

令和元年6月10日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H01752

研究課題名(和文) 顔形状を規定するゲノム変異の網羅的探索によるゲノム・モンタージュ技術の開発

研究課題名(英文) Development of genome montage technology for predicting facial morphology

研究代表者

今西 規 (IMANISHI, Tadashi)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：80270461

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 27,100,000円

研究成果の概要(和文)：一卵性双生児はよく似た顔をしていることから、ヒトの顔形状には遺伝要因が強く働いていると考えられる。そこで本研究では、ゲノム情報と顔形状データを大規模に収集・解析することにより、顔形状の個人差を規定する遺伝要因の解明をめざした。日本人ボランティアに対する測定会を実施し、双生児ときょうだい合計186名について顔3D形状の測定とゲノム多型解析を実施した。これを用いて顔形状のさまざまな部位における遺伝率を推定した。また、東北大学加齢医学研究所が収集した380名のゲノム多型解析を行い、頭部MRI画像と合わせたゲノムワイド関連解析を進めた。以上によりゲノム・モンタージュ技術開発の基盤整備に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では双生児およびきょうだいの調査に基づく顔形状の遺伝率推定を行ったが、これは日本人集団については初めての試みであり、学術的な意義がある。また、現在進行中の顔形状に関するゲノムワイド関連解析の結果を使えば、個人のゲノム配列から顔形状を推定するソフトウェアである「ゲノム・モンタージュ」を作成することが可能であり、将来は法医学分野をはじめとする社会の各方面での応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Because most identical twins have similar looks, there seems to be strong genetic factors contributing to the human facial morphology. In this study, we aimed to reveal the genetic factors that determine the personal variation of faces by collecting and analyzing morphological and genetic data. We held events for measuring facial morphology by a 3D scanner and collecting DNA samples from Japanese volunteers including twins and siblings. Using the data for 186 individuals, we predicted heritability of various parts of faces. We also examined genetic polymorphisms for 380 volunteers collected by IDAC of Tohoku University, and are carrying out the genome-wide association study of head MRI data. In this way, we succeeded in developing infrastructure for the study of genome montage technology.

研究分野：生命情報学

キーワード：ゲノム多型 顔形状 モンタージュ 人類学 情報システム 双生児 遺伝率

1. 研究開始当初の背景

一卵性双生児はよく似た顔をしていることから、ヒトの顔形状の決定には遺伝要因が強く働いていると考えられる。そのため、大規模なゲノム情報の解析を行うことができれば、ゲノム情報から顔形状の予測を行う情報技術(ゲノム・モンタージュ)の開発が原理的には可能である。しかし、その実現には多くの課題がある。第一に、複雑な顔面の形状を数値化して分析可能な指標にする必要がある。さらに、形状に関する複数の指標に対して複数遺伝子座との関連を調べるという多重検定の問題や、遺伝子座間だけでなく形状指標間の相互作用の問題に対処しなければならない。この意味で、顔の形状予測は生命情報学におけるチャレンジングな問題を提供している。こうした研究は海外でも始まっており、ゲノムワイド関連解析で顔形状に関連するゲノム多型が同定されている。日本でも分担者の木村らが750人の三次元顔面形状データを取得してゲノムワイド関連解析を行い、一定の成果を挙げてきた。しかしながら、先行研究も含め、顔面形態を規定する遺伝要因の全容解明には至っていない状況にある。

2. 研究の目的

本研究では、双生児を中心とする日本人ボランティアからゲノム情報と顔形状データを取得し、計算機による大規模な関連解析を実施することにより、顔形状の個人差を規定する遺伝要因の解明をめざす。これと並行して、東北大学加齢医学研究所が収集した頭部MRIデータとゲノム情報を解析し、顔形状に関わるゲノム多型の特定をめざす。以上の結果を使い、個人のゲノム情報から顔形状を予測するためのソフトウェア「ゲノム・モンタージュ」の開発をめざす。

3. 研究の方法

本研究は参加4機関が連携・協力し、以下の課題1から課題3に分けて計画的かつ組織的に実施する。

【課題1】顔形状の遺伝性推定と関連ゲノム多型の探索： 分担者の安藤が代表をつとめる慶應義塾双生児研究グループの協力により、同性の双生児の被験者を募集する。インフォームドコンセントを得た後、顔形状をArtec社ハンディ型三次元デジタルスキャナで撮影し、同時に口腔内細胞試料を得る。形状データの統計的な解析により、顔形状の遺伝率の推定を行う。また、口腔内細胞試料については、国立国際医療研究センターの協力を得てSNPアレイによるゲノム解析を実施する。非血縁者のデータに分担者の木村が琉球大学で取得済みの測定データを合わせ、出身地による地域差を考慮しつつ全ゲノムワイド関連解析を行う。以上により顔面形状に関連するゲノム多型を網羅的に同定する。

【課題2】MRIデータを用いた頭顔部形状解析と全ゲノム関連解析： 東北大学加齢医学研究所にて収集された大規模脳MRIデータを用いて、ポリウムレンダリングにて頭顔部形状(軟部組織を含む)を再構成し、顔面形状の三次元的な解剖学的標準化を行って全ての頭顔部画像を一元的に扱うための変形パラメータを取得する。その上で頭顔部の各領域における遺伝要因の影響を明らかにするため、ゲノム多型データとの関連解析を実施する。以上により、ゲノム情報から顔形状を予測するための基礎データを整備する。

【課題3】「ゲノム・モンタージュ」の開発： 上記課題の成果を使い、個人のゲノム多型のデータから顔形状を予測するソフトウェア「ゲノム・モンタージュ」を開発する。関連解析によって表現型への効果が認められた全てのSNPsについて、表現型への効果の大きさを計算し、その全てを相加的に評価して表現型を予測する。ベイジアン法や、ニューラルネットを活用する方法を試みる。

4. 研究成果

顔形状の遺伝率推定(課題1)については、双生児ボランティア等に対する測定会を合計7回開催し、一卵性53組、二卵性ときょうだい(異性含む)40組の計93組、191名(年齢平均33.25歳、SD=5.9)の顔3D形状データおよび口腔内細胞試料を取得した。この形状データの一部を使って、顔面上の23ヶ所の特徴点の座標を決め、その距離や角度について遺伝率を計算した。その結果、左右の目頭の距離などは0.8を超える高い遺伝率を示した。今後、全データを使った詳細な遺伝率のマップを作成し、論文発表を行う。MRIデータを用いた頭顔部形状解析と全ゲノム関連解析(課題2)については、データ解析が順調に進行中である。東北大学で取得した500名の頭部MRI測定データに対して3次元標準化を行い、形状の比較を可能にした。また、被験者380名分についてSNPアレイ解析を行い約65万ヶ所のゲノム多型データを得た。さらに、加齢医学研究所の協力により追加で1200名のSNPアレイ解析データを得た。これらのデータを合わせた関連解析が進行中である。ゲノムモンタージュの開発(課題3)は上記課題1と2を完了した後に、ソフトウェア開発と論文発表をめざしている。後継プロジェクトにおいて、成果を発表していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Tomita D, Yamaguchi T, Nakawaki T, Hikita Y, Adel M, Kim YI, Haga S, Takahashi M, Kawaguchi A, Isa M, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R (2018) Interferon regulatory factor 6 variants affect nasolabial morphology in East Asian populations. Archives of Oral Biology 85: 142-147. 査読あり

Adel M, Yamaguchi T, Tomita D, Nakawaki T, Kim YI, Hikita Y, Haga S, Takahashi M, Nadim MA, Kawaguchi A, Isa M, El-Kenany WH, El-Kadi AA, Park SB, Ishida H, Maki K, Kimura R (2017) Contribution of FGFR1 Variants to Craniofacial Variations in East Asians. PLOS ONE 12. 査読あり

Nakawaki T, Yamaguchi T, Isa M, Kawaguchi A, Tomita D, Hikita Y, Suzuki-Tomoyasu Y, Adel M, Ishida H, Maki K, Kimura R (2017) Growth hormone receptor gene variant and three-dimensional mandibular morphology. The Angle Orthodontist. 査読あり

〔学会発表〕(計15件)

- 今西規, 中川草, 木村亮介, 瀧靖之, 安藤寿康 (2018) 個人ゲノム情報に基づくヒト顔形状の予測をめざして 第7回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2018) 山形
- 今西規, 中川草, 木村亮介, 瀧靖之, 安藤寿康 (2018) 個人ゲノム情報に基づくヒト顔形状の予測 遺伝研研究会・理論分子進化学の新機軸 静岡
- 今西規 (2017) ヒトの表現型を規定するゲノム変異の進化的起源を探る 日本進化学会第19回大会 京都
- 今西規 (2017) 個人ゲノム情報はどこまで解き明かされたか - 疾患リスク予測と個人同定 - 生物学史分科会シンポジウム「生命科学とビッグデータ」 東京
- 木村亮介 (2017) ヒト頭蓋顔面形態の多様性とその遺伝的基盤. シンポジウム「人類進化: 多様なアプローチ」, 日本人類遺伝学会第62回大会. 神戸国際会議場, 兵庫
- 木村亮介 (2017) 日本人における三次元顔面形態解析と関連遺伝子多型探索. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎大学, 長崎
- Kimura, R (2017) Interpopulation differentiation and neutrality in the human face. Workshop Human evolution in Eurasia elucidated through Genetics, Archeology, and Linguistics. National Institute of Genetics, Shizuoka
- Ando, J (2016) History of twin research in Japan and Keio Twin Registry. The 16th International Congress on Twin Studies, Brisbane
- Ando, J (2016) Longitudinal effect of Executive Function (EF) on general factor of cognition (g) and personality (GFP). International Congress of Psychology, Yokohama
- Ando, J & Someya, Y (2016) Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance in Discordant Monozygotic Twins. The 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.
- 安藤寿康 (2016) 行動の遺伝学 - ふたご研究のエビデンスから 日本生理人類学会第74回大会, 金沢
- 安藤寿康 (2016) 日本におけるツインリサーチのこれまで・これから ふたごが拓く予防医学の未来: ツインリサーチの可能性 第75回日本公衆衛生学会総会, 大阪
- 今西規 (2016) ゲノム情報に基づく個人の表現型予測と医療への応用 基盤研究(S)「人種化のプロセスとメカニズムに関する複合的研究」研究会 金沢
- 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 川口亮, 山本健, 石田肇. (2016) 琉球-本土間における三次元顔面形態比較: FST-QST 解析による中立性検定. 日本進化学会第18回大会, 東京工業大学大岡山キャンパス, 東京
- 木村亮介, 渡辺千晶, 宮里絵理, 山口今日子, 佐藤丈寛, 伊藤毅, 山本健, 石田肇. (2016) FST-QST 解析による琉球-本土間三次元顔面形態の中立性検定. 第70回日本人類学会大会, NSG 学生総合プラザ STEP, 新潟

〔図書〕(計2件)

- 安藤寿康 (2016) 日本人の9割が知らない遺伝の真実 SB新書 224ページ
- Ando, J (2016) Evolutionary locus of the Neanderthal between chimpanzees and modern humans: A working memory, theory of mind, and brain developmental, Piagetian perspective. In: Social learning and innovation in contemporary hunter-gatherers: Evolutionary and ethnographic perspectives. Terashima, H & Hewlett, BS (Ed), Springer pp. 293-309.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木村 亮介
ローマ字氏名：KIMURA, Ryosuke
所属研究機関名：琉球大学
部局名：医学(系)研究科(研究院)
職名：准教授
研究者番号(8桁)：00453712

研究分担者氏名：瀧 靖之
ローマ字氏名：TAKI, Yasuyuki
所属研究機関名：東北大学
部局名：スマート・エイジング学術重点研究センター
職名：教授
研究者番号(8桁)：10375115

研究分担者氏名：安藤 寿康
ローマ字氏名：ANDO, Juko
所属研究機関名：慶應義塾大学
部局名：文学部
職名：教授
研究者番号(8桁)：30193105

研究分担者氏名：中川 草
ローマ字氏名：NAKAGAWA, So
所属研究機関名：東海大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号(8桁)：70510014