

令和元年6月5日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00385

研究課題名(和文) アルツハイマー病の疾患アトラクター・遺伝子調節ネットワーク解析による生命情報解析

研究課題名(英文) Bioinformatics analysis of disease attractors and gene regulatory networks of Alzheimer's disease

研究代表者

荻島 創一 (Ogishima, Soichi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：40447496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病の疾患状態のアトラクターの推定およびその遷移解析、疾患アトラクターを形成する遺伝子調節ネットワークの解析に取り組んだ。遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因の複雑な相互作用(G×E)の推定手法を開発し、アルツハイマー病の疾患サンプルの遺伝子発現データについて、その状態空間における細胞集団の遺伝子発現ポテンシャルの推定、疾患アトラクターの推定、疾患アトラクターを形成する遺伝子調節ネットワークの解析を行った。そして、遺伝要因・環境要因の状態空間と遺伝子発現状態空間の関連解析のうえアトラクターの遷移解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は遺伝要因、環境要因が複雑に相互作用して発症する多因子疾患の機序の解明に向けて、アルツハイマー病において遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因の複雑な相互作用(G×E)の推定手法の開発を行い、遺伝子発現の状態空間における細胞集団の遺伝子発現ポテンシャルの推定、疾患アトラクターの推定、疾患アトラクターを形成する遺伝子調節ネットワークの解析を行った。遺伝要因、環境要因が複雑に相互作用して発症する多因子疾患の機序を解明することに寄与する、新たな情報学的手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We inferred attractors of disease state of Alzheimer's disease (AD), conducted trajectory analysis of those attractors, and analyzed gene regulatory network forming those attractors. We then developed the algorithm to detect complex gene-environment (G×E) interactions causing AD. Using gene expression data of AD samples, we inferred probabilistic potentials of AD samples in the state space of AD gene expression data. We also inferred the corresponding gene regulatory network to AD attractors on probabilistic potentials.

研究分野：生体生命情報学

キーワード：生命情報 疾患アトラクター アルツハイマー病 遺伝子調節ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム計画が完了し、シーケンス技術の飛躍的な向上により、ありふれた疾患である癌やアルツハイマー病について、個人の体質(ゲノム)や生活習慣、環境暴露にあわせた予防と医療、いわゆる精密医療(precision medicine)の実現が求められている。ありふれた疾患は、体質のみならず、生活習慣、環境暴露によって発症するため、遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因の複雑な相互作用による疾患の発症・進行の過程を解明する必要がある。

研究代表者はこれまでに、癌アトラクターの同定と遷移解析として、癌の転移に係る上皮間葉転換について行い、J Mol Cell Biol 誌に発表した。癌の機序の解明には、転写因子やシグナル伝達因子等の個別の因子の理解のみならず、発生のシステムの乗っ取りというシステムの異常としての理解のために、その過程を細胞の安定状態(アトラクター)の遷移としてシステム論的な生命情報解析により解明する必要がある。すなわち、癌の機序を、正常な細胞集団のアトラクターから逸脱しての異常なそれへの遷移と考え、遺伝子調節ネットワークがその細胞集団の遺伝子発現の安定状態を規定すると捉えることができる。

この考え方は、古くは Waddington が、発生・分化過程のメタファーとして、発生・分化がエピジェネティックな修飾によって規定されたポテンシャルの谷に沿って進むという概念を提唱した(エピジェネティック・ランドスケープ)。また、Kauffman は細胞の種類を遺伝子調節ネットワークが決定する遺伝子発現のアトラクターとして捉える概念を提唱したものである。

この考え方は、癌にとどまらず、アルツハイマー病などのありふれた疾患に適用されるものである。すなわち、疾患の発症・進行を、細胞集団のシステムのある正常な安定状態から次の異常な安定状態であるところの疾患の状態への遷移とする考え方である。そして、その細胞集団の状態は、遺伝要因、環境要因、そして遺伝要因と環境要因の相互作用、遺伝要因の調節ネットワークの多体系の場が規定するという考え方である。

申請者は、これまでに発生・分化の時系列遺伝子発現の安定状態(アトラクター)の同定と遷移解析を、iPS 細胞の分化について遺伝子発現ポテンシャル上での遷移解析を行い、細胞集団の状態遷移をアトラクターとして捉えることに取り組んできた。FANTOM 5 プロジェクトとの共同研究において、ある細胞集団があるアトラクターから分化後のアトラクターへ遷移する際の転写調節ネットワークの解析を行うなど精力的に取り組んできた。

