

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等克服研究事業）
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究
分担研究報告書

日本人の遺伝子変異データベースの構築

研究分担者 松田 文彦 京都大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

ヒト疾患の解析に全ゲノムシーケンスが利用可能となったことで、稀少難治性疾患の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積されると考えられるが、効率的な研究の実施、医学的価値の高い成果の創出、患者の適切な診断治療においては、疾患原因遺伝子情報を共有するシステムの構築が不可欠である。本課題では、稀少難治性疾患研究拠点が連携し、日本人遺伝子リファレンス情報（3,248人の健常者のSNP頻度情報、1,208検体のエクソーム解析情報）、稀少難治性疾患の遺伝子変異情報をデータベースに集約し公開した。本データベースが難病研究の中核として機能することは疑いなく、疾患遺伝子情報を手がかりとして当該疾患領域の医療・研究が加速され、難病研究領域の全体的なレベルアップに繋がるとともに、希少難治性疾患の遺伝子診断における標準化が進むなど、臨床に直結する基盤情報が提供される。

A. 研究目的

難病の研究や診断治療において、全ゲノムシーケンスを利用した原因遺伝子の探索は極めて強力なアプローチである。平成23年度より「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」が開始されたことで、従来とは比較にならない量の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積されると考えられる。そういった情報を公開・共有することは、重複を回避した効率的な研究の実施と、さらなる医学的価値の高い成果の創出に不可欠であり、患者の適切な診断治療にも欠かせない。しかし、疾患遺伝子解析研究で収集した臨床情報や解析された遺伝子情報を全国で統一的に管理・運用するナショナルデータベースは、これまでに構築されていない。そこで、稀少難治性疾患研究拠点間の連携で、難病の発症や予後等に関連する遺伝子変異情報を集約したデータベースを構築し、蓄積した情報を広く公開することで、科学的価値の高い成果を創造し、精度の高い診断、迅速な治療方針の決定による質の高い「個の医療」の実現に資することを目標とする。

B. 研究方法

拠点と一般研究班の緊密な連携のもと、

厚労省「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の各研究班に集積された難病患者の検体の遺伝子解析情報を対象に、遺伝子リファレンスライブラリーの構築を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は、京都大学倫理委員会の承認を得て実施する。エクソーム解析や全ゲノムシーケンスなど網羅性の高いデータを扱うことから、データの公開・共有にあたっては、インフォームドコンセントで同意が得られているもののみとし、それに応じて公開レベルを設けるなど、十分に配慮する。共同研究機関においては、各機関の倫理委員会で承認を得たプロトコールに基づいた解析情報のみを利用し、データベースへは、匿名化された情報のみを受領する。

C. 研究結果

データベース構築

データベース設計に先立ち、各班から疾患基礎情報項目一覧の提供を受け、構築に必要なデータ構造を考案した。また、変異情報の授受に必要なデータフォーマットの定義、及び、それに則した遺伝子データベースの設計と構築を実施した。データ閲覧用インターフェイスの開発と全データエン

トリー登録を完了した 2013 年 11 月 12 日に、遺伝子リファレンスライブラリーデータベース (Human Genetic Variation Database : HGVD) を公開し、情報の配信を開始した。

(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/index.html>)

データエントリー

日本人集団のゲノム変異情報の集約を実施した。具体的には、SNP アレイを用いたゲノムスキャンニング法により得られた約 3,248 人の健常者の一塩基多型頻度情報の標準化を行い、データベースに蓄積した。次世代シーケンサーによる日本人ゲノム変異情報については、研究分担者から提供されたデータも含め、計 1,208 検体のエクソームシーケンス情報より多種多様なゲノム変異情報を抽出し、それらの頻度情報を集約してデータベースへ蓄積した。

京都大学でエクソーム解析を実施した DNA 検体 300 例については、ゲノムスキャンニング法による一塩基多型解析、及び、発現解析アレイによる末梢血 RNA からの遺伝子発現解析も実施した。これらの情報をもとに、遺伝子多型と発現量との関連解析 (eQTL 解析) を実施し、結果をデータベースに登録した。エクソーム解析で見出された新規のゲノム変異の機能的役割を解釈する上で有用な情報となることが期待される。

ゲノム解析によって同定された難病の原因となる日本人特異的な遺伝子変異の情報提供を受けてデータベースに蓄積し、12 疾患、215 変異の登録を完了した。また、変異データ登録システムを設計・構築・公開し、様々な研究施設からのデータ受け入れ態勢を整えた。本年度中にさらに 35 遺伝子、600 変異のデータが登録される予定である。

情報の発信

データベースの公開に先立ち、本事業のウェブページを立ち上げ、プロジェクトの概要・目的・研究計画、及び、各研究班の研究内容に関する情報を発信した (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/IntractableDiseases>)。データベース公開時には、記者会見をおこない、情報の周知に努めた。また、研究代表者、研究分担者および一般研究班の連携協力者の参加による

研究成果進捗報告を兼ねた一般公開ワークショップを開催し、研究内容・意義についての幅広い普及を行った。

・「次世代遺伝子解析装置を用いた難病研究」平成 24 年度第 1 回ワークショップ

2012 年 9 月 6 日、京都大学芝蘭会館稲盛ホール

平成 24 年度第 2 回ワークショップ

2013 年 3 月 23 日、東京国際フォーラム

平成 25 年度第 1 回ワークショップ

2013 年 8 月 24 日、京都大学芝蘭会館稲盛ホール

D. 考察

本研究事業が提供する日本人固有のゲノム変異情報は、希少難治性疾患の研究に携わる研究者のみならず、多くのヒト疾患研究者にとって極めて価値の高いものである。日本人の遺伝子変異情報、および、多種の希少難治性疾患の関連遺伝子変異を集積した本データベースが難病研究の中核として機能することは疑いなく、疾患遺伝子情報を手がかりとして当該疾患領域の医療・研究が加速され難病研究領域の全体的なレベルアップに繋がるとともに、希少難治性疾患の患者の遺伝子診断における標準化が進むなど、臨床に直結する基盤情報が提供される。本データベースを研究者が利活用することによって、日本人での遺伝病の原因遺伝子の発見や、見出された変異が疾患発症に関わる可能性の評価・解釈、種々の病気になるやすい遺伝的体質の解明が大きく進展するものと期待される。

