

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03881

研究課題名（和文）ゲノム医療を目指した網羅的coding variant解析による機能的多型の同定

研究課題名（英文）Identification of functional variants by comprehensive analysis of coding variants for the implementation of genomic medicine

研究代表者

谷川 千津（TANIKAWA, CHIZU）

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：30422421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年の大規模なゲノム解析によって、様々な疾患感受性遺伝子が次々と明らかとなっているが、日本人での検証や機能的意義の解明、さらに医療応用がまだ十分に進んでいないという問題がある。本研究では、約17万人の日本人症例を用いて、疾患・血液生化学検査値・生命予後・死因などについて、機能欠失型多型を対象とした網羅的ゲノム解析の実施を試みた。約6万人のゲノム情報によりマギル大学にて構築された高密度Imputation reference panelを利用し、約50,000箇所の機能欠失型多型の情報を取得した。これらのデータの公開準備を進めるとともに、370以上の疾患との関連解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

coding variantの頻度については、人種差が知られているため、日本人を対象とした大規模な解析を実施することで、新規の疾患関連遺伝子の同定や疾患ハイリスク群のスクリーニングなどに寄与する。本研究の成果は、ゲノム医療の実現、さらには健康長寿社会の実現のための基盤情報となると期待される。Imputationデータが公開されれば、情報の利活用が可能となる。

研究成果の概要（英文）：Although recent large-scale genome analyses have successively revealed a variety of disease susceptibility genes, their validation and functional significance in the Japanese population as well as their medical application have yet to be fully developed. In this study, we attempted to conduct a comprehensive genome analysis of loss of functional polymorphisms with various diseases, blood and biochemical test values, life span, and cause of death using approximately 170,000 Japanese cases. Using the high-density Imputation reference panel constructed at McGill University based on the genome information of approximately 60,000 people, we obtained information on about 50,000 functional deletion polymorphisms. We are now preparing to release these data to the public database and are analyzing the relationship between genetic variations and more than 370 diseases.

研究分野：機能ゲノミクス

キーワード：SNP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の大規模なゲノム解析によって、代謝性疾患や自己免疫疾患、感染症などの疾患感受性遺伝子が次々と明らかとなっている。2018年9月末現在、GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)によると、3500論文、75000SNP以上が報告され、多くの疾患について感受性遺伝子が同定されている。我々の研究グループもがんや代謝性疾患、血液生化学検査値などの解析をこれまで進めてきており、多くの疾患や量的形質に関連する多型を明らかとしてきた。その一方で、下記の問題が指摘されている。

① 報告の多くが欧米人を対象としており、アジア人・日本人の検証が十分にされていない。
② 希少疾患では症例数の集積が不十分などの理由で解析が進んでいない。
③ 多くの遺伝子多型の機能的意義が未解明。
④ ゲノムワイドの有意水準 ($P < 5 \times 10^{-8}$) では真に陽性の多型を見逃してしまう。
①については、これまでゲノムワイドの有意水準を示した論文報告の内、日本人が対象に含まれるものは、209論文と全体の6%程度であった。遺伝的背景や環境因子の違いにより、欧米人とアジア人・日本人の間では関連する遺伝因子がかなり異なることが知られており、日本人における疾患リスクを評価するには日本人集団を対象とした解析・検証が必要である。②については、我々の研究グループも現在様々な国際共同研究に参画しているが、個人情報保護などの問題もあり、個人別ゲノム情報・臨床情報や生体試料の共有をいかに進めるかという問題が依然残っており、大規模な解析が実施しにくい状況となっている。③については、eQTL解析などの結果、遺伝子多型と発現制御に関するデータは蓄積されているが、因果関係の解明には更なる機能解析が必要とされる状況である。また④については、 $P < 5 \times 10^{-8}$ が現在広く有意水準として認められているが、ゲノムワイドの Imputation では700万以上の多型が対象となっており、適切な有意水準の設定や、False positive/False negativeの問題をいかに克服するかが今後のゲノム医療の実施における課題となっている。

このような状況下で、近年、exon上のSNPのみを対象とした網羅的ゲノム解析が複数報告され、機能的多型の同定に有用であることが明らかとなってきた (Marouli E et al. 2017 Nature, Lu X et al. 2017 Nat Genet., Mahajan A et al. 2018 Nat Genet.)。例えば、食道がんを対象とした解析ではCYP26B1遺伝子のcoding variantが同定され、酵素活性に影響を与えることで代謝産物であるレチノイン酸量に変化し発症リスクと関連することが報告されている (Chang J et al. 2018 Nat Genet.)。