## 2. 研究の目的

アルツハイマー病の疾患状態のアトラクターの推定およびその遷移解析、疾患アトラクターを形成する遺伝子調節ネットワークの解析に取り組む。遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因の複雑な相互作用( $G \times E$ )の推定、遺伝要因・環境要因の状態空間における疾患発症・進行に係る関連解析の有意確率に基づくポテンシャルの推定、遺伝子発現の状態空間における細胞集団の遺伝子発現ポテンシャルの推定、疾患アトラクターの推定、疾患アトラクターを形成する遺伝子調節ネットワークの解析を行う。そして、遺伝要因・環境要因の状態空間と遺伝子発現状態空間の関連解析のうえアトラクターの遷移解析を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因の複雑な相互作用( $G \times E$ )の推定

アルツハイマー病について、遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因について分割表を作成し、Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定により疾患の発症との関連解析を実施し、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用( $G \times E$ )の推定を行う。関連解析により得られた P 値について、ヒートマップを描画し、クラスタ解析のうえで、遺伝要因と環境要因の相互作用( $G \times E$ )の解析を行う。

### (2) 遺伝要因・環境要因の状態空間における疾患発症・進行に係る関連解析の有意確率に基づくポテンシャルの推定

得られた遺伝要因と環境要因の相互作用( $G \times E$ )について、高次元変数選択法により疾患の発症・進行に係る相互作用を構成する遺伝要因および環境要因を得る。これにより遺伝要因および環境要因をあわせた要因の次元を圧縮することができる。これらの遺伝要因  $g_1, g_2, \dots, g_l$  および環境要因  $e_1, e_2, \dots, e_m$  は疾患の発症に関連する要因と考えられる。これらの遺伝要因・環境要因の状態空間  $s=(g_1, g_2, \dots, g_l; e_1, e_2, \dots, e_m)$  について主成分分析等を実施したうえで、その状態に対応する疾患の発症・進行との関連解析を実施する。得られた疾患の発症・進行に係る有意確率によりポテンシャルの推定を行う。

### (3) 遺伝子発現の状態空間における細胞集団の遺伝子発現ポテンシャルの推定

アルツハイマー病について、正常または疾患の発症・進行にともなう細胞集団の遺伝子発現データを用いて、遺伝子発現ポテンシャルの推定を行う。

正常または疾患の発症・進行の段階の間で有意な発現変動遺伝子を同定する。これにより遺伝子発現要因の次元を圧縮することができる。これらの遺伝子発現要因  $ge_1, ge_2, \dots, ge_n$  は疾患の発症に関連する要因と考えられる。得られた遺伝子発現要因の状態空間  $t=(ge_1, ge_2, \dots, ge_n)$  について、主成分分析等を実施したうえで、その状態に対応する遺伝子発現ポテンシャル

の推定を行う。

#### (4) 疾患状態を規定する遺伝子調節ネットワークの推定

得られた遺伝子発現状態空間における疾患アトラクターについて、その疾患アトラクターを規定する遺伝子調節ネットワークを推定する。遺伝子調節ネットワークを推定し、そのなかで転写因子について、レギュロンに有意な発現変動遺伝子を有意に多くもつ因子をマスター因子として抽出する。マスター因子とそのレギュロンによる転写調節関係を抽出し、疾患アトラクターを規定する遺伝子調節ネットワークとして推定する。

#### 4. 研究成果

アルツハイマー病における遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用( $G \times E$ )の推定、また、遺伝要因・環境要因の状態空間における疾患発症・進行に係る関連解析の有意確率に基づくポテンシャルの推定について解析プログラムの開発や方法論の検討を行った。

アルツハイマー病について、遺伝要因、生活習慣や環境暴露等の環境要因について分割表を作成し、Cochran-Mantel-Haenszel カイニ乗検定により疾患の発症との関連解析を実施し、遺伝要因と環境要因の複雑な相互作用( $G \times E$ )の推定を行うための解析プログラムを開発した。関連解析により得られたP値について、ヒートマップを描画し、クラスタ解析の上で、遺伝要因と環境要因の相互作用( $G \times E$ )の解析を行うための解析プログラムを開発した。

