

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500337

研究課題名(和文) 遺伝子多様性データを解明する統合的分析とその発展

研究課題名(英文) Comprehensive analyses to understand genetic variant data and its development.

研究代表者

富田 誠 (TOMITA, MAKOTO)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20399025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝データの代表的なマーカーであるSNPデータについて、連鎖不平衡を利用した集積性の手法を適用し、ほかには無いブロック同定を行えた。また、遺伝子間ネットワークでの集積性の検討も行い、ケース・コントロール研究において先行研究よりも有意な結果が得られた。さらに上記の手法を応用して、保健・精神分野のデータについても、二次医療圏で集計された日本人自殺者データ集積性の検討を行い、先行研究よりも有益な結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：For SNP data that is major marker on DNA data, we focus to identify LD block using Echelon analysis, then we got our original solution. Second, we discussed to apply Echelon analysis for gene-network data. Third, we applied the above method to Public Health data, then we got an important result.

研究分野：生物統計学, 遺伝統計学

キーワード：SNPデータ 関連解析 空間疫学 保健精神データ 集積性の検出

1. 研究開始当初の背景

遺伝子多様性の研究には、多因子疾患関連遺伝子の探索を目的とした場合、従来から用いられている連鎖解析に加え、連鎖不平衡を利用した相関解析、ハプロタイプ解析が有力な手法として、世界的にも注目されている。我々は、それらの分析の一連の流れを統合的分析手法として整備した。具体的な分析方法としてDNAデータの中の代表的なSNPマーカーをブロックとして抜き出すLDブロック同定方法、LDブロック同定より代表的なマーカーを選択するhtSNP選択方法、その後のハプロタイプ・ディプロタイプ形推定、遺伝子型・ディプロタイプ形と表現型データとの関連解析について扱うことを考える。また、保健疫学の分野にも応用することも考える。

2. 研究の目的

遺伝子多様性の研究では近年、より大規模で大量なデータへと膨大な情報を扱うようになってきた。単純に大量なデータを解析するだけではなく、遺伝解析にはこの分野での独特のアプローチの仕方が各種ある。我々が提案した伝統的な遺伝学的アプローチにより、探索する領域を絞り込み、絞り込んだ後に、また遺伝統計学を駆使した理論構築により、遺伝情報と表現型情報を結び付ける関連解析を精密に行うことができる。既にある程度構築できた成果を生かし、さらに探索する領域の絞り込みの精度を上げ、よりフレキシブルな発現モデルを適用した強力な関連解析方法を構築し、実践する。遺伝分野のみならず、保健・精神の分野にも集積性の検討を行う。

3. 研究の方法

連鎖不平衡が強いblock領域の推定と空間統計学などによるハプロタイプ・ブロック同定の各種(Haploview, Kamatani et al.(2004), Tomita et al.(2008))手法の比較・検討、および新しく提案する部分空間法を利用したブロック同定法との比較を実データ(Hapmap計画)を用いて行う。量的表現型(QTL)との関連解析のより効率的な手法を構築するため、既存の各種手法(QTLhaplo, QTLmarc, Tomita et al.(2011))の比較・検討を行い、Tomita et al. (2011)の手法の大きな利点である確率的なディプロタイプ形への適用可能を保ちつつ、ドミナンス分散を用いたフレキシブルな発現モデルを適用した関連解析手法を提案し、検討する。ブロック同定で適用された手法を保健・精神の分野にも集積性の研究手法を応用する。

4. 研究成果

遺伝データの代表的なマーカーであるSNPデータについて、連鎖不平衡を利用した集積性の手法を適用し、ほかには無いブロック同定を行えた。また、遺伝子間ネットワークでの

集積性の検討も行った。さらに上記の手法を応用して、保健・精神分野のデータについても集積性の検討を行い、先行研究よりも有益な結果が得られた。

ハプロタイプをベースに関連解析へアプローチする手法について、研究期間での大まかな遺伝解析に関する概要は計算機統計学(2012)に掲載された内容がもっとも簡潔にまとまった形となった。遺伝データの集積性の検討を様々な角度から行ったが、連鎖不平衡を考慮したLDブロック同定などについては、Proceedings 2013 Eleventh International Conference on ICT and Knowledge Engineeringにも掲載されたように、具体的な比較まで詳細に行えた。また、遺伝ネットワーク情報を元にした集積性の検討については、2013年度および2014年度統計関連学会連合大会にて企画セッションの招待講演にて成果発表することができた。保健・精神分野での上記の集積性手法の適用について、厚生指標(2013)、統計数理(2013)そしてPLoS ONE(2015)に採択・掲載され、日本人自殺者データの長期後向き研究の大規模情報への活用が報告できた。

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 5 件)

Spatial clustering properties in the temporal variation of suicide rates/numbers among Japanese citizens: A comprehensive comparison and discussion, Makoto TOMITA, Takafumi KUBOTA and Fumio ISHIOKA, PLoS ONE, In Press. [DOI] 10.1371/journal.pone.0127358 (2015, 6), 査読有

Focusing Approach Using LD Block and Association Study with Haplotype Combination on DNA Data, Makoto TOMITA, Proceedings 2013 Eleventh International Conference on ICT and Knowledge Engineering (IEEE Conference #32165), pp. 5-10, [DOI] 10.1109/ICTKE.2013.6756266 (2013, 11), 査読有

空間データベースを用いた隣接情報の作成と自殺データの集積性, 久保田 貴文, 藤野 友和, 冨田 誠, 石岡 文生, 藤田 利治, 統計数理, 61(1), 167-176. (2013, 9), 査読有

日本人自殺者数とその増減による空間集積性の評価, 冨田 誠, 石岡 文生, 久保田 貴文, 藤田 利治, 厚生指標, 60(6), 1-8, (2013, 6), 査読有

ハプロタイプ解析における推定・ブロック同定および関連解析, 冨田 誠, 計算機統計学, 25(1), 53-68, (2012, 12), 査読有

〔学会発表〕(計 18 件)

日本人自殺者における二次医療圏での時空間解析およびperiod間の空間解析, 富田 誠, 第 5 回自殺リスクに関する研究会 プログラム・発表資料集, 77-91 頁, 統計数理研究所, (2015, 2)

遺伝・精神保健データに対する集積性手法の実践, 富田 誠, 石岡 文生, 久保田 貴文, 西山 毅, 栗原 考次, 2014 年度統計関連学会連合大会講演報告集, 243 頁, 企画セッション: 日本計算機統計学会企画セッション: 計算機統計学による大規模医療・生態系データ解析, 東京大学, (2014, 9)

空間集積性の手法を利用した遺伝データへの応用, 石岡文生, 富田 誠, 企画セッション「計算機統計学からのゲノムデータ解析」にて招待講演, 2013 年度統計関連学会連合大会講演報告集, 142 頁, 大阪大学, (2013, 9)

Visualization for areal data of suicide in Japan, Takafumi KUBOTA, Makoto TOMITA, Fumio ISHIOKA and Hiroe TSUBAKI, Information Bulletin #2, 59th World Statistics Congress of the International Statistical Institute, p. 156, Hong Kong, (2013, 8)

Detection of Spatial Clusters for High and Low Suicidal Risk Areas in Japan, Takafumi KUBOTA, Makoto TOMITA, Fumio ISHIOKA, Tomokazu FUJINO and Hiroe TSUBAKI, Program and Book of Abstracts, Conference of the International Federation of Classification Societies (IFCS-2013), p.189, Tilburg, Netherland, (2013, 7)

Comparison of Spatial Clusters between Suicide Data and Its Increase-decrease Rates in Japan Makoto TOMITA, Takafumi KUBOTA, Fumio ISHIOKA and Toshiharu FUJITA, Program and Book of Abstracts, Conference of the International Federation of Classification Societies (IFCS-2013), p.188, Tilburg, Netherland, (2013, 7)

Identify LD Blocks Using Biplot Function Method, Makoto TOMITA, Kuniyoshi HAYASHI and Koji Kurihara, Programme of European Human Genetics Conferences 2013, J16.40, Paris, France, (2013, 6)

日本の市区町村別自殺データの空間解析, 石岡文生, 富田 誠, 久保田貴文, 椿広計, 第 4 回自殺リスクに関する研究会, 学術総合センター, (2014, 2)

DNA データにおける関連解析での遺伝発現モデルの選択と拡張, 富田 誠, 第 12 回 西東京統計研究会 予稿集, 1-4 頁, 東海大学高輪キャンパス, (2013, 3)

Echelon 解析を利用した日本自殺デー

タの時空間年齢階級ホットスポットの検出, 石岡文生, 富田 誠, 久保田貴文, 椿広計, 栗原考次, 第 2 回自殺リスクに関する研究会予稿集, 9-16 頁, 統計数理研究所, (2012, 10)

年齢階級別自殺死亡データのクラスター分析および空間集積性, 久保田貴文, 富田 誠, 石岡文生, 藤田利治, 第 2 回自殺リスクに関する研究会予稿集, 3-8 頁, 統計数理研究所, (2012, 10)

自殺死亡の地域統計データを用いた年齢階級別の空間集積性の検出とその比較について, 久保田貴文, 富田 誠, 石岡文生, 藤田利治, 2012 年度統計関連学会連合大会講演報告集, 46 頁, 北海道大学, (2012, 9)

DNA データにおける関連解析とその周辺の問題, 富田 誠, 2012 年度統計関連学会連合大会講演報告集, 47 頁, 北海道大学, (2012, 9)

Spatio-temporal Clustering of Age Grouped Suicide Data in Japan, Takafumi KUBOTA, Makoto TOMITA, Fumio ISHIOKA and Toshiharu FUJITA, Book of Abstracts, Analysis and Modeling of Complex Data in Behavioural and Social Sciences (JCS-CLADAG2012), p. 49, Anacapri, Italy, (2012, 9)

Association Study and Comprehended Hierarchical Structures on DNA Markers, Makoto TOMITA and Koji Kurihara, Book of Abstracts, Analysis and Modeling of Complex Data in Behavioural and Social Sciences (JCS-CLADAG2012), p. 83, Anacapri, Italy, (2012, 9)

Cluster analysis of age-grouped suicide data in Japan with spatio-temporal structure, Takafumi Kubota, Makoto TOMITA, Fumio Ishioka and Toshiharu Fujita, Proceedings in Computational Statistics, 449-460, Limassol, Cyprus, (2012, 8)

Comparison among spatial clustering methods on hierarchical structures for DNA markers, Makoto TOMITA, Proceedings in Computational Statistics, 813-824, Limassol, Cyprus, (2012, 8)

DNA データにおける関連解析とその周辺, 富田 誠, 栗原 考次, 田中 豊, 平成 24 年度北海道大学情報基盤センター共同研究「大規模医療データに基づく高度臨床診断」: 第 16 回大規模データ科学に関する研究会, 第 1 回研究会集「大規模医療データに基づく高度医療診断」, 北海道大学 情報基盤センター, (2012, 8)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田 誠 (Makoto Tomita)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号： 20399025

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：