

研究種目：若手研究 (B)  
研究期間：2007～2008  
課題番号：19790247  
研究課題名 (和文) 遺伝子間相互作用の新定義に基づく複雑な疾患の遺伝子のパラメトリック検出法の開発  
研究課題名 (英文) Developing a parametric method to detect complex disease genes via a novel definition of interaction among genes.  
研究代表者  
間野 修平 (MANO SHUHEI)  
名古屋市立大学・大学院システム自然科学研究科・准教授  
研究者番号：20372948

研究成果の概要：浸透率行列のみで決まる遺伝子間相互作用のパラメタを定義した。既存の連鎖解析の枠組みである分離比分析の検出力は低く、家系の収集の困難を考慮すると、分離比分析は実用的でないことが分かった。そこで、ランダムグラフに基づく隠れマルコフモデルによりゲノムの各点における個体間の IBD を推定することで、家系が未知の標本であっても連鎖解析を可能にする手法を開発し、ソフトウェアに実装した。この手法は、ランダムサンプルについては、標本と両親のマーカーの情報を用いる通常連鎖解析よりも高い検出力をもつことが分かった。遺伝子間相互作用の検出には実装している尤度を拡張する必要がある。その基礎となるランダムグラフの性質を考察した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	0	800,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	150,000	1,450,000

研究分野：統計遺伝学

科研費の分科・細目：医学・人類遺伝学

キーワード：遺伝疫学・統計遺伝学・集団遺伝学・遺伝子間相互作用・ランダムグラフ

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病、高血圧、高脂血症、リウマチ、ガン、躁鬱病などの疾患は、有病率が高く、生活習慣が発症に影響し、遺伝様式がメンデルの法則に従わない。本報告書ではこれらをまとめて複雑な疾患とよぶ。メンデルの法則に従う疾患についてはこれまで多くの原因遺伝子が同定されており、その探索の手法は確立しているが、複雑な疾患の感受性遺伝子の同定は、大変困難である。このような状況から、複

雑な疾患の感受性遺伝子探索の方法論を確立することは現在のヒトゲノム研究の最大の課題のひとつになっている。感受性遺伝子の探索を困難にする複雑な疾患の特徴は、次のようにまとめられる。

- (1) 複数の遺伝子座と環境要因 (生活習慣) が発症にかかわる。
- (2) 感受性遺伝子座には複数の感受性アレルがあるかもしれない。

本研究では(1)に挑戦した。

## 2. 研究の目的

古典的な統計遺伝学における遺伝子間相互作用は表現型の個々の遺伝子の寄与の和からのずれを指すが、疾患モデルの構築において問題になる遺伝子間相互作用は、ある遺伝子座における遺伝子型と罹患の対応が他の遺伝子座の遺伝子型によって異なることである。そこで、この意味での遺伝子間相互作用を定義し、それをパラメタとする疾患の数理モデルを構築し、モデルの適合を評価するための統計学的解析手法を開発することが、本研究の目的であった。

## 3. 研究の方法

### (1) 遺伝子間相互作用の新定義

遺伝子間相互作用の定義は、浸透率行列のみで定まるべきだが、古典的な統計遺伝学における遺伝子間相互作用（エピスタシス）は遺伝子頻度を用いて定義されるので、これを満たさない。本研究では、この性質をもつ遺伝子間相互作用の定義を検討した。

### (2) 疾患の数理モデルの構築

代表者が以前解析した2つの遺伝子座の確率モデルに前項で定義した遺伝子間相互作用を導入し、浸透率行列を導出した。

### (3) 計算法の開発

上のモデルに基づいて尤度を定義し、それを最大化するような遺伝子間相互作用のパラメタを求める手法を開発した。ゲノム上の多点からなるデータを高速に処理できる計算法が必要であった。有用性の検証は、コンピュータシミュレーション、および実際のデータによって行った。