E. 結論

運営委員会で策定された事業計画と制度設計に沿って計画通りに事業を推進し、2013 年 11 月 12 日に遺伝子リファレンスライブラリーデータベースを公開した。本データベースの利活用により、疾患の原因変異究明のプロセスが飛躍的に向上することが期待できる。将来に向けて、本事業で得られた成果やバイオリソースなどを、研究者コミュニティが広く活用できるような仕組みを今後さらに発展させることが重要である。今後は、日本人ゲノム変異データベースの検体数を増やすとともに、難病の遺伝子変異のデータベース登録を難病研究班にうながし、新たなデータの蓄積、機能の向上、維持管理などを継続的におこない、より充実したデータベースとすることが重

要である。本事業によっておこなわれた大規模研究成果のデータベース化と公開により、難病研究、ゲノム医学研究が今後大きく発展する礎になれば幸いである。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

【論文発表】

1. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J. C., Carroll, R. J., Eyler, A. E., Greenberg, J. D., Kremer, J. M., Pappas, D. A., Jiang, L., Yin, J., Ye, L., Su, D. F., Yang, J., Xie, G., Keystone, E., Westra, H. J., Esko, T., Metspalu, A., Zhou, X., Gupta, N., Mirel, D., Stahl, E. A., Diogo, D., Cui, J., Liao, K., Guo, M. H., Myouzen, K., Kawaguchi, T., Coenen, M. J. H., van Riel, P. L. C. M., van de Laar, M. A. F. J., Guchelaar, H. J., Huizinga, T. W. J., Dieude, P., Mariette, X., Bridges Jr, S. L., Zhernakova, A., Toes, R. E. M., Tak, P. P., Miceli-Richard, C., Bang, S. Y., Lee, H. S., Martin, J., Gonzalez-Gay, M. A., Rodriguez-Rodriguez, L., Rantapaa-Dahlqvist, S., Arlestig, L., Choi, H. K., Kamatani, Y., Galan, P., Lathrop, M., the RACI consortium, the GARNET consortium, Eyre, S., Bowes, J., Barton, A., de Vries, N., Moreland, L. W., Criswell, L. A., Karlson, E. W., Taniguchi, A., Yamada, R., Kubo, M., Liu, J. S., Bae, S. C., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Raychaudhuri, S., Stranger, B. E., De Jager, P. L., Franke, L., Visscher, P. M., Brown, M. A., Yamanaka, H., Mimori, T., Takahashi, A., Xu, H., Behrens, T. W., Siminovitch, K. A., Momohara, S., Matsuda, F., Yamamoto, K. and Plenge, R. M. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* **506**, 376-381.
2. Tanaka, K., Terao, C., Ohmura, K., Takahashi, M., Nakashima, R., Imura, Y., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Usui, T., Fujii, T., Mimori, T. and Matsuda, F. (2014) Significant association between *CYP3A5* polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J. Hum. Genet.* **59**, 107-109.
3. Yamakawa, N., Fujimoto, M., Kawabata, D., Terao, C., Nishikori, M., Nakashima, R., Imura, Y., Yukawa, N., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Fujii, T., Kitano, T., Kondo, T., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, S., Takaori-Kondo, A., Matsuda, F., Haga, H. and Mimori, T. (2014) A clinical, pathological and genetic characterization of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. *J. Rheumatol.* **41**, 293-299.
4. Terao, C., Bayoumi, N., McKenzie, C. A., Zelenika, D., Muro, S., Mishima, M.; The Nagahama Cohort Research Group, Connell, J. M., Vickers, M. A., Lathrop, G. M., Farrall, M., Matsuda, F. and Keavney, B. D. (2013) Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus. *Ann. Hum. Genet.* **77**, 465-471.
5. Terao, C., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Murakami, K., Kawabata, D., Yurugi, K., Tazaki, J., Kinoshita, H., Kimura, A., Akizuki, M., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, H., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatol. (Oxford)*. **52**, 1769-1774.
6. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M., Shimizu, M., Kawaguchi, T., Chen, Z., Naruse, T. K., Sato-Otsubo, A., Ebana, Y., Maejima, Y., Kinoshita, H., Murakami, K., Kawabata, D., Wada, Y., Narita, I., Tazaki, J., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Ogawa, S., Komuro, K., Nagai, R., Yamada, R., Tabara, Y., Isobe, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the

IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* **93**, 289-297.

7. Plenge, R. M., Greenberg, J. D., Mangravite, L. M., Derry, J. M., Stahl, E. A., Coenen, M. J., Barton, A., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Mariette, X., Moreland, L. W., Bridges, S. L. Jr, de Vries, N. Huizinga, T. W. Guchelaar, H. J., International Rheumatoid Arthritis Consortium (INTERACT), Friend, S. H. and Stolovitzky, G. (2013) Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the Rheumatoid Arthritis Responder Challenge. *Nat. Genet.* **45**, 468-469.

【学会発表】

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. **特許取得**
なし
2. **実用新案登録**
なし
3. **その他**
なし