2. 研究の目的

我々は本研究において、約27万人の日本人症例を用いて、coding variantを対象とし、疾患およびPhenotype網羅的なゲノム解析を実施することで、上記の①-④の問題点を克服し、様々な疾患リスクや血液検査値が関連する機能的多型の同定と、ゲノム医療の実現へ向けた基盤情報を構築することを目指した。対象者は、2003年より2017年にかけて、オーダーメイド医療実現化プロジェクトにてバイオバンクジャパンに収集された約27万人とし、解析対象は、117の登録疾患・既往歴情報、58の血液生化学検査値、さらに寿命・死因情報とする。

日本では現在超高齢社会に移行し、様々な問題が生じている。そのような中、「生命寿命」といわれる「健康寿命」の差は約10年となり、どれだけ充実した生を続けられるかを多角的に予測し最適な選択をとる方策を科学的に検討する研究が重要と思われる。本研究は、疾患リスクや血液生化学検査値、および生命予後に関する探索的ゲノム研究であるが、これらの研究成果は、ゲノム予防による健康長寿社会の実現に寄与すると期待される。

3. 研究の方法

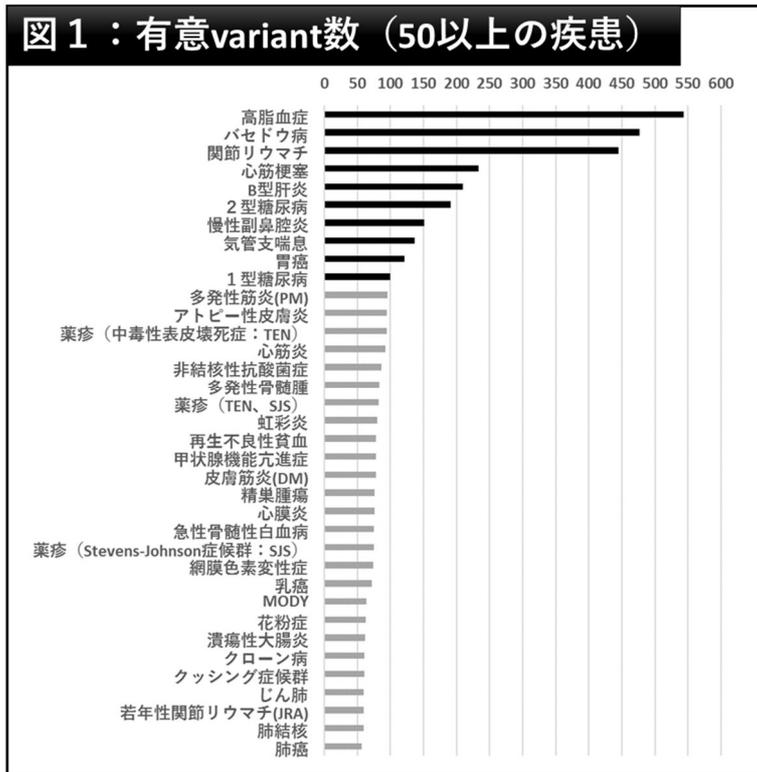
これまでに遺伝子型を決定している17万人分のデータから、Exome ArrayとOmni Express Exome Arrayのタイピング情報を抽出し、解析に使用する。

罹患情報については、2018年度中に経年情報がさらに追加される予定であり、1-2割程度罹患患者数の増加が見込まれる。その情報を加え再検討することでより信頼性の高い結果が得られると期待される。独立検体を用いたreplication studyを行う。再現性が得られたSNPについては、アミノ酸置換が及ぼす影響についてin vitroおよびin vivoの機能解析を行う。手法はタンパク質ごとに異なるが、タンパク質自身の安定性・修飾・酵素活性に与える影響、さらに培養細胞を用いて増殖や形態変化などへ与える影響などを検討する。

