

平成 26 年 4 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590379

研究課題名(和文)複数の臨床診断項目が定義する疾患形質の遺伝疫学解析手法に関する研究

研究課題名(英文)Development of statistical analysis method for genetic epidemiology of complex clinical phenotypes

研究代表者

山田 亮(Yamada, Ryo)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50301106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円、(間接経費) 630,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝的多様性情報を個別化医療に活用するためには、複雑に定義された疾患概念と多数の遺伝的バリエーションの組合せとの間の関連・因果関係を明らかにすることが必要である。遺伝的多様性の検出技術は進歩が速く、それと歩調を合わせつつ、遺伝的多様性と疾患定義との間の関連解析のための統計手法の構築が急がれている。本研究では特に診断基準と称されるタイプの疾患定義とレアバリエーションに特に着目してその手法開発と手法開発のための問題定義を行った。

研究成果の概要(英文)：It is one of urgent issues to realize personalized medicine based on the utilization of genetic heterogeneity. The definitions of clinical entities are complex in many cases and statistical evaluation of association and causation between combination of genetic variants and the clinical complex entities have to be developed. The experimental technology for detection of genetic variants has been in rapid progress, therefore statistical methods for genetic and phenotypic association also have to catch up the change. This research project mainly focused on the clinical phenotypes defined with so-called "diagnosis criteria" and on the emergence of rare variants information and developed statistical methods and also defined the fundamental problems to be solved before developing such methods.

研究分野：人類遺伝学

科研費の分科・細目：ゲノム医科学

キーワード：遺伝的多様性 統計解析

1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代にあつて、テーラーメイド医療の実現が課題である。その過程では、ゲノム情報と、フェノタイプ側の諸要素(ゲノム以外のオミックスデータならびにバイオマーカーデータ)を活用し、さまざまな疾患の診断基準の変更・臨床病型の細分化・再定義などを検討することが要請される。これを進めるためには、遺伝子多型間の比独立性と、フェノタイプ側の諸要素間の非独立性の両方を考慮した、ジェノタイプ-フェノタイプ関連の評価法を構成する必要がある。

2. 研究の目的

本課題では、汎用されているゲノム疫学手法を改変・拡張することにより、ジェノタイプ-フェノタイプ双方の因子間の非独立性を考慮したジェノタイプ-フェノタイプ関連評価法の開発を目的とする。また、当該分野では、次世代シーケンサーの登場により、ジェノタイプとしてレアバリエントの活用が急速に現実化するとともに、ジェノタイプ情報自体が確率化している。その点にも留意しつつ、実効的な評価法の開発とそのための統計学的基礎課題の定式化を目的とする。

3. 研究の方法

遺伝子多型・ジェノタイプ情報について。

ゲノムワイドアソシエーションにて通常の使用対象となっている一塩基多型(SNP)については、これまでの知見に基づいた分布特性・フェノタイプ影響特性をパラメタ表現した。

レアバリエントについては、その分布・フェノタイプ影響につき、研究開始時の知見を総括し、それに基づいて、パラメタ表現を考案するとともに、研究実施期間中も新規の知見が増加したので、定期的にその知見との整合性を確認しつつ、パラメタ表現の修正を進めた。

また、レアバリエントに関する知見の多くは、次世代シーケンサーから得られるが、それに関しては、検出自体が確率的な報告であり(報告自体は確率的でない場合にも、その報告を確率的に解釈しておくことが妥当である)、そのことを加味しつつ、実際に得られる次世代シーケンサー由来のジェノタイプ情報の確率的取り扱いにも、確率モデルを適用する必要がある、その良しあしに関しては、共同研究にて算出される実データについて調査・意見交換に努めた。

臨床項目について

項目自体が多岐にわたること、また、その組合せ自体が多様であること、さらには、組み合わせた上で最終的に疾患概念にまとめるための関数も多彩であることが研究開始時から確認されていたが、今回は、多項目を二値化し、その rule-based な扱いによって疾患概念化する例をプロトタイプとして対象とした。特に、研究代表者が過去の経験から理解が深かった自己免疫疾患の診断クライテリアを対象として検討を加え、その実例に関する研究をしつつ、一般化を進めた。