## 4. 研究成果

### (1) 遺伝子間相互作用の新定義

浸透率行列のみで定まる遺伝子間相互作用のパラメタとして2座位遺伝子型の組み合わせについて決まる係数を定義した。

### (2) 疾患の数理モデルの構築

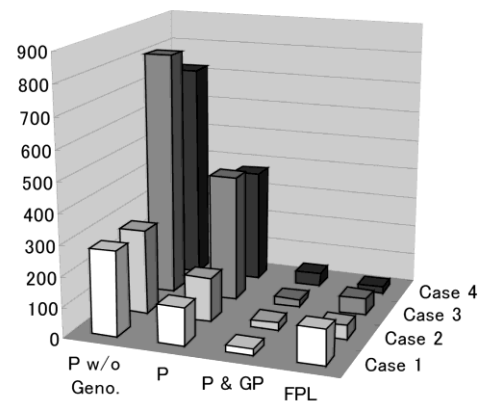
2座位に連鎖がない場合、サンプルの系統関係を表すランダムグラフはこのパラメタによって決まる割合で同時に分岐する2つのランダムグラフの組に対応することがわかった。単純な突然変異のモデルについては尤度が解析的に求

まることがわかった。この結果については、2008年の人類遺伝学会大会で発表した。

### (3) 計算法の開発

まず、既存の連鎖解析の枠組みにより、家系が既知の場合を考察した。分離比分析による二重劣性モデルと単一劣性モデルの尤度比検定の検出力を解析的に求めたところ、例えば10%の不完全浸透のもとで3以上の期待LODスコアを得るには76人の子供が必要であり、現実にはさらに多くの家系が必要となると考えられるので、家系収集の難しさを考えると分離比分析は実用的でないことがわかった。そこで、家系が未知のサンプルから上記のランダムグラフに基づく隠れマルコフモデルを用いてゲノムの多点における個体間のIBDを推定することで疾患と遺伝子座の連鎖を検出する手法を考案し、FPL (Finite Population Linkage mapping) 法と命名した。この結果の一部分については、2007年の人類遺伝学会大会で発表した。

コンピュータシミュレーションにより検出力を通常の家系に基づく連鎖解析の標準的なソフトウェアであるSOLARと比較した。ランダムサンプルについては、SOLARでは、その両親までの完全な家系とマーカーの情報を得たとしても、FPL法に及ばないことがわかった（下図PとFPLの比較、あるモデルにおける検出に必要なサンプルサイズ）。また、代



表者が分担する特定領域研究「疾患遺伝子探索の方法論の開発」にて得られた乾癬の患者と健常者のデータでFPL法を実証した。この結果について論文を発表し、FPL法をソフトウェアに実装した。

遺伝子間相互作用の検出には現在実装している尤度の計算を拡張する必要がある。連鎖がある場合のランダムグラフについては、尤度を解析的に扱うこと

が不可能なため、何らかの数値計算を用いるアルゴリズムが必要である。この点についてはまだ考察中である。しかし、基礎となる1点のランダムグラフの解析的な性質については十分な検討を完了し、その結果についての論文が受理された。

## 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2件)

- ① Mano, S. Duality, ancestral and diffusion processes in models with selection. *Theoretical Population Biology*, 75: 164-175 (2009). 査読有
- ② Mano, S. et al. Detecting linkage between a trait and a marker in a random mating population without pedigree record. *PLoS One*, 4: e4956, 1-8 (2009). 査読有

[学会発表] (計2件)

- ① 間野修平. 多因子病の統計解析のための ancestral random graph. 第53回日本人類遺伝学会大会. 2008年9月30日. パシフィコ横浜.
- ② 間野修平. 事後同祖性に基づく集団を用いた連鎖解析. 第52回日本人類遺伝学会大会. 2007年9月13日. 新宿京王プラザホテル.

[その他]

ホームページ等

FPL法を実装したソフトウェア

<http://trans.nsc.nagoya-cu.ac.jp/~mano/fpl>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

間野 修平 (MANO SHUHEI)

名古屋市立大学・大学院システム自然科学  
研究科・准教授

研究者番号: 20372948

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし