

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 25 日現在

機関番号： 82603

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2011～2012

課題番号： 23710228

研究課題名（和文） 人種比較による疾患感受性遺伝子の精密マッピング

研究課題名（英文） Fine-mapping of disease susceptibility genes by ethnic comparison

研究代表者

竹内 史比古 (TAKEUCHI FUMIHIKO)

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長

研究者番号： 50384152

研究成果の概要（和文）：

ゲノムワイド関連解析の成功により、疾患と関連する遺伝的多型が数多くの染色体領域に位置決定されてきた。本研究は、人種差を利用して、位置決定された染色体領域中の責任変異を絞り込む手法の開発を目的とした。

提案手法ではまず、染色体領域中の多型を、複数人種で強い連鎖不平衡を保つグループに分ける。次に、各グループを代表する多型を選び、重回帰分析により疾患に寄与するグループを絞り込む。

責任変異を絞り込めたのは、2型糖尿病と関連する5つの領域、虚血性心疾患・高血圧と関連する12q24領域、ハンセン病・クローン病と関連する13q14領域である。

本研究により、複数人種の関連解析を組み合わせて効率的に責任遺伝子多型リストが絞り込めることが分かった。様々な疾患解析に応用し、機能解析や治療薬の開発へと展開させることができる。

研究成果の概要（英文）：

Genome-wide association studies have successfully identified genetic polymorphisms associated with diseases in numerous chromosomal regions. In this project, we aimed to develop a method to filter the causal variant in the chromosomal region by exploiting ethnic difference.

In the proposed method, we first separated the polymorphisms in a chromosomal region into groups having strong mutual linkage disequilibrium across multiple ethnic groups. Next, we selected representative polymorphisms from each groups, and filtered the group responsible for the disease using multiple regression.

We could narrow down possible causal variants in five regions associated with type 2 diabetes, in 12q24 associated ischemic heart disease and hypertension, and in 13q14 associated with Leprosy and Crohn's disease. By combining association studies in multiple ethnic groups, we could filter the list of causal variants. By applying to various disease studies, the proposed method would enable earlier functional analysis and drug development.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	0	3,500,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム医科学

キーワード：ゲノムワイド関連解析

1. 研究開始当初の背景

ここ数年のゲノムワイド関連解析 (GWAS) の成功により、疾患形質と関連する遺伝的バリエーション(多型)が数多くの染色体領域に位置決定(マッピング)されてきた(報告された遺伝子多型の一覧が <http://www.genome.gov/gwastudies> に公開)。しかし、しばしば当該領域中に複数の遺伝子が存在し、そのうちのどれが責任遺伝子かを絞り込めない状況にある。この点が、GWAS の成果を病因の解明や創薬に展開する上での大きな障害となっている。

研究代表者らは日本人とスリランカ人についてメタボリックシンドロームの GWAS や追試研究、さらには欧州人との比較を行ってきた。これまでに明らかにできた点は、関連を示す多型の多くが人種間で共通するものの、人種ごとに、対立遺伝子の頻度やその遺伝的効果が異なることである。

2. 研究の目的

本研究は、この人種差を利用して、GWAS でマッピングされた染色体領域中の責任変異を絞り込む「手法」の開発を目的とする。作業仮説は、真の責任変異自体は人種共通に強い関連を示すのに対して、近傍の(責任変異以外の)多型は一部の人種で関連が弱まるというものである。

本研究の目標は、人種比較による疾患感受性遺伝子の精密マッピングを、実データに基づいて行い、その知見を方法論としてまとめること、さらにソフトウェアとして実装することである。

具体的には、研究代表者らが日本人とスリランカ人について行っているメタボリックシンドローム(糖尿病・血糖値・高血圧・脂質異常症・肥満・尿酸値・肝酵素など)の関連解析の結果、及び欧州人などに関して一般公開されている GWAS データを組み合わせ、人種横断的な解析を行う。責任多型のリストの絞り込み結果としては、‘関連領域中の多型(あるいは、その組み合わせから成るハプ

ロタイプ)の各々が責任変異そのものである事後確率’を用いる。疾患との関連を示す染色体領域のうち、ゲノム多型性の人種差が顕著なものについては効率的な絞り込みが期待できる。

3. 研究の方法

メタボリックシンドロームと関連する染色体領域について、人種比較による精密マッピングを行う。解析対象は、研究代表者らがこれまで研究してきた日本人とスリランカ人及び、データが公開されている欧州人を含む他人種とする。これまでに解析を行った染色体領域のうちの3つに興味深い人種差を見つけており、まずはこれらで責任変異の絞り込みを行うことを計画している。

