

ゲノムワイド関連解析を通じた 疾患感受性遺伝子の同定

岡田 随象

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute

(E-mail: yokada-tyk@umin.ac.jp Web: <http://plaza.umin.ac.jp/~yokada/>)



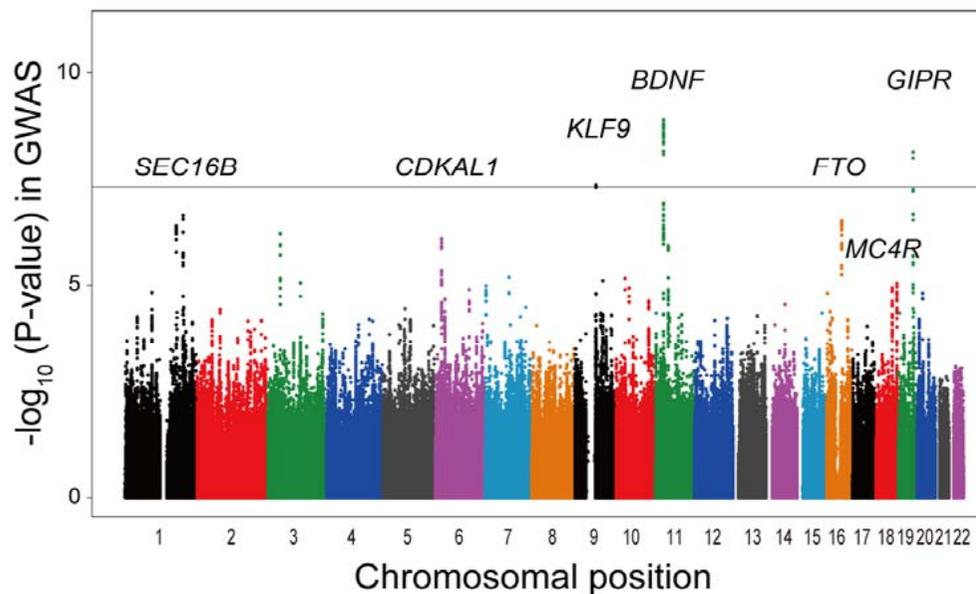
- **日本人集団におけるゲノムワイド関連解析**
- 統計解析を通じた遺伝的背景の解明
- ゲノムワイド関連解析の今後の展望

【ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS)】

- ・ 遺伝情報と形質情報との結びつきを評価する、**遺伝統計学**の一手法。
- ・ **数万人**を対象に、ヒトゲノム全体を網羅する**数百～1千万箇所の一塩基多型 (SNP)**のジェノタイプデータを用いて、対象形質との関連を評価。
- ・ 2002年に、日本の理化学研究所で世界に先駆けて実施された。
- ・ 2011年までに、**200以上の形質**に対し**1,000以上のGWAS**が報告されている。

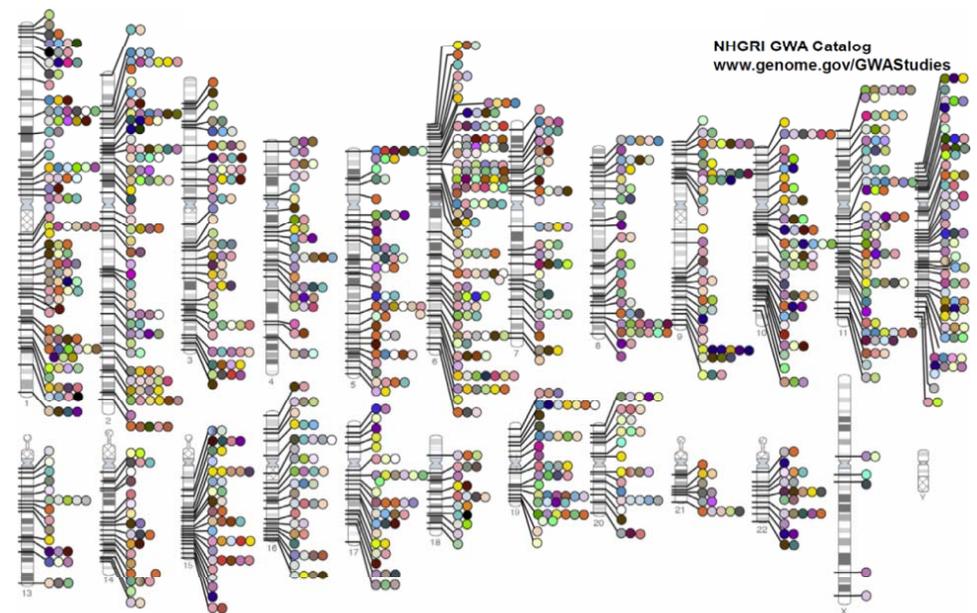
GWASの報告例

日本人集団における肥満(BMI)に対するGWAS



(Okada Y. et al. *Nature Genetics*. 2012)

GWASで同定された関連遺伝子のマップ

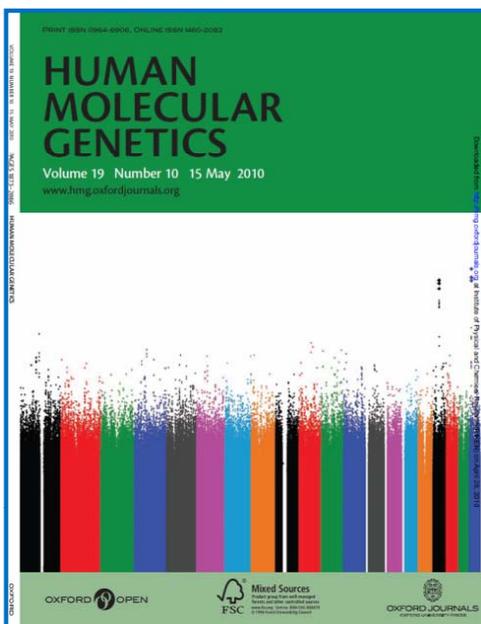
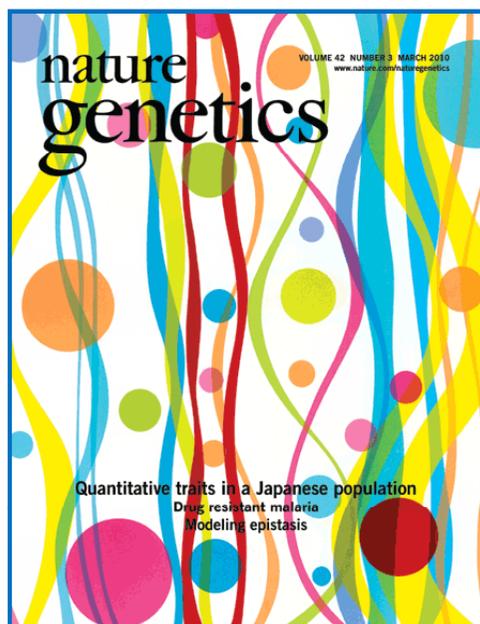


<http://www.genome.gov/GWASStudies/>

【日本人集団を対象としたゲノムワイド関連解析】

・ バイオバンク・ジャパン プロジェクトによって収集された**日本人数万人**を対象に、**30以上の形質**に対するゲノムワイド関連解析を実施。

- ① **疾患**：関節リウマチ、SLE、炎症性腸疾患、大腸癌
- ② **血液学的検査値**：赤血球、白血球、血小板測定値
- ③ **生化学的検査値**：肝機能、腎機能、脂質マーカー、炎症反応マーカー
- ④ **身体計測値**：身長、肥満



Partners in inflammation

11 March 2011

Two genes that affect Caucasians and a variant of the inflammatory gene *interleukin-6* affect the abundance of a marker of systemic inflammation in the Japanese

Individuals with increased levels of C-reactive protein (CRP) in the blood are at increased risk for various diseases linked to inflammation, such as colorectal cancer and cardiovascular diseases. Now, a research team in Japan including Yukinori Okada and colleagues at the



理研がIL6中で

オーダーメイド医療へ

理化学研究所ゲノム・システム生物学センターの研究者らが、日本人の肥満と炎症性疾患の関連を明らかにし、IL6の遺伝子多型が肥満と炎症性疾患の関連を調節していることを示した。この研究成果は、オーダーメイド医療への応用が期待されている。

アジア人の肥満 新規5遺伝子を発見

個人と疾患の関係解明に道

理 研

理化学研究所は、遺伝子多型を対象にゲノムを網羅的に調べるゲノムワイド関連解析を行い、アジア人の肥満の指標となるスカーズムの解明に貢献する成果となる。

白血球数の個人差解明

5成分数 新規9遺伝子発見

理化学研究所ゲノム医学研究センターの研究チーム(高橋篤子チーム)は、免疫・アレルギー反応の強弱など個人差の解明につながる新たな解析結果を照合させる知見を得た。日本人の集団から採取した検体を用いて、ゲノムワイド関連解析を実施。数にかかわる11遺伝子を同定し、このうち9つが新規のものだった。また欧米人1万5600人から得た解析結果と照合させると、11遺伝子のうち3個が関連していた。

形質		同定した遺伝子領域数	新規報告の遺伝子領域数
疾患	RA Rheumatoid arthritis	18	15
	SLE Systemic lupus erythematosus	7	1
	IBD Inflammatory bowle disease	2	1
	- Colon cancer	2	1
血液学的 検査値	WBC White blood cell count	5	4
	- White blood cell subtype counts	12	10
	RBC Red blood cell count	8	7
	Plt Platelet count	6	1
	Hb Hemoglobin	2	1
	Ht Hematocrit	2	1
	MCV Mean corpuscular volume	15	6
	MCH Mean corpuscular hemoglobin	15	8
	MCHC Mean corpuscular hemoglobin concentration	7	5
生化学的 検査値	GGT Gamma-glutamyl transferase	2	1
	ALP Alkaline phosphatase	4	1
	AST Aspartate aminotransferase	2	1
	ALT Alanine aminotransferase	2	1
	HDL-C HDL cholesterol	3	0
	LDL-C LDL cholesterol	0	0
	TG Triglyceride	4	0
	CK Creatine kinase	1	1
	TP Total protein	2	2
	ALB Serum albumin	1	1
	NAP Non-albumin serum protein	3	3
	BUN Blood urea nitrogen	13	12
	sCr Serum creatine	8	4
	UA Urate	5	2
	CRP C-reactive protein	3	1
身体計測値	- Adult height	8	2
	BMI Body Mass Index	7	2
合計		169	95

- ・ 169個の関連遺伝子領域を同定し、そのうち95個が新規の発見であった。
- ・ 11報の主著論文、16報の共著論文、1件の特許として報告。

- **関節リウマチ (RA)** に対するゲノムワイド関連解析

Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population

Yukinori Okada^{1-3,40}, Chikashi Terao^{4,5,40}, Katsunori Ikari^{6,40}, Yuta Kochi^{1,2,40}, Koichiro Ohmura⁵, Akari Suzuki¹, Takahisa Kawaguchi⁴, Eli A Stahl^{7,8}, Fina A S Kurreeman⁷⁻⁹, Nao Nishida¹⁰, Hiroko Ohmiya³, Keiko Myouzen¹, Meiko Takahashi⁴, Tetsuji Sawada¹¹, Yuichi Nishioka¹², Masao Yukioka¹³, Tsukasa Matsubara¹⁴, Shigeyuki Wakitani¹⁵, Ryota Teshima¹⁶, Shigeto Tohma¹⁷, Kiyoshi Takasugi¹⁸, Kota Shimada¹⁷, Akira Murasawa¹⁹,

- **腎機能検査指標** に対するゲノムワイド関連解析

Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations

Yukinori Okada^{1,2,41*}, Xueling Sim^{3,4,41}, Min Jin Go^{5,41}, Jer-Yuarn Wu^{6,7,41}, Dongfeng Gu^{8,41}, Fumihiko Takeuchi^{9,41}, Atsushi Takahashi¹, Shiro Maeda¹⁰, Tatsuhiko Tsunoda¹¹, Peng Chen¹², Su-Chi Lim¹²⁻¹⁴, Tien-Yin Wong¹⁵⁻¹⁷, Jianjun Liu¹⁸, Terri L Young¹⁹, Tin Aung^{15,16}, Mark Seielstad²⁰, Yik-Ying Teo^{3,12,18,21,22}, Young Jin Kim⁵, Jong-Young Lee⁵, Bok-Ghee Han⁵, Daehee Kang²³, Chien-Hsiun Chen^{6,7}, Fuu-Jen Tsai⁷,

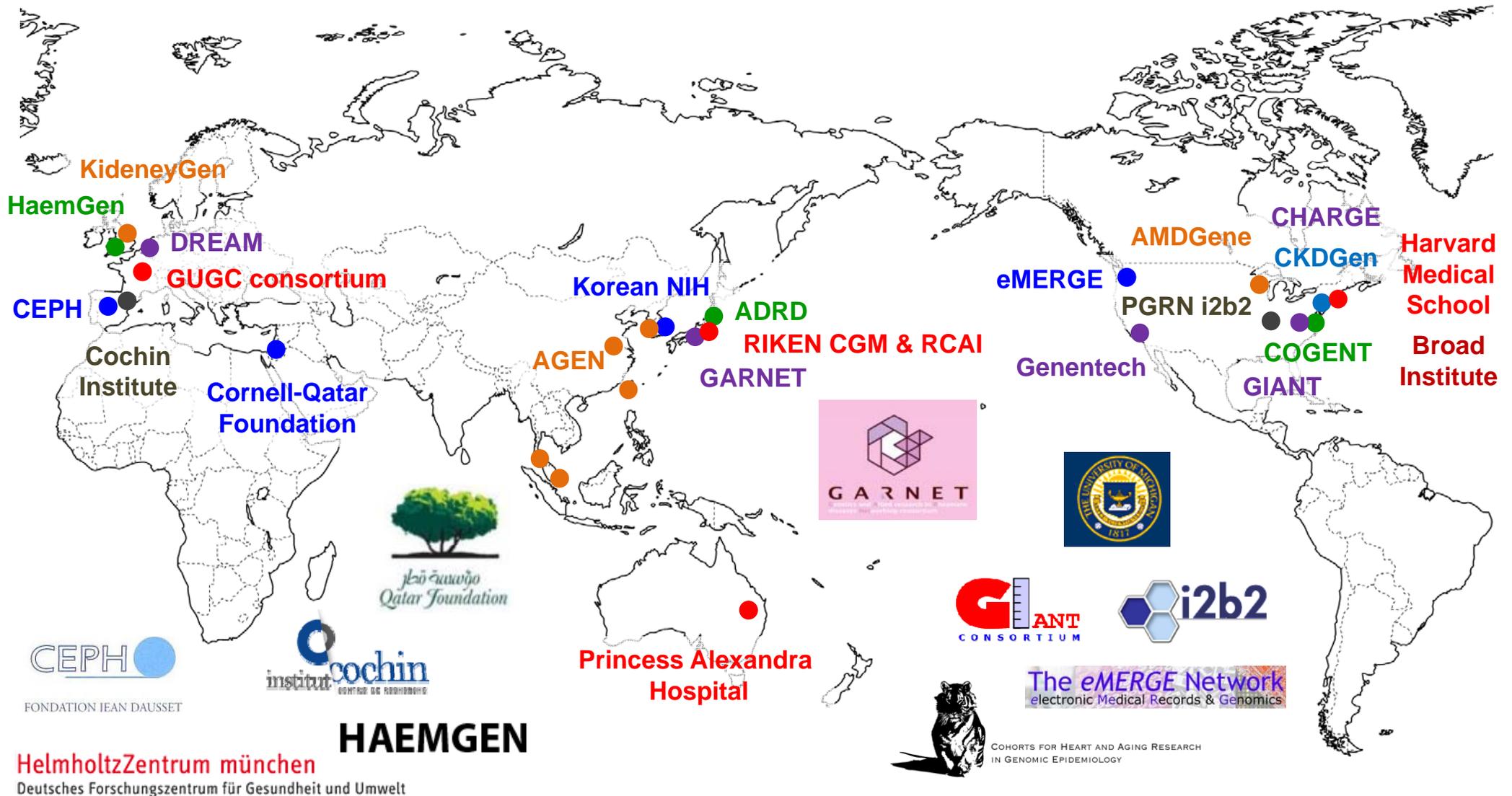
- **Body Mass Index (BMI)** に対するゲノムワイド関連解析

Common variants at *CDKAL1* and *KLF9* are associated with body mass index in east Asian populations

Yukinori Okada^{1,2}, Michiaki Kubo³, Hiroko Ohmiya¹, Atsushi Takahashi¹, Natsuhiko Kumasaka¹, Naoya Hosono³, Shiro Maeda⁴, Wanqing Wen⁵, Rajkumar Dorajoo^{6,7}, Min Jin Go⁸, Wei Zheng⁵, Norihiro Kato⁹, Jer-Yuarn Wu^{10,11}, Qi Lu¹², GIANT consortium¹³, Tatsuhiko Tsunoda¹⁴, Kazuhiko Yamamoto², Yusuke Nakamura¹⁵, Naoyuki Kamatani¹ & Toshihiro Tanaka¹⁶

(Okada Y. et al. *Nature Genetics*. 2012)