得られた遺伝要因と環境要因の相互作用( $G \times E$ )について、高次元変数選択法により疾患の発症・進行に係る相互作用を構成する遺伝要因及び環境要因を得る方法論の検討を行った。これにより遺伝要因および環境要因をあわせた要因の次元を圧縮することができる。これらの遺伝要因  $g_1, g_2, \dots, g_l$  および環境要因  $e_1, e_2, \dots, e_m$  は疾患の発症に関連する要因と考えられる。これらの遺伝要因・環境要因の状態空間  $s=(g_1, g_2, \dots, g_l; e_1, e_2, \dots, e_m)$  について主成分分析法を実施したうえで、その状態に対応する疾患の発症・進行との関連解析の方法論の検討を行った。得られた疾患の発症・進行に係る有意確率によりポテンシャルの推定を行うための計算式を開発した。

開発した解析プログラムを用いて、アルツハイマー病について、正常または疾患の発症・進行にともなう細胞集団の遺伝子発現データを用いて、遺伝子発現ポテンシャルの推定を行った。遺伝子発現データについて、正規化等の前処理を実施したうえで、アルツハイマー病について、正常または疾患の発症・進行にともない発現変動する遺伝子を抽出した。これにより遺伝子発現要因の次元を圧縮した。これらの遺伝子発現要因は疾患の発症に関連する要因と考えられる。得られた遺伝子発現要因の状態空間について、主成分分析等を実施したうえで、その状態に対応する遺伝子発現ポテンシャルの推定を行った。

得られた遺伝子発現ポテンシャルの疾患アトラクターについて、その疾患アトラクターを規定する遺伝子調節ネットワークを推定した。遺伝子調節ネットワークを推定し、そのなかで転写因子について、レギュロンに有意な発現変動遺伝子を有意に多くもつ因子をマスター因子として抽出した。マスター因子とそのレギュロンによる転写調節関係を抽出し、疾患アトラクターを規定する遺伝子調節ネットワークとして推定した。疾患アトラクターを規定する遺伝子調節ネットワークを可視化し、疾患アトラクターの形成要因を探索した。遺伝要因・環境要因の状態空間と遺伝子発現の状態空間の関連解析のうえの遷移解析に取り組んだ。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

Tanikawa C, ..., Ogishima S, ..., Matsuda K. Novel Risk Loci Identified in a Genome-Wide Association Study of Urolithiasis in a Japanese Population. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 査読有り, 30(5), 2019年, 855-864, doi: 10.1681/ASN.2018090942

Yamaguchi-Kabata Y, ... Kure S; Tohoku Medical Megabank Project Study Group(Ogishima S.). Estimating carrier frequencies of newborn screening disorders using a whole-genome reference panel of 3552 Japanese individuals. Human Genetics. 査読有り, 2019年, doi: 10.1007/s00439-019-01998-7

Yasuda J, Kinoshita K, Katsuoka F, Danjoh I, Sakurai-Yageta M, Motoike IN, ...Ogishima S, ...Yamamoto M. Genome analyses for the Tohoku Medical Megabank Project towards establishment of personalized healthcare. Journal of biochemistry. 査読有り, 165(2), 2019年, 139-158, doi: 10.1093/jb/mvy096

Sugawara J, ... Ogishima S, ... Nagasaki M Maternity Log study: a longitudinal lifelog

monitoring and multiomics analysis for the early prediction of complicated pregnancy. *BMJ open*. 査読有り, 9(2), 2019年, e025939, doi: 10.1136/bmjopen-2018-025939

Larsson SC, ...; MEGASTROKE Consortium (Ogishima S). Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke: Mendelian randomization study. *Neurology*. 査読有り, 2019年, 26;92(9):e944-e950, doi: 10.1212/WNL.0000000000007001

Shido K, ..., Ogishima S, ... Aiba S. Susceptibility Loci for Tanning Ability in the Japanese Population Identified by a Genome-Wide Association Study from the Tohoku Medical Megabank Project Cohort Study. *The Journal of investigative dermatology*. 査読有り, 2019年, pii: S0022-202X(19)30035-1, doi :10.1016/j.jid.2019.01.015

Kogetsu A, Ogishima S, Kato K. Authentication of Patients and Participants in Health Information Exchange and Consent for Medical Research. *Frontiers in genetics*. 査読有り, 9, 2018年, 167, doi: 10.3389/fgene.2018.00167