4. 研究成果

はじめに、これまでに遺伝子型を決定している17万人分のデータから、Exome Array

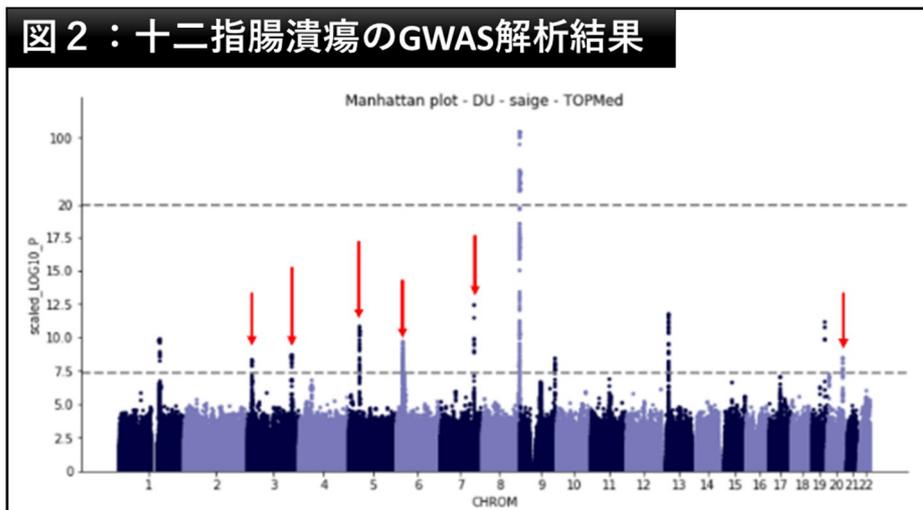
とOmni Express Exome Arrayで共通し、日本人で多型性があり、Call Rate>=99%、という条件をクリアした73,915 SNPsの情報を抽出した。このデータセットを利用し、117疾患を対象に解析を実施し、110疾患において有意な多型を同定した。結果の概要を以下に示す(図1)。慢性関節リウマチや高脂血症などの10疾患については有意variant数が100を超えることがわかった。



しかし、同定されたSNPのほとんどが既報領域内のSNPであり、新規の疾患感受性領域は少数しか含まれていなかった。そこで、解析対象variantを増やすため、約6万人のゲノム情報によりマギル大学にて構築された高密度Imputation reference panelを利用することとした。これにより約50,000箇所の機能欠失型多型の情報が取得された。Imputationデータについては、2022年前半を目処に公開する予定としている。また独立検体での検証用に、追加で約5万人について同様のimputationを施行し、結果を取得した。

罹患情報については、収集された臨床情報を最大限有効活用するため、文字入力された項目について、クリーニングを行った。これにより解析対象疾患は大幅に増加し、370疾患を越え、この中には未解析疾患も多く含まれる。さらに、バイオバンクジャパン登録医療機関との連携で、BBJ登録者27万人中約10万人を対象に、登録疾患や検査値、処方歴などの追跡調査を進めている。追跡調査により、疾患登録数の増加や新規疾患の情報収集が進むことで、臨床情報の拡充と検出力の向上が期待される。

これらゲノム情報と臨床情報を用いて、消化管潰瘍について予備的解析を行った。その結果、新規領域を含む複数箇所についてゲノムワイド有意水準($P < 5 \times 10^{-8}$)を満たした(図2)。



この中には in silico ツールによって有害な変異であると予測される variant も含まれた。今後、有意マーカーの絞り込みは Gene-set 解析にて行う予定としており、その後の機能解析に利用する CRISPR-Cas9 システムはすでに解析系を構築している。さらに消化管潰瘍に加え、疾患網羅的解析を進めて行く予定としている。