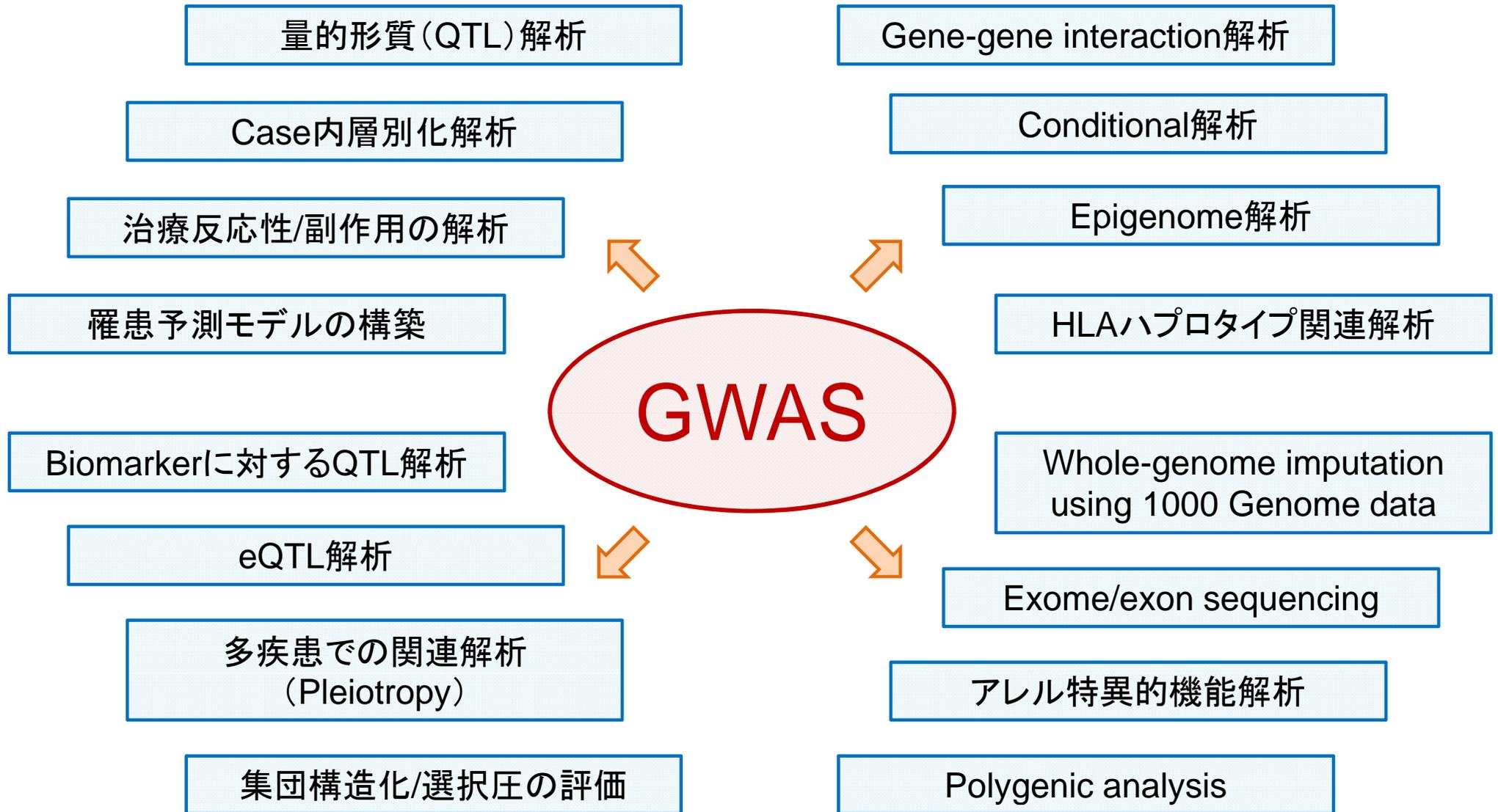
【国際コンソーシアム・海外研究施設との共同研究】



- ・ 20以上の国際コンソーシアム、海外研究施設との共同研究を実施。
- ・ 実務者および研究責任者として参加。

- 日本人集団におけるゲノムワイド関連解析
- **統計解析を通じた遺伝的背景の解明**
- ゲノムワイド関連解析の今後の展望

【GWASデータを用いた遺伝統計解析の実施】

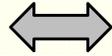


- ゲノムワイドのジェノタイプデータに含まれる膨大な情報を引き出すためには、疾患や遺伝子領域の性質を考慮した遺伝統計解析が不可欠である。

【eQTL解析とGWASの統合】

2つのゲノムワイド解析を統合

SLE GWAS

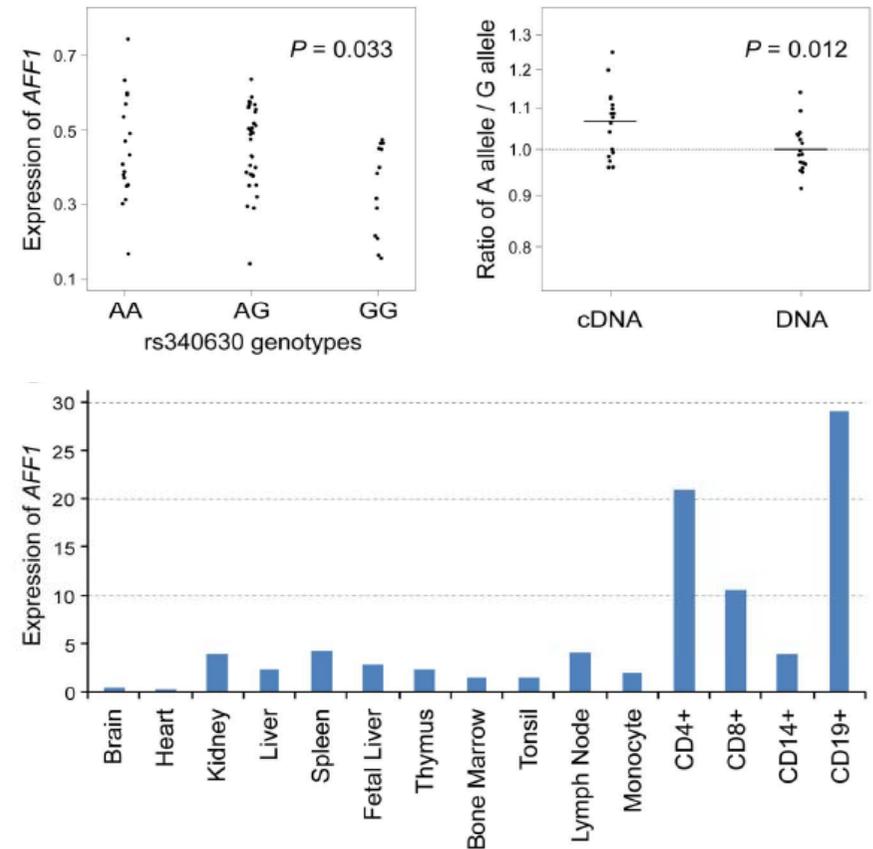


ゲノムワイド
eQTL解析

Replication解析

新規感受性遺伝子
AFF1の同定

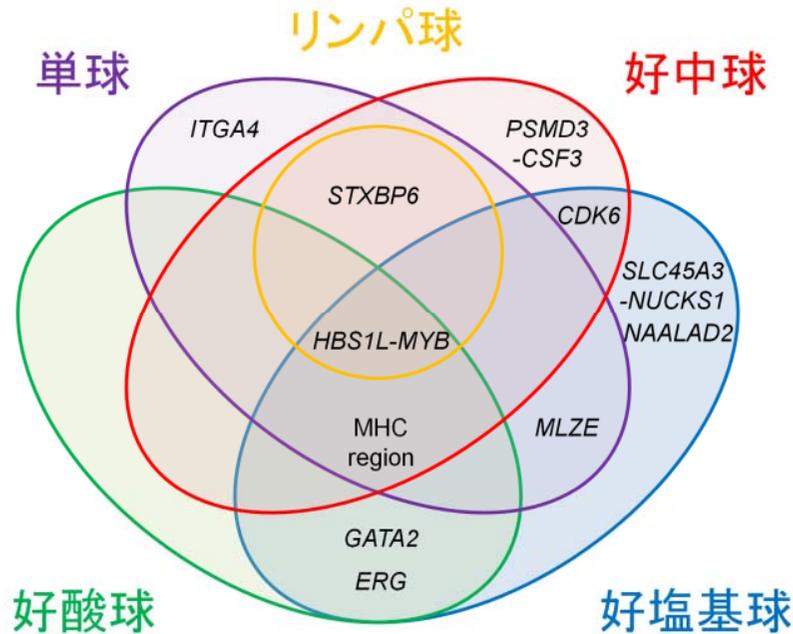
AFF1遺伝子のeQTL解析



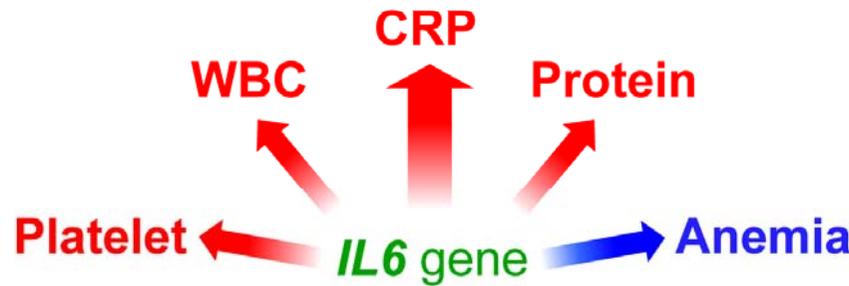
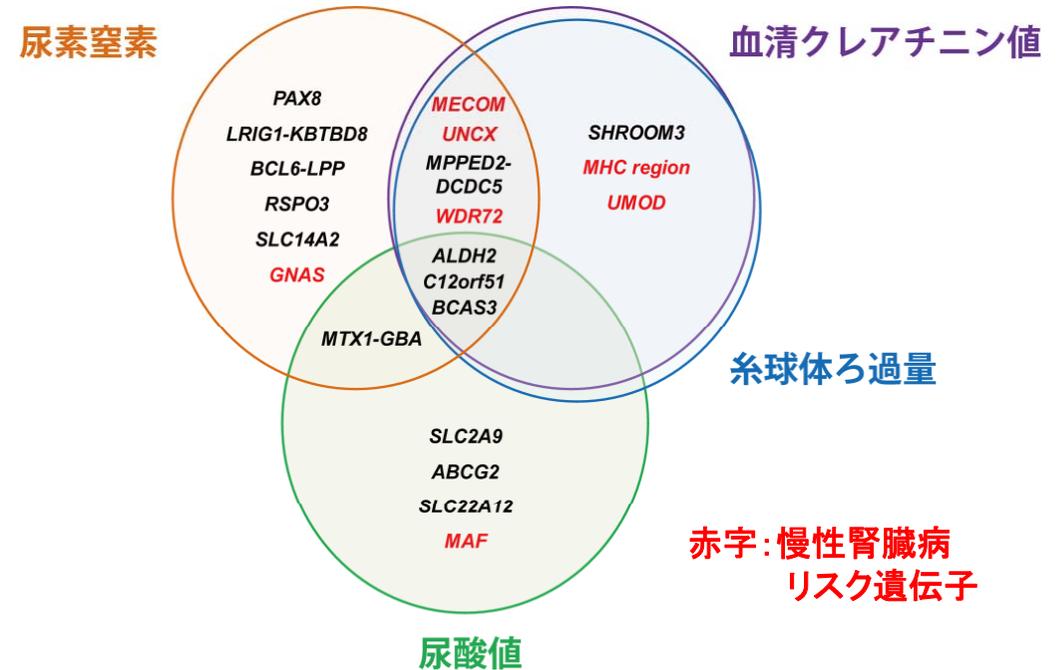
- ・ B-cellにおけるmRNA発現量とゲノムワイドSNPとの関連解析 (eQTL解析) を実施し、SLE感受性遺伝子領域が有意にeQTL領域であることを報告した。
- ・ SLE GWAS結果とeQTL解析を統合し、効率的なreplication study候補SNPの選択を行うことにより、新規のSLE感受性遺伝子AFF1を同定した。