Koshiha S,...Ogishima S, ...Yamamoto M. Omics research project on prospective cohort studies from the Tohoku Medical Megabank Project. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*. 査読有り, 23(6), 2018年, 406-417, doi: 10.1111/gtc.12588

Malik R,... Ogishima S, ...MEGASTROKE Consortium:. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nature genetics*. 査読有り, 50(4), 2018年, 524-537, doi: 10.1038/s41588-018-0058-3

Yamaguchi-Kabata Y,...Ogishima S, ...Yamamoto M. Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *JOURNAL OF HUMAN GENETICS*. 査読有り, 63(2), 2018年, 213-230, doi: 10.1038/s10038-017-0347-1

Noguchi S, Arakawa T, Fukuda S, Furuno M, Hasegawa A, Hori F, ...Ogishima S, ...Hayashizaki Y. FANTOM5 CAGE profiles of human and mouse samples. *Scientific data*. 査読有り, 4, 2017年, 170112, doi: 10.1038/sdata.2017.112

Takai-Igarashi T, ..., Ogishima S,...Yamamoto M. Security controls in an integrated Biobank to protect privacy in data sharing. *BMC medical informatics and decision making*. 査読有り, 17(1), 2017年, 100, doi:10.1186/s12911-017-0494-5

Low SK,...Ogishima S, ...Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nature genetics*. 査読有り, 49(6), 2017年, 953-958, doi: 10.1038/ng.3842

Köhler S, ...Ogishima S, ...Robinson PN. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic acids research*. 査読有り, 45(D1), 2017年, D865-D876, doi: 10.1093/nar/gkw1039

Mizuno S, Ogishima S, Nishigori H, Jamieson DG, Verspoor K, Tanaka H, ...Nakaya J. The Pre-Eclampsia Ontology: A Disease Ontology Representing the Domain Knowledge Specific to Pre-Eclampsia. *PLoS one*. 査読有り, 11(10), 2016年, e0162828, doi: 10.1371/journal.pone.0162828

Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, Arai T, Kawaguchi Y, Osumi N, ...Ogishima S, ...Yamamoto M. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission. *Journal of epidemiology*. 査読有り, 26(9), 2016年, 493-511, doi:10.2188/jea.JE20150268

Koshiha S,...Ogishima S, ...Yamamoto M. The structural origin of metabolic

quantitative diversity. Scientific reports. 査読有り,6, 2016年,31463

doi: 10.1038/srep31463

〔学会発表〕(計 36 件)

Soichi Ogishima, Development of biobank network in Japan. AMED-GA4GH GEM Japan Workshop 2019 Sendai Symposium. 2019年

荻島創一, Integrated database "db TMM" for genomic prospective cohort study in Tohoku Medical Megabank Toward personalized healthcare. 生物試料の保管と活用に関するワークショップ, 2019年

荻島創一, データ管理と共有・クラウドの利活用. 第2回バイオメディカルデータサイエンティスト養成集中講座, 2019年

Mizuki Morita, ...Soichi Ogishima, Standardization of minimum common data set of biospecimen and data across biobanks in Japan. Isber 2nd Biospecimen Symposium, 2019年

Soichi Ogishima, Enabling genomic & phenotypic data sharing for the benefit of human health. BioHackathon 2018, 2018年

荻島創一, シンポジウム:データベースはこれからの医療をこう変えてゆくか「データシェアリングの国外の動向と東北メディカル・メガバンク統合データベース dbTMM の取り組み」. 日本人類遺伝学会第63回大会, 2018年

荻島創一, バイオバンクの利活用促進と倫理的・法的・社会的課題(ELSI)「ゲノム医療実現推進のためのバイオバンク利活用促進に向けたバイオバンク・ネットワーク構築と運用支援に関する研究開発」. 情報計算化学生物学会2018年大会, 2018年

荻島創一, 第2回オミックスを原理的なところから考える-「生命」と多様性を共存させる原理は?- . 情報計算化学生物学会2018年大会, 2018年

荻島創一, バイオバンクのネットワーク化で何が変わるのか?「バイオバンクのネットワーク化と横断検索」. 第4回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム, 2018年