染色体領域中の責任変異を他の多型から区別する指標として、疾患形質との関連の有無とともに、疾患形質が人類進化の過程で及ぼした影響の有無も利用する。作業仮説とするのは、責任変異は人種横断的に一貫した関連を示し、また自然選択も受け得るのに対して、領域中の他の多型は遺伝的浮動により人種ごとに関連が弱まっていることである。責任変異を絞り込むために、個々の一塩基多型(SNP)とハプロタイプについて、関連の人種間での一貫性・多型頻度の人種差及び自然選択の影響を検定する。

絞り込みにあたっての作業仮説は、真の責任変異自体は人種共通に強い関連を示すのに対して、近傍の(責任変異以外の)多型は遺伝的浮動により人種ごとに関連が弱まることである。提案手法ではまず、染色体領域中の多型を、複数人種で強い連鎖不平衡を保つグループに分ける。次に、各グループを代表する多型を選び、重回帰分析により疾患に寄与するグループを絞り込む。日本人とスリランカ人について SNP タイピングを行い、欧州人につ

いては公開データを用いた。またDNAサンプル採取の準備実験も行った。

4. 研究成果

責任変異を絞り込めたのは、2型糖尿病と関連するCDKAL1, CDKN2A/B, FTO, IGF2BP2, KCNQ1 (国際共同研究)、虚血性心疾患・高血圧と関連する12q24領域、ハンセン病・クローン病と関連する13q14領域である。責任変異が二つ以上存在することが分かった領域もあった。子宮頸癌については欧州人でHLA領域との関連が報告されているが、日本人では関連がみつからなかった。

本研究により、複数人種の関連解析を組み合わせて効率的に責任遺伝子多型リストが絞り込めることが分かった。様々な疾患解析に応用し、機能解析や治療薬の開発へと展開させることができる。本手法のソフトウェアは今後開発する。

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3件)

(1) Wang X, Chua HX, Chen P, Ong RT, Sim X, Zhang W, Takeuchi E, Liu X, Khor CC, Tay WT, Cheng CY, Suo C, Liu J, Aung T, Chia KS, Kooner JS, Chambers JC, Wong TY, Tai ES, Kato N, Teo YY

Comparing methods for performing trans-ethnic meta-analysis of genome-wide association studies

Hum. Mol. Genet. 査読有 (2013) 22:2303-2311.

DOI:10.1093/hmg/ddt064

(2) Takeuchi F, Yokota M, Yamamoto K, Nakashima E, Katsuya T, Asano H, Isono M, Nabika T, Sugiyama T, Fujioka A, Awata N, Ohnaka K, Nakatochi M, Kitajima H, Rakugi

H, Nakamura J, Ohkubo T, Imai Y, Shimamoto K, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N

Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese

European Journal of Human Genetics 査読有 (2012) 20:333-340.

DOI:10.1038/ejhg.2011.184

(3) Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J.

Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians

Nature Genetics 査読有 (2011) 43:531-538.

DOI:10.1038/ng.834

[学会発表] (計3件)

(1) Horikoshi M, Wiltshire S, Ferreira T, Kato N, Huyghe J, Mahajan A, Takeuchi F, Teo YY, Zeggini E, Morris A, McCarthy M, T2D-GENES consortium

Fine-Mapping of Type 2 Diabetes Susceptibility Loci via Trans-Ethnic Meta-Analysis

72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Associations

2012年06月11日~2012年06月11日

フィラデルフィア (米国)

(2) Takeuchi F

Fine-mapping of 13q14 locus associated with susceptibility to leprosy and Crohn' s disease

61th annual meeting of the American Society of Human Genetics

2011 年 10 月 13 日

モントリオール (カナダ)

(3) Horikoshi M, Wiltshire S, Kato N, Asimit J, Rayner N, Robertson N, Takeuchi F, Mahajan A,

Teo YY, Zeggini E, Morris A, McCarthy M
Trans-ethnic fine-mapping of Type 2 Diabetes susceptibility loci using a "Cosmopolitan" reference panel for imputation

61th annual meeting of the American Society of Human Genetics

2011 年 10 月 14 日

モントリオール (カナダ)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 史比古 (TAKEUCHI FUMIHIKO)

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・室長

研究者番号 : 50384152

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :