

## 日本人集団の遺伝的な類縁性を確認する論文の掲載について

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 山本雅之機構長らは、構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」の 1,070 人分(宮城県在住者)と比較するために、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が収集した岩手県在住者 136 人分、京都大学ながはま0次コホートが収集した滋賀県在住者 39 人分、国立がん研究センター及び高知大学が次世代多目的コホート「JPHC-NEXT」で収集した高知県在住者 35 人分について高精度全ゲノム解読を実施しました。その結果、遺伝子多型の類縁性において、「日本人全ゲノムリファレンスパネル」と上記日本の他地域ともに、比較した他の東アジアの民族集団とは一定の距離を示す、類縁の集団を形成することが示されました。

### 【成果のポイント】

- 主に宮城県在住者で構成された「日本人全ゲノム<sup>※1</sup> リファレンスパネル」について、岩手県、滋賀県、高知県在住者の高精度全ゲノム解読を実施して比較しました。遺伝子多型<sup>※2</sup>の類縁性において、「日本人全ゲノムリファレンスパネル」と上記日本の他地域ともに、比較した他の東アジアの民族集団とは一定の距離を示す、類縁の集団を形成することが示されました。
- 解析した他地域在住者の遺伝子多型の存在推定(インピュテーション<sup>※3</sup>)を「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を用いて実施した場合、国際的な多民族リファレンスパネルに比べて高精度に予測可能なことが明らかになりました。
- 宮城県において 1,000 人以上の全ゲノム解析情報を収集することで、日本の他地域の住民がもつ主要な遺伝子多型の収集できることが示され、東北における研究が日本全国に貢献し得ることが示されました。

### 【概要】

これまで、日本の一地域から集中的に多人数のゲノム情報を収集することで日本の他地域の遺伝子多型をどの程度カバー可能かは不明でした。今回、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 山本雅之機構長らは、東北メディカル・メガバンク機構が構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」の 1,070 人分(宮城県在住者)と比較するために、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構が収集した岩手県在住者 136 人分、京都大学ながはま0次コホートが収集した滋賀県在住者 39 人分、国立がん研究センター及び高知大学が次世代多目的コホート「JPHC-NEXT」で収集した高知県在住者 35 人分について全ゲノム解読を実施しました。

遺伝子多型の類縁性を比較すると、東北メディカル・メガバンク機構が構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」と上記日本の他地域は、比較した他の東アジアの民族集団とは一定の距離を示す、類縁の集団を形成することが示されました。(図1)。

また、上記日本の各地域における遺伝子多型のインピュテーションを「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を用いて実施した場合、国際的な多民族リファレンスパネルに比べて高精度に予測可能でした。宮城県一地域での 1,000 人以上の全ゲノム解析情報を収集することで日本の他地域の住民がもつ主要な遺伝子多型(頻度 1%以上)を収集できたことが示されました。

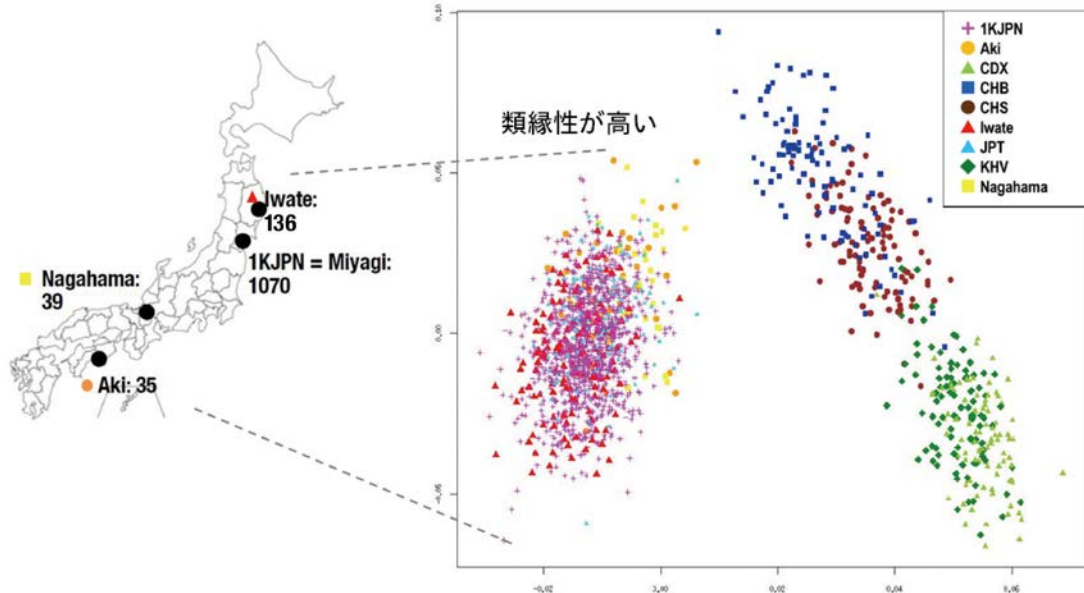


図 1

### 【研究内容の詳細】

ゲノム情報に基づく個別化予防・医療の実現には数万人の患者と、数万人の健常者のゲノム情報を比較し、統計学的に有意に患者群に多い(=疾病に関連する)ないしは健常者に多い(=疾病予防に関連する)遺伝子多型の同定が必要です。ゲノム情報の解析技術が進歩したとしても数万人規模での解析を全ゲノム解読で実施することは不可能です。通常、ジャポニカアレイ<sup>®</sup>4などのような一塩基多型(SNP)を検出するマイクロアレイ解析を実施し、全ゲノムリファレンスパネルの情報を活用して未観測の遺伝子多型のインピュテーションを実施することで疾病に関連する希少な遺伝子多型を探索・同定します。その際、特定の地域に偏った多型が患者側ないし健常者側の集団に集中していた場合、偽陽性や偽陰性の原因になります。このため全ゲノムリファレンスパネルには解析対象となる民族の持つ様々な遺伝子多型を可能な限り網羅して収集することが求められます。

日本は古くから地域間の交流が盛んであり、特に宮城県のように全国から様々な人々が流入してくる地域の場合、比較的容易に日本の他地域に特徴的な遺伝子多型が収集できると予想されていましたが、実際に他地域在住の日本人のゲノム情報を、同じ方式で解析・比較したデータはありませんでした。

今回、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 山本雅之機構長らは、東北メディカル・メガバンク機構が構築した「日本人全ゲノムリファレンスパネル」のうち、1,070

人分(宮城県在住者)と比較するために、いわて東北メディカル・メガバンク機構が収集した岩手県在住者 136 人分、京都大学ながはま0次コホートが収集した滋賀県在住者 39 人分、国立がん研究センター及び高知大学が次世代多目的コホート「JPHC-NEXT」で収集した高知県在住者 35 人分について全ゲノム解読を実施しました。これらのデータを統計学的に検討し、国際的なヒトゲノム解読研究で得られた日本以外の東アジアの民族集団から得られた遺伝子多型データと比較した結果、上記他地域の検体はほとんどが「日本人全ゲノムリファレンスパネル」と分布が重なる一方、比較した東アジアの民族集団とは一定の差異があることが示されました(図1)。また、上記日本の各地域における遺伝子多型のインピュテーションを「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を用いて実施した場合、国際的な多民族リファレンスパネルに比べて圧倒的に高精度に予測可能でした。宮城県一地域での 1,000 人以上の全ゲノム解析情報を収集することで日本の他地域の住民がもつ主要な遺伝子多型(頻度1%以上)を収集できたことが示されました。

本研究の成果は、大規模ゲノム解析の際に「日本人全ゲノムリファレンスパネル」を活用したインピュテーションをすることでゲノム情報に基づく個別化予防・医療の実現のために大きく寄与すると期待されます。

本研究は文部科学省ならびに日本医療研究開発機構(AMED)による東北メディカル・メガバンク計画により行われました。

## 【用語説明】

- ※1 ゲノム 個体が持つ DNA のすべての遺伝情報。また、その情報が全て網羅されていることを強調して「全ゲノム」という。1,000 人以上の全ゲノム解析情報をもとに、日本人において参照(リファレンス)となる配列情報をまとめたものを日本人全ゲノムリファレンスパネルと呼んでいる。
- ※2 遺伝子多型 遺伝子を構成している DNA 配列の個体差。
- ※3 インピュテーション リファレンスパネルと組み合わせることで SNP アレイによる計測をしていない数百万の SNP の遺伝子型を推定する情報科学的手法。
- ※4 ジャポニカアレイ® 全ゲノムリファレンスパネルを基に開発された、独自の SNP 選択アルゴリズムを実装した日本人ゲノム解析ツール。

Title: Regional genetic differences among Japanese populations and performance of genotype imputation using whole-genome reference panel of the Tohoku Medical Megabank Project

Authors: Jun Yasuda, Fumiki Katsuoka, Inaho Danjoh, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Masao Nagasaki, Sakae Saito, Yumi Yamaguchi-Kabata, Shu Tadaka, Ikuko N. Motoike, Kazuki Kumada, Mika Sakurai-Yageta, Osamu Tanabe, Nobuo Fuse, Gen Tamiya, Koichiro Higasa, Fumihiko Matsuda, Nobufumi Yasuda, Motoki Iwasaki, Makoto Sasaki, Atsushi Shimizu, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto

タイトル: 日本人集団間の地域間での遺伝子多型の差異と東北メディカル・メガバンク計画の日本人全ゲノムリファレンスパネルによる遺伝子型推定(インピュテーション)の性能評価

著者: 安田純、勝岡史城、檀上稲穂、河合洋介、小島要、長崎正朗、齋藤さかえ、山口由美、田高周、元池育子、熊田和貴、櫻井美佳、田邊修、布施昇男、田宮元、日笠幸一郎、松田文彦、安田誠史、岩崎基、佐々木真理、清水厚志、木下賢吾、山本雅之

本研究成果は、英国の科学雑誌 *BMC Genomics* に 8 月に掲載されました。

#### ■ 研究施設と研究者 ■

本研究は、日本国内 5 箇所の研究施設に所属する 23 名の研究者による、共同研究として実施されました。