

平成 21 年 4 月 7 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007 -2008

課題番号：19590332

研究課題名（和文） パーミュテーションテストのゲノムワイド疾患関連解析への実用的適用手法に関する研究

研究課題名（英文） Practical application of permutation test to genomewide association study

研究代表者

氏名（アルファベット）山田 亮（Ryo Yamada）

所属機関・所属部局名・職名 東京大学・医科学研究所・准教授

研究成果の概要：

ゲノムワイド疾患関連解析における統計検定上の実用的問題のひとつである多重検定問題を対象に、それをパーミュテーションテストを用いて補正するアプリケーションを実装し、公開した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
20 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：遺伝学・統計数学・ゲノム

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノムプロジェクトに始まる、ヒトゲノム大規模プロジェクトの進行により、ゲノム多様性と疾患等の重要形質との関連を大規模に調べることが可能となった今、それを実現するための、統計解析基盤の整備は急務であった。

## 2. 研究の目的

ゲノムワイド関連解析における多重検定は大きな問題のひとつである。概念が単純で、解析条件による個別化の必要性が低く、普遍的に適用する可能性が高いパーミュテーションテストに基づく棄却水準決定法を、今後のホールゲノム関連解析の進展に拡張する

ことを前提とした、パーミュテーションテストアプリケーション作成を目指す。

## 3. 研究の方法

シミュレーションデータを作成し、それを持用いて、ゲノムワイド関連解析における多重検定問題の特質を明らかにし、それを克服するための、アプリケーションを小規模に開発し、しかる後に、それを大規模かつ汎用性のある形式に修正し、実用的なアプリケーションとし公開する。

## 4. 研究成果

通算 2 年間により、ゲノムワイド関連解析データを取り扱うための計算機環境を整備し、小規模データにおけるアプリケーションを

開発公開し、引き続き、それを大規模化して公開した。また、同ツールを、実際のゲノム疫学研究グループに提供し、疫学研究に貢献した。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11件)

1. Yamamoto, K. & Yamada, R. Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 357, 1250-1251 (2007).

2. Yamada, R. & Yamamoto, K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis--ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3, 644-50 (2007).

22-9 (2007).

3. Suzuki, A., Yamada, R. & Yamamoto, K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108, 323-39 (2007).

4. Ryo Yamada, F.Matsuda. A novel method to express SNP-based genetic heterogeneity,  $\Psi$ , and its use to measure linkage disequilibrium for multiple SNPs, Dg, and to estimate absolute maximum of haplotype frequency. *Genetic Epidemiology* 31, 709-726 (2007).

5 . Gotoh N, Yamada R, Matsuda F, Yoshimura N, Iida T. 2008. Manganese Superoxide Dismutase Gene (SOD2) Polymorphism and Exudative Age-related Macular Degeneration in the Japanese Population. *Am J Ophthalmol* 146(1):146.

6 . Nakayama-Hamada M, Suzuki A, Furukawa H, Yamada R, Yamamoto K. 2008. Citrullinated fibrinogen inhibits thrombin-catalyzed fibrin polymerization.

*J Biochem* 144(3):393-8.

7 . Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. 2008. SLC22A4 Polymorphism and Rheumatoid Arthritis Susceptibility: A Replication Study in a Japanese Population and a Metaanalysis. *J Rheumatol* 35(9):1273-8.

8 .Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. 2008. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese patients. *Ann Rheum Dis.*

9 .Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y and others. 2008. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* 40(10):1224-9.

10 . Yamada R. 2008. Primer: SNP-associated studies and what they can teach us. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4(4):210-7.

11 . Yamada R, Okada Y. 2008. An optimal dose-effect mode trend test for SNP genotype tables. *Genet Epidemiol.*

[学会発表](計 4件)

1. Ryo Yamada SNP-pair Tetrahedron: Geometric Presentation of Haplotype Space of Pairwise SNPs

*International Genetic Epidemiology Meeting (2007) York, Great Britain*

2. 岡田随象・山本一彦・山田亮 集団構造化補正、Genomic Control 法のフィッシャー正確確率検定への応用 日本人類遺伝学会(2007) 東京

3. 廣澤 桂 山田 亮 松田文彦 一塩基多型(SNP)を用いた有意検定における、観測ジェノタイプ情報の組み込みに関する検討  
日本人類遺伝学会(2007) 東京

4. Yamada R., Hirosawa K. and Okada Y.  
An Optimal Dose-effect Mode Trend Test for SNP Genotype Tables. Human Genome Variation Meeting 2008 (HGV2008)  
Toronto, Canada

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

山田 亮 (Ryo Yamada)  
東京大学・医科学研究所・准教授  
50301106

##### (2)研究分担者

なし

##### (3)連携研究者

なし