Nishimura Y, ...Ogishima S, Conduct the QOL survey using J-RARE - NANBYO Patients ' Data Platform led by patients. ECRD 2018, 2018年

荻島創一, バイオバンク横断検索のプロトタイプ開発 -バイオバンクの保管試料・情報の「見える化」とワンストップでの横断検索. 第3回バイオバンク連絡会, 2018年

荻島創一, 東北メディカル・メガバンク計画の進捗と統合データベース dbTMM の構築 - 診療情報に基づくフェノタイピングによる追跡調査へ向けて-. 第80回徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター講演会, 2017年

荻島創一, 前向きゲノムコホート研究へのNGSの貢献. Kobe NGS Day, 2017年

Ogishima S, ..., Tanaka H, ToMMo dbTMM project, Integrated database "dbTMM" for genomic prospective cohort study in Tohoku Medical Megabank for promotion of development of genomic medicine. 第6回生命医薬情報学連合大会, 2017年

Morita M,... Ogishima S, Minimum common data set in cross-biobank search across biobanks in Japan. Global Biobank Week 2017, 2017年

荻島創一, Network-based inference of signature genes of Alzheimer's disease progression. AROB Workshop on Artificial Life and Robotics in Busan, 2017年

荻島創一, 診療情報の利活用によるフェノタイピングと Human Phenotype Ontology(HPO). 第10回 Pharma AI Forum (PHAIFO), 2017年

荻島創一, ビッグデータ・AI・ゲノム・創薬 セッション - AI や各種統計解析手法を用いたビッグデータ解析によるゲノム創薬の最前線. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2017 年

荻島創一, NGS と NGS 現場の会. NGS 現場の会 第五回研究会, 2017 年

Nagaie S, Ogishima S, Tanaka H, Biocomplexity in biomolecular network - Gene environment interactions and network perspectives. ASHG 2017, 2017 年

⑳ Soichi Ogishima, Integrated Database and Knowledge Base for Genomic Prospective Cohort Study. PSB 2017, 2017 年

㉑ 荻島創一, J-RARE - 希少・難治性疾患患者の QOL 向上と研究開発支援のための患者情報プラットフォーム. 第 28 回日本生命倫理学会年次大会, 2016 年

㉒ 荻島創一, 東北メディカル・メガバンク計画の進捗状況およびバイオリソースと医療情報の連携. 第 36 回医療情報学連合大会, 2016 年

㉓ Soichi Ogishima, Phenotyping and Localization of the Human Phenotype Ontology. 4th International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, 2016 年

㉔ Soichi Ogishima, Regulation in Japan and Security in Tohoku Medical Megabank Project. The 4th Plenary meeting of the GA4GH, 2016 年

㉕ 荻島創一, ゲノム医療の実現に向けたバイオインフォマティックスのロードマップ. 第 5 回生命医薬情報学連合大会, 2016 年

㉖ 荻島創一, あなたのゲノム、あなたの医療. 第 5 回生命医薬情報学連合大会, 2016 年

㉗ 荻島創一, 疾患研究における臨床情報や患者情報の利活用. 厚生労働省 ヒト幹細胞情報化推進事業 第 33 回 SKIP セミナー, 2016 年

㉘ 荻島創一, 未来型の個別化予防の実現に向けて - 統合・知識データベースの構築 -. 関西経済連合会 ビッグデータ活用促進に向けた講演会, 2016 年  
〔図書〕(計 4 件)

荻島 創一, 癌と化学療法社「癌と化学療法」第 45 巻第 4 号 ゲノム医療とゲノム創薬におけるビッグデータの活用「ヒトゲノム情報と創薬」, 2018 年, 597-600

永家 聖, 荻島 創一, 羊土社「実験医学増刊」第 35 巻 第 17 号 ゲノム医療研究への病院連携による診療情報の利活用, 2017 年, 184(2998) - 192(3006)

荻島 創一, 羊土社「実験医学増刊」第 35 巻 第 17 号 バイオバンク連携と統合データベース - 東北メディカル・メガバンク計画の取り組みを中心に, 2017 年, 98(2012) - 109(2923)

山本 雅之, 荻島 創一, 羊土社 実験医学増刊 Vol.35 No.17 ヒト疾患のデータベースとバイオバンク～情報をどう使い、どう活かすか?ゲノム医療をどう実現するか?, 2017 年, 229  
〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。