データのシミュレーション作成

上述のように、ジェノタイプ・フェノタイプそれぞれについては、遺伝的多様性の臨床活用という現場に即した例を踏まえてデータ特性を検討したうえで、それを評価するためにパラメタ化した。

パラメタ化したのちは、適宜、計算機を用いたデータシミュレーションを行い、さまざまな条件検討のためのデータセットを作成した。

手法特性の検討

従来のゲノム疫学手法をシミュレーションデータに適用してその結果を得るとともに、複数項目によって規定されるフェノタイプへの展開に鑑み、基本的な多変量データ解析手法を適用し、基本多変量解析手法のパフォーマンスをゲノム疫学研究の視点で概括した。

また、確率的ジェノタイプデータである次世代シーケンサーデータの取り扱いについては、単純な枠組みでの評価が済んでいないことから、対応づけるフェノタイプをいったん単純な二値型に戻し、複雑フェノタイプへの拡張を念頭に置きつつ、その関連検出特性について検討を加えた。

4. 研究成果

診断基準型フェノタイプの大規模データにおいて、クラスタリングを中心とした手法による疾患群亜分類が場合によって有効であること、また、ゲノム疫学解析的には、診断基準の個別項目に着目して遺伝的リスクを評価するアプローチと、患者集団の亜分類能力に基づいて個別項目を分解して遺伝的リスクを評価するアプローチのいずれもが実行可能であり、それぞれに特性があることが確認された。

一方、レアバリエントデータの扱いに関しては、その基本的な関連検出手法の定見も定まらない中、データの取り扱いのためのパラメタ設定、データ解析のためのパイプライン構築に関する成果はあったものの、解析手法上の成果としては、未完成の段階にとどまるものとなった。特に、グラフ理論・代数統計学

的アプローチが技術的・データ型的には有用であることを基礎的なレベルで確認することはできたが、それがいわゆるコモディーズのリスク検出の用途にどの程度のインパクトを持って応用可能であるかについては、有意な成果を得るに至らなかった。

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 9件)

Okada Y., Shimane K, Yamada R. et al. A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus in Japanese. PLoS Genet 8 e1002455 (2011)

Matsuse M, Takahashi M, Yamada R. et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population J Med Genet 48 645-8 (2011)

Nakata I, Yamashiro K, Yamada R. et al. Association between the SERPING1 Gene and Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Japanese PLoS One 6 e19108 (2011)

Hamaguchi Y., Fujimoto M., Yamada R., et al. Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome PLoS One 8 e60442 (2013)

Terao C., Hashimoto M., Yamada R. et al. Three Groups in the 28 joints for Rheumatoid Arthritis Synovitis - Analysis Using More than 17,000 Assessments in the KURAMA Database PLoS One 8 e59341 (2013)

Kawaguchi T., Sumida Y., Yamada R., et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese PLoS One 7 e38322 (2012)

Terao C., Ohmura K., Yamada R., et al. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population Arthritis & Rheum 65 472-80 (2013)

Miyake M., Yamashiro K., Yamada R., et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high

myopia Ophthalmology 121 225-233 (2013)

Tabara Y., Muro S., Yamada R., et al. Airflow limitation in smokers is associated with arterial stiffness: The nagahama study Atherosclerosis 232 59-64 (2014)

〔学会発表〕(計 3件)

Yamada R., Narahara M., Terao C. et al. Evaluation of power for linkage disequilibrium mapping 20th IGES Conference Heidelberg, Germany 2011

Yamada R. Statistical Challenges in the Analysis of Rare Genetic Variants in Association Studies, Discussant comment XXVI-th International Biometric Conference Kobe Japan (2012)

Kajimoto S., Yamada R. An Orthogonal Matrix, Which is Useful to Interpret the Restriction of Marginal Counts of Multi-way Tables. XXVI-th International Biometric Conference Kobe Japan (2012)

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 亮(京都大学)

研究者番号：50301106

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：