝子性疾患から生活習慣病へと拡大するから Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821–1902) の 20 世紀パラダイム細胞病理学に匹敵する「ゲノム病理学」ともいべき 21 世紀型パラダイムと見なされるであろう。そして、現在細胞病理学が医学教育の基本であるように HVP は基盤カリキュラムに組み入れられ臨床家や医療従事者の日常作業の基本的マナーとして定着し、高度に専門化された技能集団である LSB D キュレータとの共同で持続性ある新しい医療体制の骨格となりうらと思う。このグローバルの趨勢から脱落することないように若い消化器病研究者の喚起を期待しつつ 5 月の会議に出席する準備をしている。

## 文 献

- 1) Cotton RG: 2006 Human Variome Project, Appelbe W *et al*: Recommendations of the 2006 Human Variome Project meeting. *Nat Genet* **39**: 433–436, 2007
- 2) Cotton RG, Al Aqeel AI, Al-Mulla F *et al*: Capturing all disease-causing mutations for clinical and research use: toward an effortless system for the Human Variome Project. *Gene Med* **11**: 843–849, 2009
- 3) Wikipedia ([http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_Variome\\_Project](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_Variome_Project))
- 4) International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumor InSiGHT (<http://www.insight-group.org/>)
- 5) 宇都宮譲二, 田村和朗, 新井正美: わが国の癌遺伝子診療インフラ整備について; NCI Cancer Family Registry に学ぶ. *医療* **57**: 367–375, 2003  
宇都宮譲二, 新井正美, 武藤徹一郎ほか: 家族性腫瘍とゲノム医療; 現況と問題点. *血液・腫瘍科* **48**: 131–146, 2004  
Utsunomiya J, Iwama T, Miyaki M *et al*: A historical perspective on familial cancer: results and vision of the Polyposis Center Project. *Int J Clin Oncol* **9**: 215–231, 2004

- 6) OMIM®-Online Mendelian Inheritance in Man® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)
- 7) Cotton RG, Auerbach AD, Beckmann JS *et al* : Recommendations for locus-specific databases and their curation. *Hum Mutat* **29** : 2-5, 2008
- 8) Cotton RG, Sallée C, Knoppers BM *et al* : Locus-specific databases : from ethical principles to practice. *Hum Mutat* **26** : 489-493, 2005
- 9) International Society of Biocurator (<http://www.biocurator.org/what.shtml>)
- 10) Kaput J, Cotton RG, Hardman L *et al* : Planning the human variome project : The Spain report 2009. *Hum Mutat* **30** : 496-510, 2009
- 11) Head : Genomic Disorders Research Centre, Convenor : Human Variome Project, Postal address : Level 2 Alan Gilbert Building, 161 Barry Street, Carlton South, VIC 3053, Australia. Tel : +61-3-8344-1893, Fax : +61-3-9347-6842, GDRC (<http://www.genomic.unimelb.edu.au/>), HGVS (<http://www.hgvs.org/>), Human Variome Project (<http://www.humanvariomeproject.org/>)
- 12) International Society for Hereditary Gastrointestinal Tumor InSiGHT (<http://www.insight-group.org/>)
- 13) Dagleish R, Flicek P, Cunningham F *et al* : Locus Reference Genomic sequences : an improved basis for describing human DNA variants. *Genome Med*, 2010 (*in press*)
- 14) den Dunnen JT, Sijmons RH, Andersen PS *et al* : Sharing data between LSDBs and central repositories. *Hum Mutat* **30** : 493-495, 2009
- 15) den Dunnen JT : Nomenclature for the description of sequence variations on going (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)
- 16) MMRvariant database Memorial University of Newfoundland (<http://www.med.mun.ca/MMRvariants/>)
- 17) International Arctic Research Center (<http://www.iarc.uaf.edu/>)
- 18) Nugent Z, Blanchard JF, Bernstein CN : A Population-Based Study of Health-Care Resource Use Among Infliximab Users. *Am J Gastroenterol*, 2010 (*in press*)
- 19) 柏木公一 : 国際医療用語集 SNOMED-CT の成立と概要, 日本への影響. *情報管理* **51** : 243-250, 2008
- 20) Human Variome Microattribution. *Nat Genet* **40** : 1, 2008
- 21) 3rd Human Variome Project Meeting Implementation and Integration (<http://www.humanvariomeproject.org/>)
- 22) Velmurugan B, Singh RP, Kaul N *et al* : Dietary feeding of grape seed extract prevents intestinal tumorigenesis in APC<sup>min/+</sup> mice. *Neoplasia* **12** : 95-102, 2010