【多面的関連 (Pleiotropy) の検討】

白血球分画における多面的関連



腎機能指標における多面的関連



IL6遺伝子領域における多面的関連

ゲノムワイド関連解析で同定された遺伝子領域において、複数の異なる形質に対する多面的関連 (pleiotropy) が認められた。

(Okada Y. et al. *PLoS Genetics*. 2011, *Human Molecular Genetics*. 2011, *Nature Genetics*. 2012)

【主成分ベクトルを用いたPleiotropyの評価】

- 相関関係にある複数の形質にPleiotropyが認められる場合、形質間の相関関係に由来する擬似的なPleiotropyと真のPleiotropyとの区別が重要となる。
- 複数の形質に主成分分析を行い、得られた主成分ベクトルに対するGWASを実施することにより、primaryに関連を示す遺伝子領域の同定が可能となる。

Phenotype 1 ~ SNP.

Phenotype 2 ~ SNP.

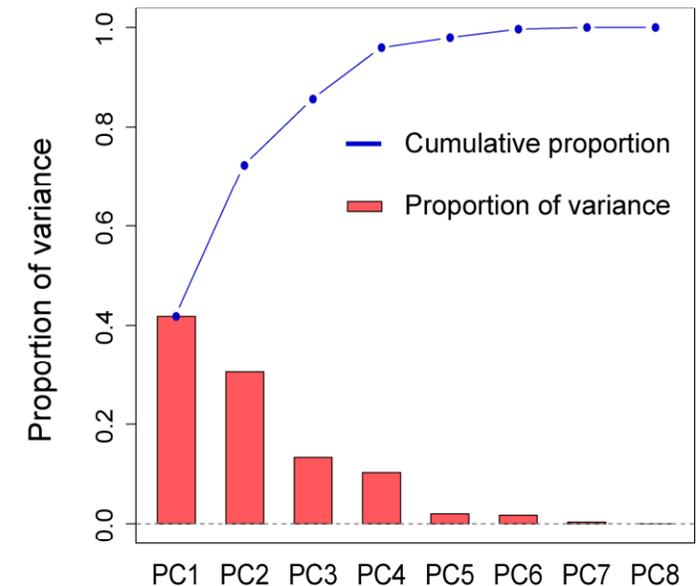
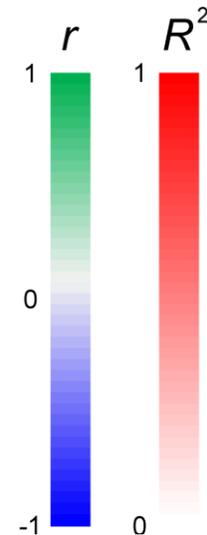
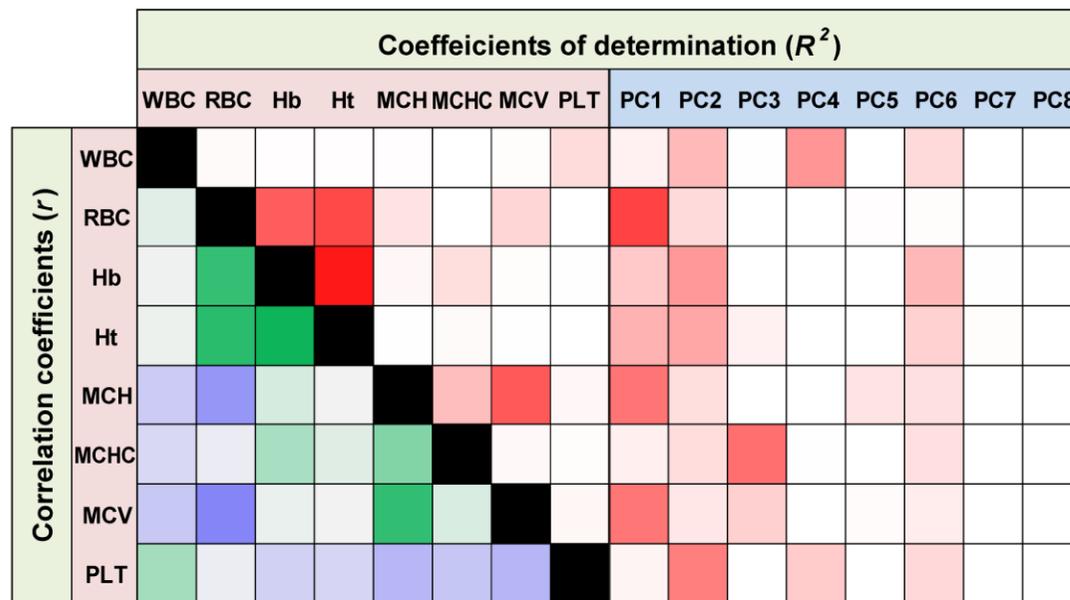
Phenotype 3 ~ SNP.



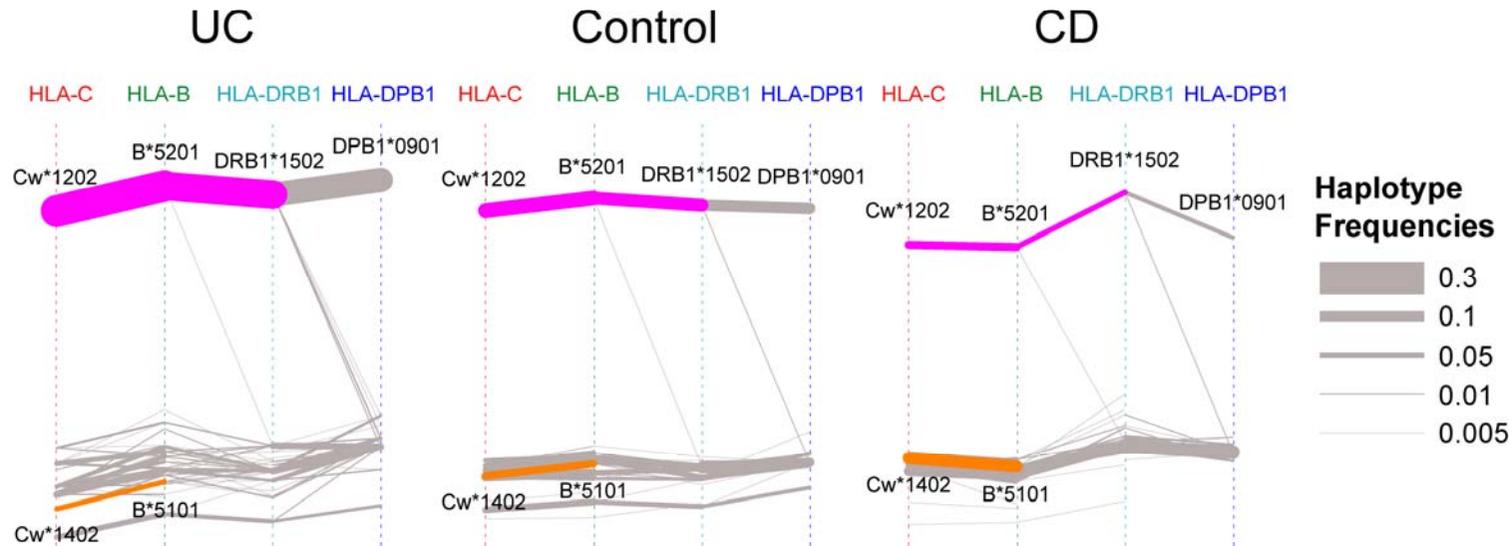
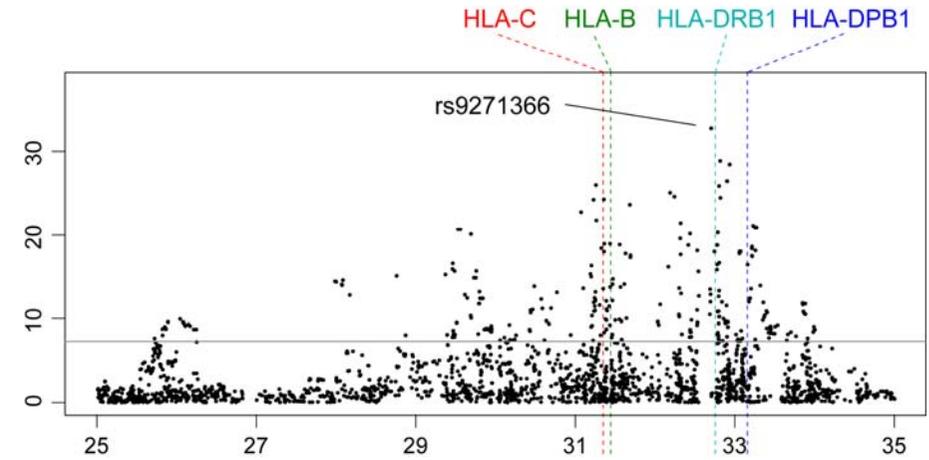
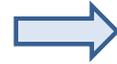
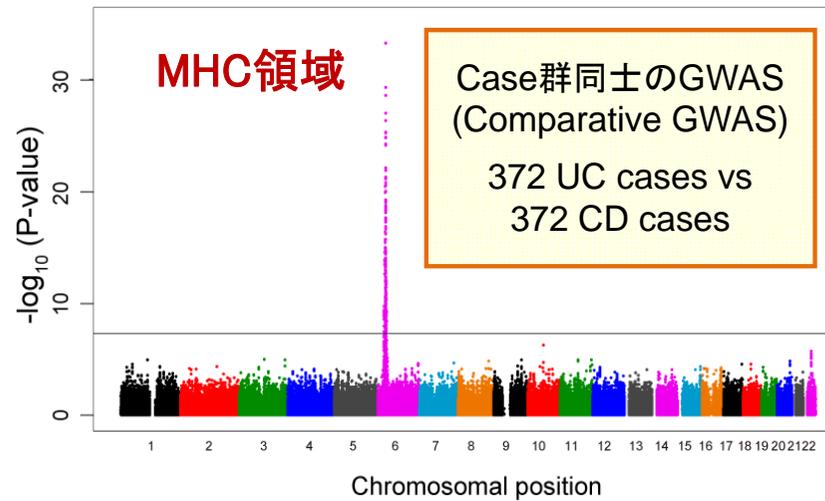
PC 1 ~ SNP.

PC 2 ~ SNP.

PC 3 ~ SNP..



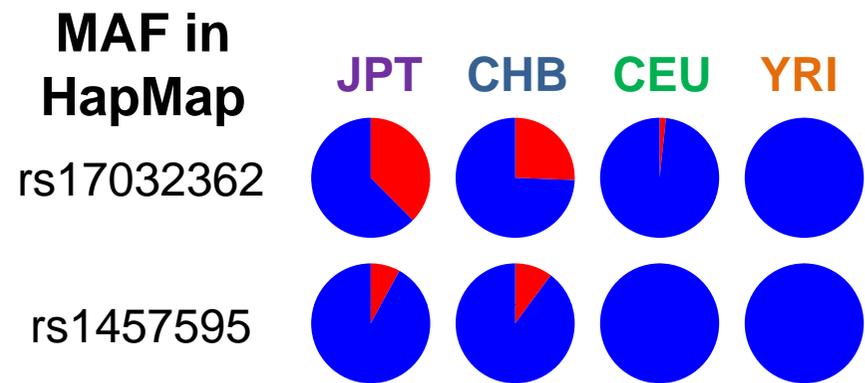
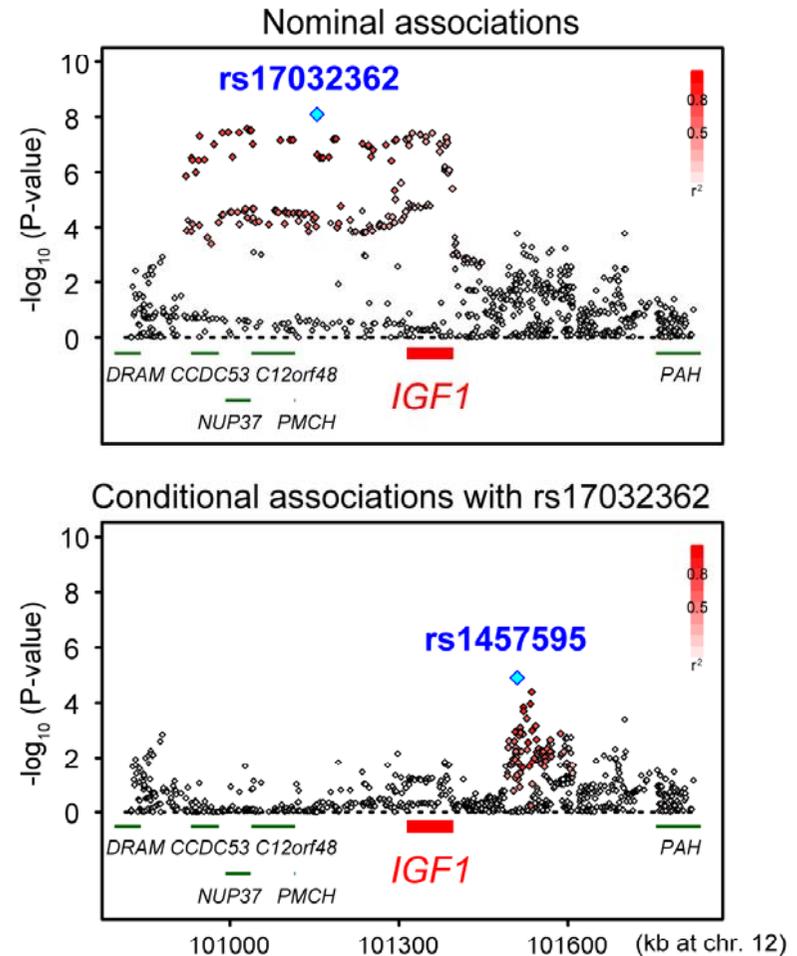
【MHC領域におけるHLAハプロタイプ解析】