今後未解析疾患を含め更に多くの Phenotype を対象とした解析を進めることで、疾患の病態解明や創薬、遺伝情報に基づく治療や予防の最適化などの個別化医療に結びつくと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Nishizawa Toshihiro, Toyoshima Osamu, Kondo Ryo, Sekiba Kazuma, Tsuji Yosuke, Ebinuma Hirotohi, Suzuki Hidekazu, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Koike Kazuhiko	4. 巻 68
2. 論文標題 The simplified Kyoto classification score is consistent with the ABC method of classification as a grading system for endoscopic gastritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 101 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-41	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 Toyoshima Osamu, Nishizawa Toshihiro, Sekiba Kazuma, Matsuno Tatsuya, Kondo Ryo, Watanabe Hidenobu, Suzuki Hidekazu, Tanikawa Chizu, Koike Kazuhiko, Matsuda Koichi	4. 巻 68
2. 論文標題 A single nucleotide polymorphism in Prostate Stem Cell Antigen is associated with endoscopic grading in Kyoto classification of gastritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 73 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcfn.20-67	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 Toyoshima Osamu, Nishizawa Toshihiro, Yoshida Shuntaro, Sakaguchi Yoshiki, Nakai Yousuke, Watanabe Hidenobu, Suzuki Hidekazu, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Koike Kazuhiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Endoscopy-based Kyoto classification score of gastritis related to pathological topography of neutrophil activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 5146 ~ 5155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v26.i34.5146	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 Ishigaki Kazuyoshi, Akiyama Masato, Kanai Masahiro, Takahashi Atsushi, Kawakami Eiryo, Sugishita Hiroki, Low Siew-Kee, Okada Yukinori, Terao Chikashi, Momozawa Yukihide, Hirata Makoto, Matsuda Koichi, Tanikawa Chizu, Inazawa Johji, Yamauchi Toshimasa, Kadowaki Takashi, Kubo Michiaki, Kamatani Yoichiro et.al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3	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 Curry Joshua N., Saurette Matthew, Askari Masomeh, Pei Lei, Filla Michael B., Beggs Megan R., Rowe Peter S.N., Fields Timothy, Sommer Andre J., Tanikawa Chizu, Kamatani Yoichiro, Evan Andrew P., Totonchi Mehdi, Alexander R. Todd, Matsuda Koichi, Yu Alan S.L.	4. 巻 130
2. 論文標題 Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1948 ~ 1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI127750	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 Sakai Kensuke, Tanikawa Chizu, Hirasawa Akira, Terao Chikashi, Kamatani Yoichiro, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Hirata Makoto, Kubo Michiaki, Matsuda Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of a novel uterine leiomyoma GWAS locus in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58066-8	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 Lu Yingchang, Tanikawa Chizu, Matsuo Keitaro, Kamatani Yoichiro, Matsuda Koichi, Zheng Wei	4. 巻 29
2. 論文標題 Identification of Novel Loci and New Risk Variant in Known Loci for Colorectal Cancer Risk in East Asians	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention	6. 最初と最後の頁 477 ~ 486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1055-9965.EPI-19-0755	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 Low Siew-Kee, Ito Hidemi, Matsuo Keitaro, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Saito Hiroko, Kamatani Yoichiro, Momozawa Yukihide, Murakami Yoshinori, Inazawa Johji, Nakamura Yusuke, Kubo Michiaki, Katagiri Toyomasa, Miki Yoshio	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of two novel breast cancer loci through large-scale genome-wide association study in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-53654-9	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 Howles Sarah A., Wiberg Akira, Goldsworthy Michelle, Bayliss Asha L., Gluck Anna K., Ng Michael, Grout Emily, Tanikawa Chizu, Kamatani Yoichiro, Terao Chikashi, Takahashi Atsushi, Kubo Michiaki, Matsuda Koichi, Thakker Rajesh V., Turney Benjamin W., Furniss Dominic	4. 巻 10
2. 論文標題 Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13145-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 Liu Yu-Yu, Tanikawa Chizu, Ueda Koji, Matsuda Koichi	4. 巻 54
2. 論文標題 INKA2, a novel p53 target that interacts with the serine/threonine kinase PAK4	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1907 ~ 1920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2019.4786	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 Tanikawa Chizu, Kamatani Yoichiro, Terao Chikashi, Usami Masayuki, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Matsuo Keitaro, Mikami Haruo, Naito Mariko, Wakai Kenji, Yamaji Taiki, Sawada Norie, Iwasaki Motoki, Tsugane Shoichiro, Kohri Kenjiro, Yu Alan S.L., Yasui Takahiro, Murakami Yoshinori, Kubo Michiaki, Matsuda Koichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Novel Risk Loci Identified in a Genome-Wide Association Study of Urolithiasis in a Japanese Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 855 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2018090942	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 Saito Megumi, Okumura Kazuhiro, Isogai Eriko, Araki Kimi, Tanikawa Chizu, Matsuda Koichi, Kamiyo Takehiko, Kominami Ryo, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 139
2. 論文標題 A Polymorphic Variant in p19Arf Confers Resistance to Chemically Induced Skin Tumors by Activating the p53 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1459 ~ 1469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2018.12.027	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 Lu Yingchang, Tanikawa Chizu, Matsuo Keitaro, Kamatani Yoichiro, Zeng Yi-Xin, Shu Xiao-Ou, Long Jirong, Matsuda Koichi, Zheng Wei	4. 巻 156
2. 論文標題 Large-Scale Genome-Wide Association Study of East Asians Identifies Loci Associated With Risk for Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1455 ~ 1466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.11.066	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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	鎌谷 洋一郎 (KAMATANI YOICHIRO) (00720880)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	
研究分担者	松田 浩一 (MATSUDA KOICHI) (90401257)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	

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
---------	---------