

令和 4 年 9 月 27 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19H01021
研究課題名（和文）横断的オミクス解析と全ゲノムシーケンスを駆使した疾患病態と組織特異性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of disease biology and tissue specificity by trans-layer omics analysis and whole-genome sequencing

研究代表者
岡田 随象（Okada, Yukinori）

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70727411
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、疾患ゲノム情報を中心にオミクス情報を分野横断的に統合し、疾患病態の解明とその鍵となる細胞組織の同定を行う。横断的オミクス解析とは、異なるサンプルから得られたオミクス情報を分野横断的に統合する手法である。本研究は、①全ゲノムシーケンスを駆使した疾患感受性遺伝子の同定、②組織特異的多層的オミクス情報における新規レイヤー構築、③遺伝的背景の相関関係の検討を主軸とした横断的オミクス解析、④疾患病態ネットワーク構築と病態解明の鍵となる細胞組織の同定、で構成される。本研究は、「どの遺伝子が、どの細胞で、どの疾患の発症に関わっているか」という問いに答えるものと期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究においては、疾患ゲノム情報を中心として多層的なオミクス情報をどのように統合し、疾患病態解明につなげるか、という疾患ゲノム研究の根源的問いに対する研究活動を行った。全ゲノムシーケンス情報を対象とした大規模疾患ゲノム解析のアルゴリズムの整備、国際バイオバンク連携による大規模プロジェクトの遂行など、最新の疾患ゲノムリソースの有効な活用例としての意義が認められた。また、複数の疾患ゲノム解析結果が与えられた際に、細胞組織特異的エピゲノム情報と疾患ゲノム情報の統合により細胞組織特異性に基づく疾患-細胞組織ネットワークの再構成が可能となることも示され、病態解明研究への波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：This project aims elucidation of disease biology and tissue specificity by integrating large-scale human genetics and epigenomics based on multi-layer omics analysis and whole genome sequencing. Multi-layer omics analysis integrated omics information from multiple difference resources. This project consists of; (i) identification of disease risk gene by whole-genome sequencing, (ii) construction of novel tissue-specific omics layer, (iii) multi-layer omics analysis based on genetic correlations of the traits, (iv) identification of disease driving cell types. This project explains “which genes, which cells, which disease are linked”.

研究分野：遺伝統計学

キーワード：遺伝統計学

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーに象徴されるゲノム配列解読技術の発達により、ゲノム研究のボトルネックは、ゲノム配列の解読から、解読したゲノム配列の解釈へとシフトした。全ゲノムシーケンス (whole-genome sequence: WGS) が 1,000 ドル/サンプル以下の低コストでの実施が可能となり、大容量のゲノムデータが日々構築されている。疾患ゲノム解析の実施は数百を超えるヒト疾患における感受性遺伝子変異のカタログをもたらした。個別化医療の枠組みで、ゲノムデータを医療に活用する試みも始まっている。ヒトゲノム情報の大規模化と目的の多様化が急速に進んだ結果、一次的なデータ解析によるゲノム配列情報の取得だけでなく、得られたヒト疾患ゲノム情報をどのように解釈するか、が喫緊の課題となった。

適切な解釈をもたらす手法として、疾患ゲノム情報を、エピゲノム等の多彩なオミクス情報と分野横断的に統合するオミクス解析が挙げられる。同一サンプルからオミクス情報を取得する従来の手法 (= 多層的オミクス解析) と、異なるサンプル集団から取得されたオミクス情報を情報解析技術に基づき統合する新たな手法 (= 横断的オミクス解析) に大別される。下記の事情により近年では横断的オミクス解析の有用性が注目されていた。

- (1) サンプル数、オミクス層の多彩さ、データの質、解析コストに優れていること
- (2) 複数疾患を対象に、疾患ネットワークや組織特異性の解明が可能であること
- (3) 公共オミクスデータを 2 次利用して実施可能であり、データの再活用に資すること
- (4) 個別化医療の際の疾患発症予測に関しても、解析手法の発達により可能となったこと