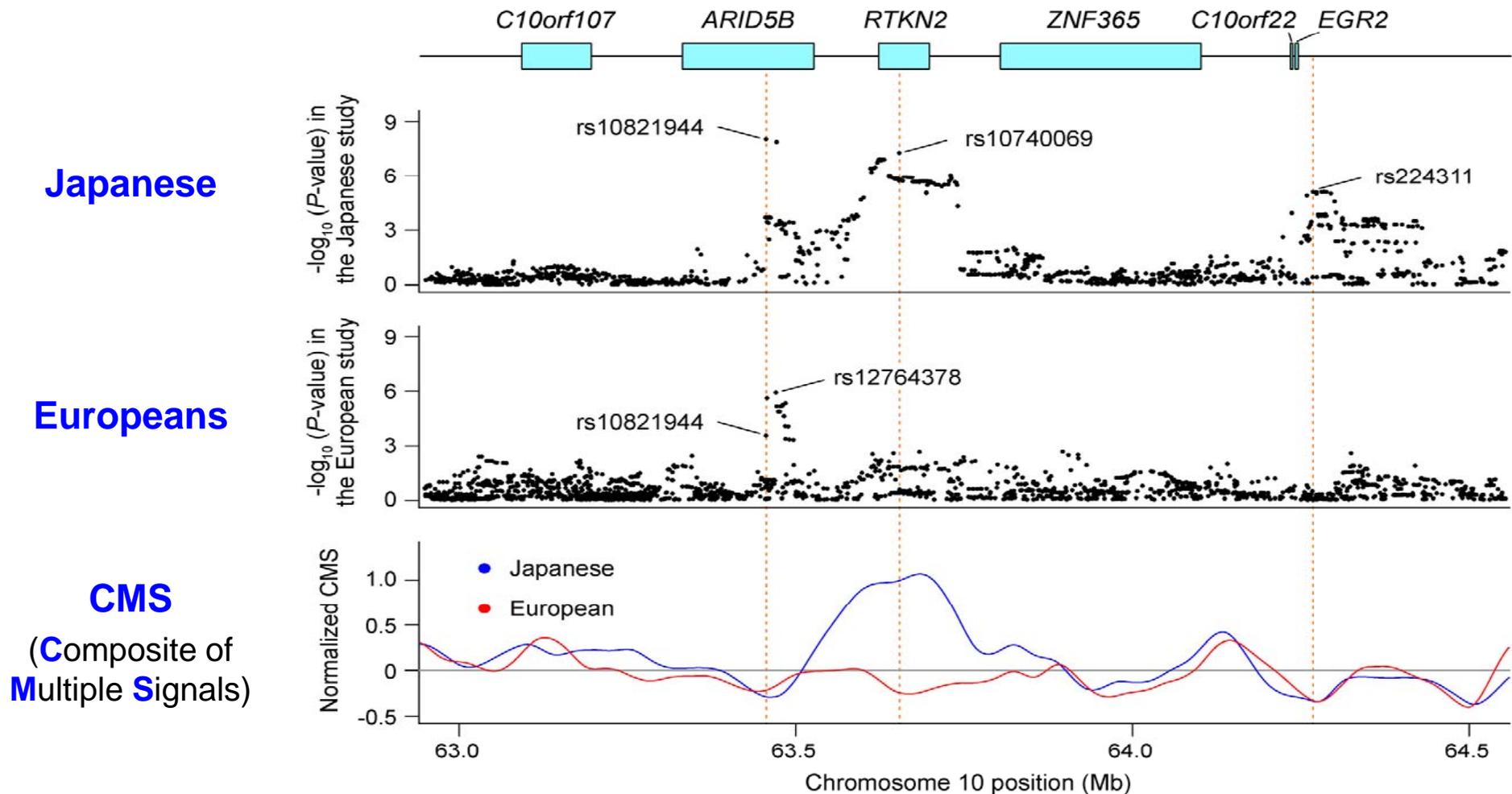
- ・ MHC領域の解析を通じて、潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に反対方向の効果をもつHLAハプロタイプ(HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502)を同定した。

【同一領域内における複数の関連多型の人種間比較】

- *IGF1* (insulin-like growth factor 1) は、筋骨格系制御遺伝子であり、成人身長への関与が知られている。
- 欧米人種を対象としたゲノムワイド関連解析では、*IGF1* 領域と成人身長との関連は同定されなかった。
- 我々は、*IGF1* 領域内に複数の成人身長関連多型がアジア集団特異的に存在することを同定した。
- 2SNP共に、アジア人種で高いアレル頻度を示したが、欧米人種/アフリカ人種では多型性を示さなかった。
- このような関連多型の蓄積が、人種間の多様な身長分布差に寄与するものと考えられた。



【選択圧 (selection pressure) の人種間比較】

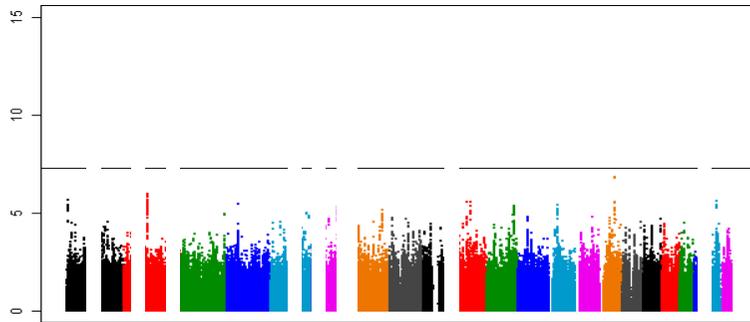


CMS ... 集団における選択圧を示す指標

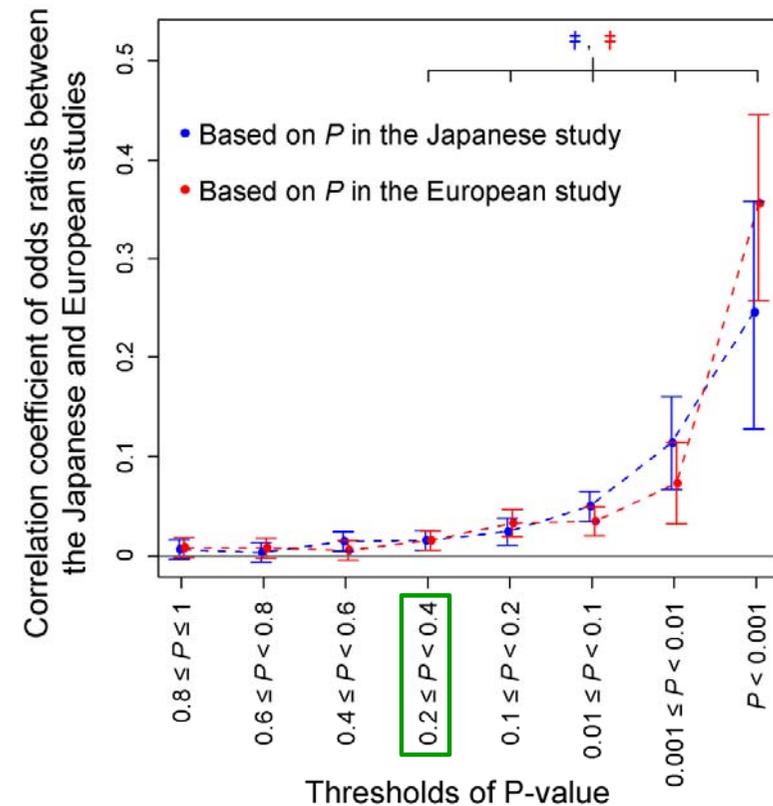
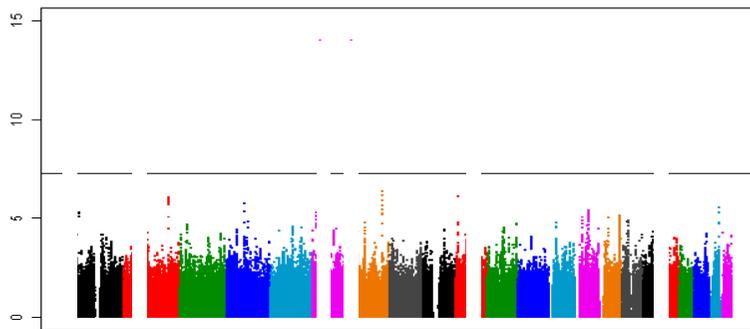
- ・ RTKN2遺伝子領域における関節リウマチ罹患リスクは、日本人集団でのみ認められた。
- ・ 同領域では日本人集団特異的な選択圧が観測され、疾患リスクアレルが過去の日本人集団の生活環境において生存に有利に働いていた可能性が示唆された。

【Polygenic effectの人種間比較】

欧米人集団における関節リウマチGWAS



日本人集団における関節リウマチGWAS



Polygenic effect model ... 弱い効果を持つ多数のcommon variantの組み合わせによって疾患の遺伝的背景が説明されるモデル。Common variant modelとrare variant modelの間を繋ぐモデルと解釈されている。

- 欧米人集団および日本人集団における関節リウマチGWASの比較を通じて、polygenic effectが異なる人種間で共有されることを初めて報告した。

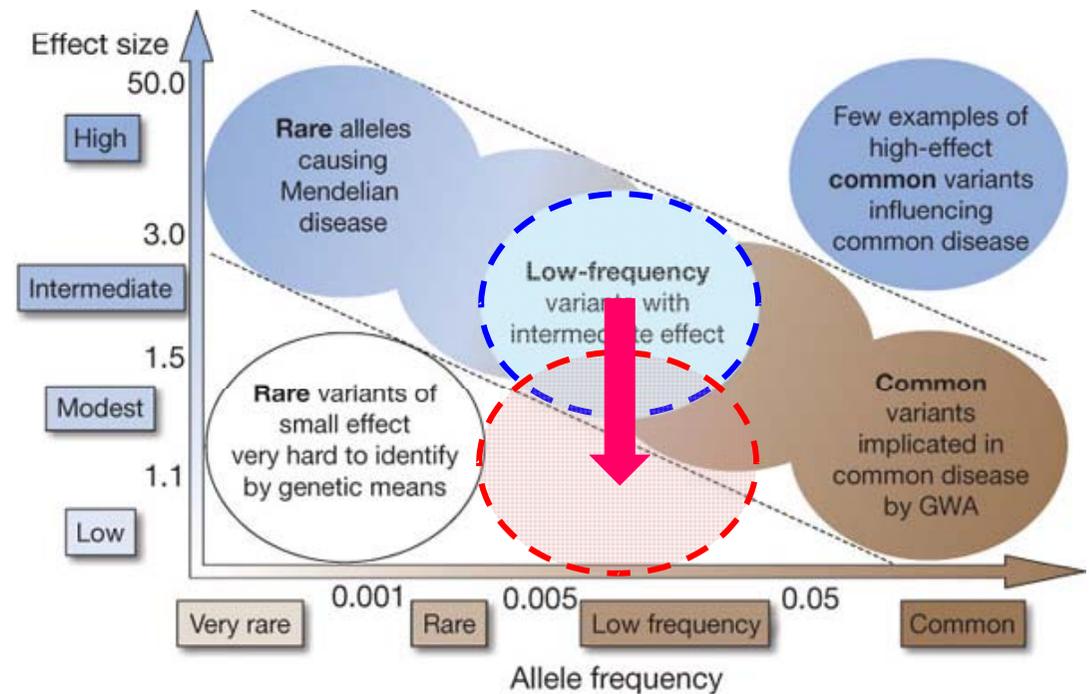
- 日本人集団におけるゲノムワイド関連解析
- 統計解析を通じた遺伝的背景の解明
- **ゲノムワイド関連解析の今後の展望**

【次世代シーケンサーを用いたrare variant解析】



The case of the missing heritability

(Brendan Maher. *Nature*. 2008)



- 次世代シーケンサーの普及により、rare variantを同定するプロジェクトは大きな成果を上げている (ex. 1000 Genome Project, Exome Sequencing Project)。
- Common variantで説明されない遺伝リスク(**missing heritability**)がrare variantにより説明されると期待されたが、common diseaseにおいては難航している。
- 検出力の観点より、rare variant解析においては、common variant解析より多くのサンプル数が必要となる可能性が示唆されている。

- Electronic Medical Record
- ICD-9 codes
- Biomarker
- Metabolites
- Social networks

- Multi-ethnic GWAS meta-analysis
- 1000 Genome imputed GWAS
- HLA allele/amino acid analysis
- Polygenic analysis

GWAS

**Phenome-wide
analysis**

**Rare variant
Chip study**

遺伝統計学

- ImmunoChip study
- MetaboChip study
- ExomeChip study
- LOF variant analysis

- Cell-specific eQTL
- RNA-seq, Chip-seq
- Histone mark
- Transcription motif
- ENCODE project

**Epigenome
analysis**

**Exome
analysis**

- Mendelian family
- Targeted capture
- Gene-based analysis
- Somatic mutation

謝辞

理化学研究所 ゲノム医科学研究センター

— 久保充明

統計解析研究チーム

— 高橋篤 熊坂夏彦 湯川芳樹 冨塚耕平 森田美砂子

自己免疫疾患研究チーム

— 山本一彦 鈴木亜香里 高地雄太 島根謙一 明前敬子

循環器疾患研究チーム

— 田中敏博

情報解析研究チーム

— 角田達彦

京都大学 ゲノム医学センター 統計遺伝学教室

— 山田亮 川口喬久 吉住明子

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

— 中村祐輔 松田浩一 鎌谷洋一郎 長井はるみ

情報解析研究所

— 鎌谷直之

Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Broad Institute

— Robert M Plenge, Soumya Raychaudhuri, Paul IW de Bakker

オーダーメイド医療実現化プロジェクト

GARNETコンソーシアム