2. 研究の目的

本研究の目的は、疾患ゲノム情報を中心とした最先端・大容量のオミクス情報を分野横断的に統合し、疾患ネットワークの解明と、疾患病態の鍵となる細胞組織とを同定することにある。横断的オミクス解析手法は近年著しい発達を見せているが、本研究では次元圧縮手法に着目した、独創的な解析パイプラインの構築を行う。

横断的オミクス解析では、異なるサンプル・集団由来のデータの統合により解析規模を飛躍的に拡大し、解析結果の創造性を最大化する点がメリットである。数十万人規模の疾患ゲノム情報と、多彩なオミクスデータ (組織特異的遺伝子発現情報、ヒストン修飾情報、メタボローム情報) を、先進的な解析技術で統合することにより、対象疾患および細胞組織の網羅性において、従来の類似の解析を遥かに凌駕する網羅的規模での検討が可能となる点が特徴である。

3. 研究の方法

(1) 大規模ゲノム解析による疾患感受性遺伝子同定

日本人集団の大規模疾患ゲノム解析を実施し、ヒト形質に関連する遺伝子変異の網羅的な同定を行った。多彩なヒト形質を対象に、ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) および全ゲノムシーケンス解析を実施した。更に、国際共同研究や国際バイオバンク連携で収集した数百万人規模・数十形質の疾患ゲノム解析結果を統合し、ヒト形質に関わる遺伝子変異カタログを構築した。

(2) 組織特異的オミクス情報における新たなレイヤーの構築

横断的オミクス解析においては、細胞組織毎に異なるオミクス情報の多彩なレイヤーの多層的な構築が不可欠である。悪性腫瘍由来の遺伝子発現情報、マイクロ RNA の組織特異的発現情報、疾患患者由来および地域住民コホート由来のメタゲノム情報やメタボローム情報 (LCMS) を収集した。横断的オミクス解析で疾患病態の把握する際、臨床情報に基づく疾患層別化解析や「治療対象疾患 - 疾患治療薬 - 標的遺伝子」のネットワークの統合が重要であり、データベースのキュレーションを実施した。

(3) 次元圧縮手法による横断的オミクス解析の実施

構築した大規模疾患ゲノム情報および構築した組織特異的オミクス情報を統合する横断的オミクス解析を実施した。全疾患のペア間の遺伝的背景の相関関係を網羅的に定量化した上で、組織別エピゲノム情報に基づき患者群の層別化に関する解析を行った。

(4) 疾患病態ネットワーク構築と病態解明の鍵となる細胞組織の同定

疾患・形質の遺伝的背景における組織特異的な因果関係に基づき、疾患病態のネットワークの構築と、疾患病態の鍵となる細胞組織の同定を行う。疾患間の因果関係情報量の行列に、機械学習・高次元圧縮技術を適応することで、ネットワークを描出した。

4. 研究成果

主研究施設である大阪大学大学院医学系研究科において全ゲノムシーケンスのデータ解析パイプラインの構築と実装を進めた。GATK Best Practice の使用を中心にヒトゲノム解析用計算機サーバー内に構築したパイプラインにより、次世代シーケンサーによる出力リード（FASTQ 形式）からマッピングファイル（BAM 形式）を経て個別サンプルのジェノタイプ情報（gvcf および vcf 形式）の作成を、高速に並列処理可能とした。多彩なヒト疾患（例：生活習慣病、免疫アレルギー疾患、感染症、健常人、等）の全ゲノムシーケンスの実施とデータ解析パイプラインの適用を行った。

シングルセルシーケンス情報を中心に、ヒトの細胞組織特異的な遺伝子発現情報を収集しデータベースを構築した。得られたシングルセル情報の細胞組織特異的な annotation や遺伝子発現情報の定量化に加え、軌道推、cell-cell interaction 等の解析を実施し、疾患に特異的な遺伝子挙動メカニズムの解明を行った。細胞組織特異的に遺伝子変異が遺伝子発現量の個人差に影響を与える expression quantitative trait locus 効果（eQTL 効果）を明らかにした。

ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study; GWAS）に象徴される大規模疾患ゲノム解析を多彩なヒト疾患に対して実施した。特定の疾患のゲノムワイド関連解析を対象に、構築した多彩なヒト疾患のシングルセルシーケンス情報を統合する横断的オミクス解析を実施したところ、ゲノム解析と同じ疾患群由来のシングルセルシーケンス情報を採用した場合に、細胞組織特異的な疾患発症リスクの集積が強くなることが観測された。これは、疾患特異的なシングルセルシーケンス情報の構築の必要性を示唆する結果と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Kishikawa T, Tomofuji Y, Inohara H, Okada Y	4. 巻 4:1
2. 論文標題 OMARU: a robust and multifaceted pipeline for metagenome-wide association study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NAR Genomics and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 lqac019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nargab/lqac019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakaue S, Hosomichi K, Hirata J, Nakaoka H, Yamazaki K, Yawata M, Yawata N, Naito T, Umeno J, Kawaguchi T, Matsui T, Motoya S, Suzuki Y, Inoko H, Tajima A, Morisaki T, Matsuda K, Kamatani Y, Yamamoto K, Inoue I, Okada Y	4. 巻 2(3)
2. 論文標題 Decoding the diversity of killer immunoglobulin-like receptors by deep sequencing and a high-resolution imputation method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Genomics	6. 最初と最後の頁 100101-100101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xgen.2022.100101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sonehara K, Sakaue S, Maeda Y, Hirata J, Kishikawa T, Yamamoto K, Matsuoka H, Yoshimura M, Nii T, Ohshima S, Kumanogoh A, Okada Y	4. 巻 31(11)
2. 論文標題 Genetic architecture of microRNA expression and its link to complex diseases in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1806-1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, Ogawa K, Nii T, Okuno T, Oguro-Igashira E, Kinoshita M, Yamamoto K, Sonehara K, Yagita M, Hosokawa A, Motooka D, Matsumoto Y, Matsuoka H, Yoshimura M, Ohshima S, Nakamura S, Inohara H, Mochizuki H, Takeda K, Kumanogoh A, Okada Y	4. 巻 81(2)
2. 論文標題 Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 278-288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-221267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adeyemo A, Balaconis MK, Darnes DR, Fatumo S, Moreno PG, Hodonsky CJ, Inouye M, Kanai M, Kato K, Knoppers BM, Lewis ACF, Martin AR, McCarthy MI, Meyer MN, Okada Y, Richards JB, Richter L, Ripatti S, Rotimi CN, ... Zhou A	4. 巻 27
2. 論文標題 Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1876-1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-021-01549-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, ... Okada Y	4. 巻 53
2. 論文標題 A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature genetics	6. 最初と最後の頁 1415-1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-021-00931-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomofuji Y, Maeda Y, Oguro-Igashira E, Kishikawa T, Yamamoto K, Sonehara K, Motooka D, Matsumoto Y, Matsuoka H, Yoshimura M, Yagita M, Nii T, Ohshima S, Nakamura S, Inohara H, Takeda K, Kumanogoh A, Okada Y	4. 巻 80
2. 論文標題 metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1575-1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2021-220687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naito T, Satake W, Ogawa K, Suzuki K, Hirata J, Foo JN, Tan EK, Toda T, Okada Y	4. 巻 36
2. 論文標題 Trans-Ethnic Fine-Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region Linked to Parkinson's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1805-1814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naito Tatsuhiko, Suzuki Ken, Hirata Jun, Kamatani Yoichiro, Matsuda Koichi, Toda Tatsushi, Okada Yukinori	4. 巻 12
2. 論文標題 A deep learning method for HLA imputation and trans-ethnic MHC fine-mapping of type 1 diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21975-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shi Huwenbo, Gazal Steven, Kanai Masahiro, Koch Evan M., Schoech Armin P., Siewert Katherine M., Kim Samuel S., Luo Yang, Amariuta Tiffany, Huang Hailiang, Okada Yukinori, Raychaudhuri Soumya, Sunyaev Shamil R., Price Alkes L.	4. 巻 12
2. 論文標題 Population-specific causal disease effect sizes in functionally important regions impacted by selection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21286-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Atkinson Elizabeth G., Maihofer Adam X., Kanai Masahiro, Martin Alicia R., Karczewski Konrad J., Santoro Marcos L., Ulirsch Jacob C., Kamatani Yoichiro, Okada Yukinori, Finucane Hilary K., Koenen Karestan C., Nievergelt Caroline M., Daly Mark J., Neale Benjamin M.	4. 巻 53
2. 論文標題 Tractor uses local ancestry to enable the inclusion of admixed individuals in GWAS and to boost power	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 195 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-00766-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda Tatsuo, Ogawa Kotaro, Kamatani Yoichiro, Murakami Yoshinori, Kimura Tadashi, Okada Yukinori	4. 巻 111
2. 論文標題 A Mendelian randomization study identified obesity as a causal risk factor of uterine endometrial cancer in Japanese	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4646 ~ 4651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14667	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Tatsuo, Ito Hidemi, Hirata Jun, Sakaue Saori, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi, Takeuchi Fumihiko, Murakami Yoshinori, Matsuda Koichi, Matsuo Keitaro, Okada Yukinori	4. 巻 3
2. 論文標題 Fine Mapping of the Major Histocompatibility Complex Region and Association of the HLA-B*52:01 Allele With Cervical Cancer in Japanese Women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2023248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2020.23248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sonehara Kyoto, Okada Yukinori	4. 巻 36
2. 論文標題 Obelisc: an identical-by-descent mapping tool based on SNP streak	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 5567 ~ 5570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btaa940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakaue S, Kanai M, Karjalainen J, Akiyama M, Kurki M, Matoba N, Takahashi A, Hirata M, Kubo M, Matsuda K, Murakami Y, FinnGen, Daly MJ, Kamatani Y, Okada Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Trans-biobank analysis with 676,000 individuals elucidates the association of polygenic risk scores of complex traits with human lifespan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Med	6. 最初と最後の頁 542-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-020-0785-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakaue S, Hirata J, Kanai M, Suzuki K, Akiyama M, Lai Too C, Arayssi T, Hammoudeh M, Al Emadi S, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Saxena R, Padyukov L, Hirata M, Matsuda K, Murakami Y, Kamatani Y, Okada Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Dimensionality reduction reveals fine-scale structure in the Japanese population with consequences for polygenic risk prediction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15194-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matoba N, Akiyama M, Ishigaki K, Kanai M, Takahashi A, Momozawa Y, Ikegawa S, Ikeda M, Iwata N, Hirata M, Matsuda K, Murakami Y, Kubo M, Kamatani Y, Okada Y	4. 巻 4
2. 論文標題 GWAS of 165,084 Japanese individuals identified nine loci associated with dietary habits.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Hum Behav	6. 最初と最後の頁 308-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41562-019-0805-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishikawa T, Maeda Y, Nii T, Motooka D, Matsumoto Y, Matsushita M, Matsuoka H, Yoshimura M, Kawada S, Teshigawara S, Oguro E, Okita Y, Kawamoto K, Higa S, Hirano T, Narazaki M, Ogata A, Saeki Y, Nakamura S, Inohara H, Kumanogoh A, Takeda K, Okada Y.	4. 巻 79
2. 論文標題 A metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel etiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis	6. 最初と最後の頁 103-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2019-215743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuno A, Okada Y	4. 巻 27
2. 論文標題 Biological characterization of expression quantitative trait loci (eQTLs) showing tissue-specific opposite directional effects.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1745-1756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-019-0468-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 岡田 随象	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 247
3. 書名 ゼロから実践する 遺伝統計学セミナー	

〔産業財産権〕

[その他]

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	細道 一善 (Hosomichi Kazuyoshi) (50420948)	金沢大学・医学系・准教授 (13301)	
研究 分担者	白石 友一 (Shiraishi Yuichi) (70516880)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット 長 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

[国際研究集会] 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------