

第3回ジャポニカアレイ®研究会 におけるプレゼン資料（抜粋）

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
アレイ解析室

東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



東北メディカル・メガバンク計画における 地域住民コホート・三世代コホート

- 地域住民コホート：沿岸部を中心に**8万人以上**の成人の登録目標を達成
(特定健診共同参加型・地域支援センター型)

■ 地域住民コホート

宮城登録者 52,212名
岩手登録者 31,861名
総計 84,073名

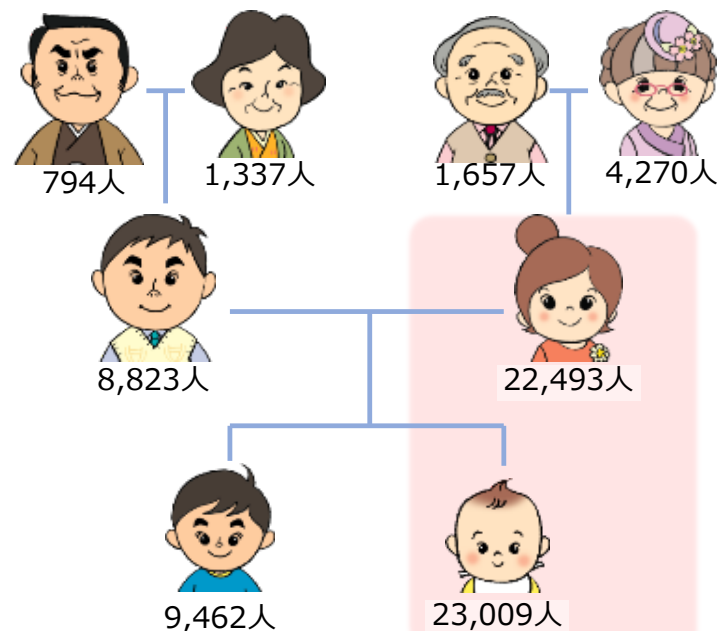
(2016年3月末で新規リクルート完了
目標達成)

■ 三世代コホート

登録者 73,395名
(2018年1月12日現在)

- 三世代コホート：産院などで妊婦さんを中心に協力依頼。子世代、親世代、祖父母世代の三世代。**7万人規模**での実施

※ 家族歴があることで、科学的な質の高いデータが得られる



2018年1月12日現在

イラスト制作 橋本さと子

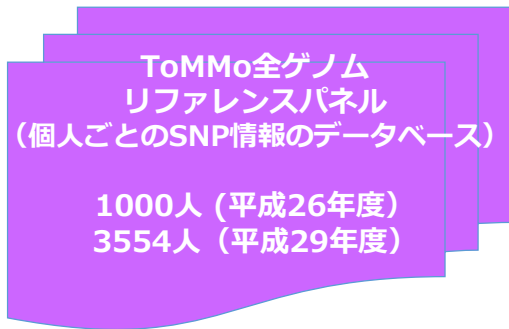
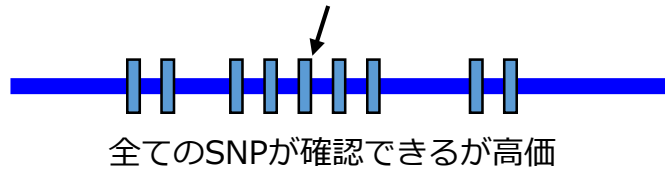
総計15万人以上のリクルート達成

参加者全員の全ゲノム解読を目指す！

ジャポニカアレイ開発のモチベーション

次世代シーケンサーによる全ゲノム解析 (約10万円/人、2018年現在)

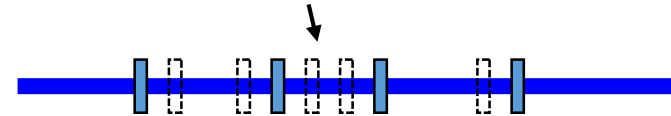
次世代シーケンサーで検出されたSNP



SNP同士は独立しているのではなく、少数の組み合わせパターンしか存在しない
→ あるSNPが存在すれば、パターンがきまり他のSNPの配置も推定できる

ジャポニカアレイ®による解析

アレイに搭載されていないSNP

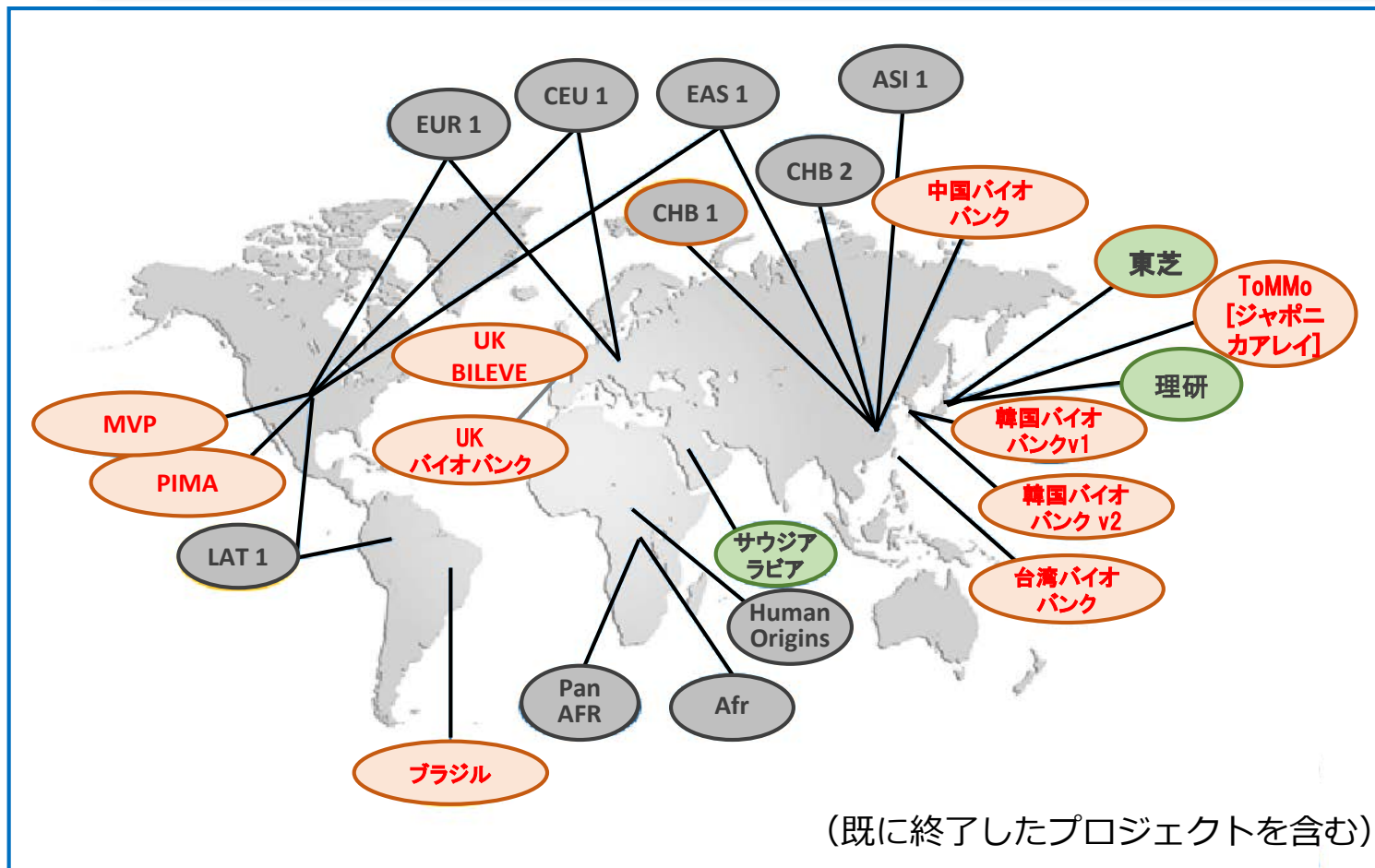


遺伝子型予測
(インピュテーション)
による全ゲノム復元



日本人に特化したSNPアレイ (ジャポニカアレイ) とToMMo全ゲノムリファレンスパネルを使うことで、
安価に最大限のSNPを補完でき、全ゲノム解析が可能になる

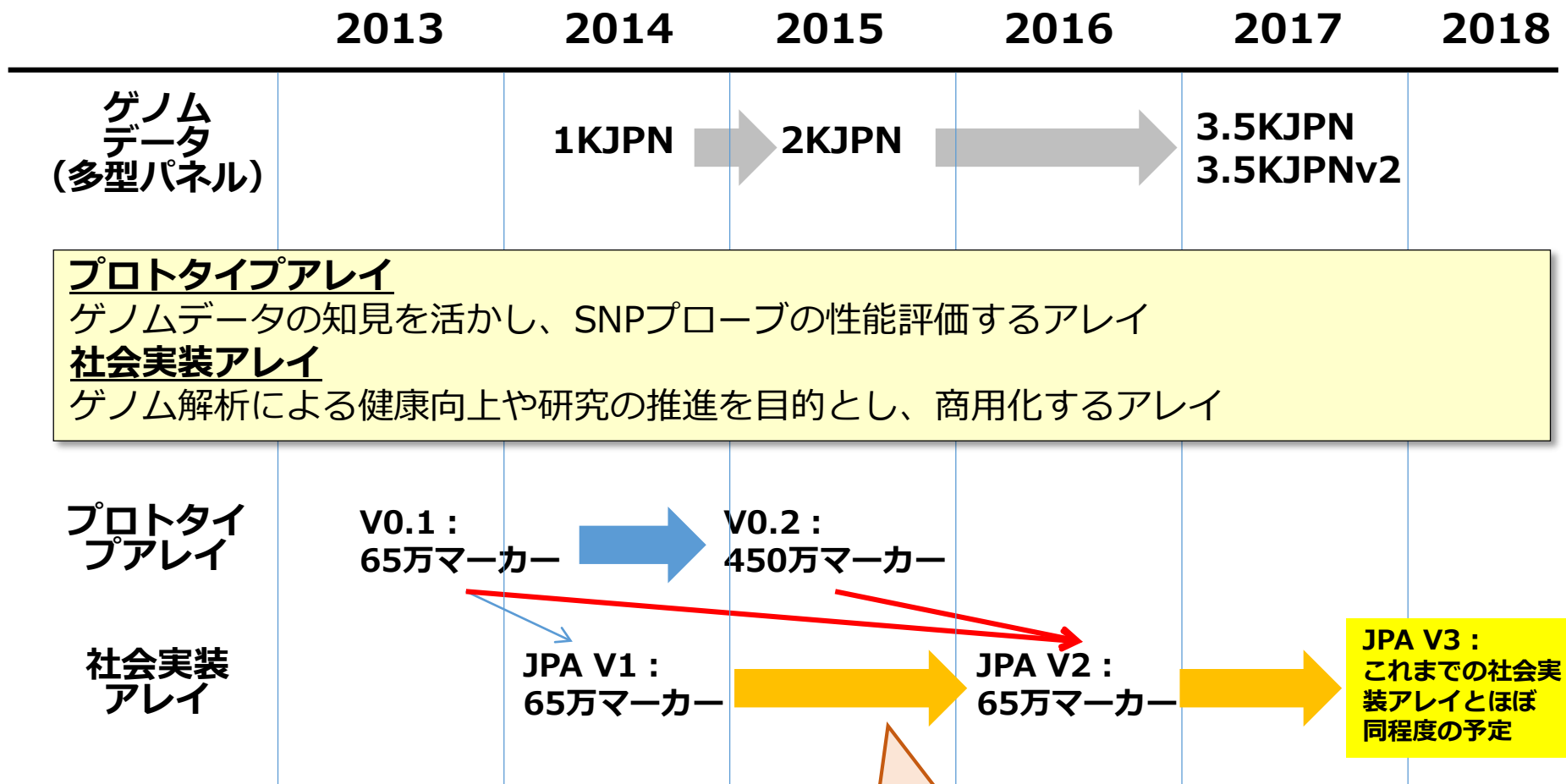
インピュテーションアレイ開発の海外の状況



マイクロアレイを用いた大規模解析（数千検体以上）を行っている研究グループ

- 「大規模ゲノムコホート」（1万検体以上の規模）では特に、独自のインピュテーションアレイをカスタム作製し全ゲノムのデータ取得を進めている。
- ジャポニカアレイ®も含めて、各国民のゲノムの特徴を反映している点でそれぞれに独自性がある。

ToMMoにおけるジャポニカアレイ開発



利用範囲を広げるために、疾患関連SNPの割合を増やす

社会実装済みアレイの特徴 (ジャポニカv1, v2)

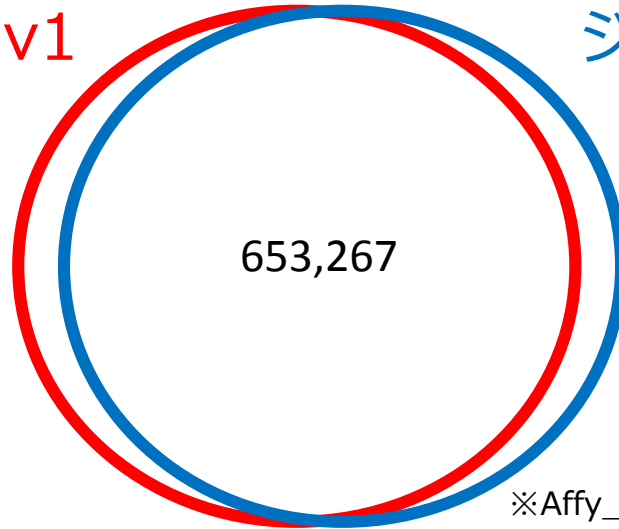
機能	v1	v2
タグSNP (X染色体含む)	638,269	632,186
薬剤応答関係 (ADME)	2,028	2,020
Y染色体	275	604
ミトコンドリア	70	104
過去にGWASで報告があったSNP	10,798	11,171
HLA (免疫疾患などに関連)	3,906	6,914
KIR (免疫疾患などに関連)	412	1,014
機能を持つImputationが難しいSNP	3,990	3,990
CNVコール用	5,346	5,999
識別用 (フェノタイプ)	271	273
過去にGWASで報告があったSNPのProxy SNP	1,480	1,469
その他の機能領域	234	2,057
搭載プローブの総数	659,636	659,709

※設計当時の2016年の情報に基づく

社会実装済みアレイの特徴（ジャポニカv1, v2）

ジャポニカアレイv1

6,369



ジャポニカアレイv2

6,442

653,267

※Affy_snp_id+Chr+posiの完全一致で検証

	ジャポニカアレv1	ジャポニカアレv2
V1, V2共通	653,267	653,267
V1から除去	6,369	-
V2で追加	-	6,442
合計	659,636	659,709

次世代医療構築の海外の状況

オバマ前アメリカ大統領がPrecision Medicine Initiativeを発表（2015年1月30日）

Precision Medicineの確立に向けての取り組みが開始された

2015年から数年間をかけて、米国内の主要な学会で精密医療への取り組みについて議論し
国家プロジェクトとして具体的に何を行うべきかをまとめ、大型予算の申請を行う

(Eric Green, Director of National Human Genome Research Institute, NIH)

Personalized Medicine（個別化医療）とPrecision Medicine（高精度医療、精密医療）の違い

- ・各個人に適した医療を提供するという目的は同じ
- ・個別化医療：
言葉としては以前から使われてきた
「各個人のための予防法や治療法を開発する」と誤解され間違っって説明されることもあった
- ・精密医療：
各個人に対して、遺伝要因、環境要因、生活様式などにに基づき、どのような予防や治療が有効であるかを明らかにすること

National Library of Medicine (National Institutes of Health, an agency of the U.S. Department of Health and Human Services)の消費者向けウェブサイトから、

(<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/precisionvspersonalized>)

アレイ解析データのシェアリング状況

制限公開データ : 東北メディカル・メガバンク計画
試料・情報分譲審査委員会の審査を経て利用可能

※インプテーション後の個人毎VCF
スパコン@ToMMoで利用可
(遠隔セキュリティルームからのVPN接続を含む)

2.3万人分のSNPアレイデータ※

OmniExpressExome、Omni2.5、ジャポニカアレイ®v1/v2データを含む

- ・疫学情報（産科的疾患、家系付横断解析に関する基本情報（性別・年齢等）、生化学検査情報、調査票情報）
- ・DNA、血清、尿

0.9万人分のジャポニカアレイ®v2データ※

(うち0.6万人分はGRIFIN課題により産生)

New!

平成30年8月より

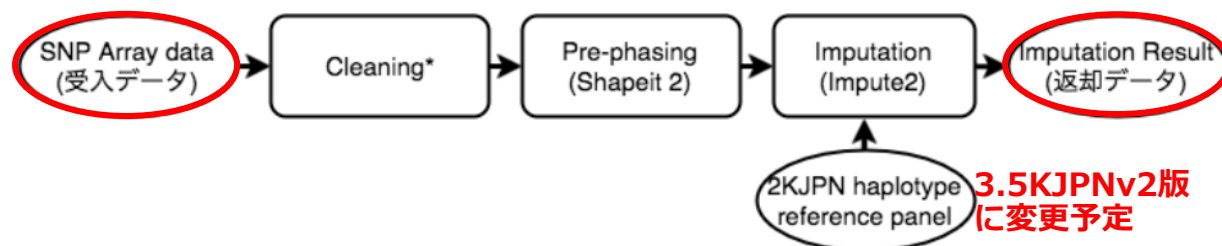
- ・基本情報（性別・年齢）、調査票の既往歴

〔解析サービスの提供〕

※現在はアカデミア向け

インプテーションサービス : ジャポニカアレイデータ 1万人分まで
受入れ可能

@ゲノムプラットフォーム連携センター



本年度のジャポニカアレイ®v2による解析計画

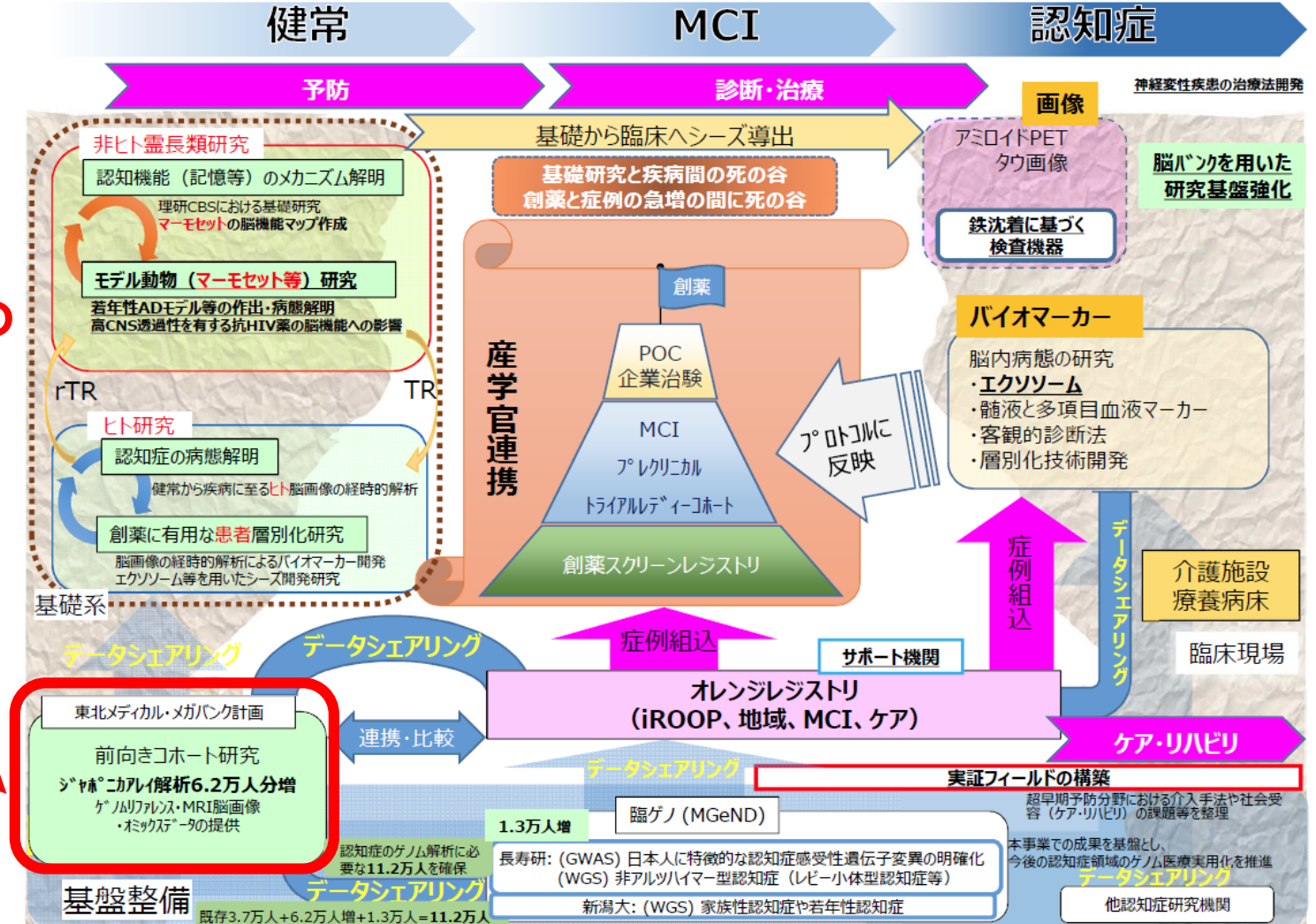
- ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「先端ゲノム研究開発(GRIFIN)」課題；6,000人
- 第1回調整費；認知症のゲノム医療研究推進のための横断型統合プロジェクト

平成31年度以降の認知症総合対策に向け、認知症研究の抜本的充実を図る；①基盤充実強化、②基礎・応用研究の連携、③研究支援体制確立

合計
68,000人分の
解析予定

健常人ゲノム
基盤整備の加速

62,000人



ジャポニカアレイ[®]を用いたデータ取得概要と体制整備



BioMek[®] FXp



NIMBUS

分注ロボット

(分注ロボットを用いた作業)

サンプル調製



ハイブリ~データ取得

Target prep

Hybridization

Ligation

Signal amplification

Amplify

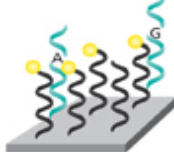


Fragment



(増幅・断片化)

Capture



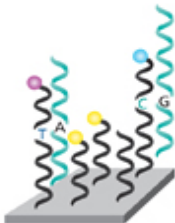
+

Label

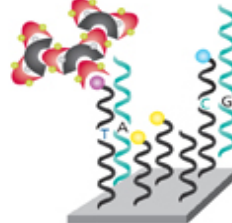


Labeled solution probe

Differentiate



Stain and image



(ライゲーション~染色~
画像スキャンと数値化)



GeneTitan[™]

(全自動ハイブリ・
スキャナーシステム)

- コホート参加者のSNPアレイ解析は、昨年度末までに、約4.6万人分を完了
 - うち、インピュテーションが完了した2.3万人＋0.9万人分のデータは、制限公開（分譲）を開始
- 今年度は、6.8万人の大規模なジャポニカアレイ[®]v2解析を実施
 - 体制や作業フロー等を整備し、8月末までに、約1万人分の解析を完了

**平成30年度末には、合計約11.4万人分の
SNPアレイ解析を完了予定**

次世代医療を構築する上での課題

次世代型医療を構築するためには、多型(SNP)と表現型の関係を日本人で検証する必要がある

目指すべき方向性

社会実装モデル：健診での活用

健診クリニック



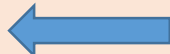
IC取得
検査発注



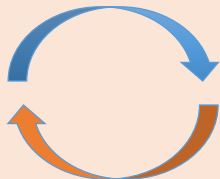
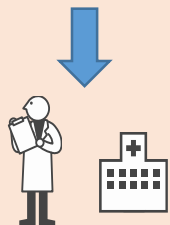
健診用に開発
したアレイ
での解析を実施



健診医師宛
のレポート



結果返却

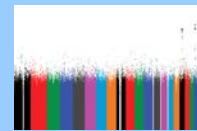


ゲノム医学情報の更新：
新規医学情報の追加

個人に返却が容易な疾患志向アレイの設計

標的疾患の選定

- ゲノム解析が有用
- 専門医による支援体制
- センサー・アプリ開発可能等



現時点での課題

- 疾患関連SNPや欧米で回付対象になっている多型や変異のうち、**日本人で検証されたエビデンスのあるものが少ない**
- ゲノムの情報だけで疾患と関連付けられるか、エビデンスが少ない



調査・解析を行ない検証を進める

ジャポニカv3の設計コンセプト

設計のコンセプト

- ・日本人ゲノムの連鎖不平衡を厳密に考慮し、全ゲノムを対象としたインキュベーション性能を向上させる
- ・これまでに報告されている日本人の疾患関連多型と疾患に関するエビデンスを蓄積するためのアレイ

ジャポニカアレイv3の設計に際して

- ・搭載する疾患関連多型についてToMMo内部で知財・倫理問題も含めて議論を重ねるとともに、外部研究者からも搭載希望SNPを募集した
- ・3.5KJPN v2の情報（頻度情報を含む）を活用し、各多型について、最新の多型パネルに含まれているか確認した

将来的に健診・リスク予測を行うための**エビデンスを取得するためのアレイ**

ただちに健診やリスク予測に使えるだけの精度を保証するものではない

ToMMoで開発中の疾患志向アレイ（ジャポニカアレイv3）の特徴

- ・ 日本人の疾患にフォーカスし、近い将来の個別化医療・個別化予防・精密医療構築のための**エビデンスを取得するためのアレイ**

ToMMoの標的疾患であるcommon diseaseを初めとした疾患関連多型のうち、3.5KJPN v2に登録されたSNPを積極的に搭載した

- ・ 日本人ゲノムの連鎖不平衡を厳密に考慮したことでインピュテーション性能も向上すると考えられ、リスク予測モデルの構築にも適していると期待される

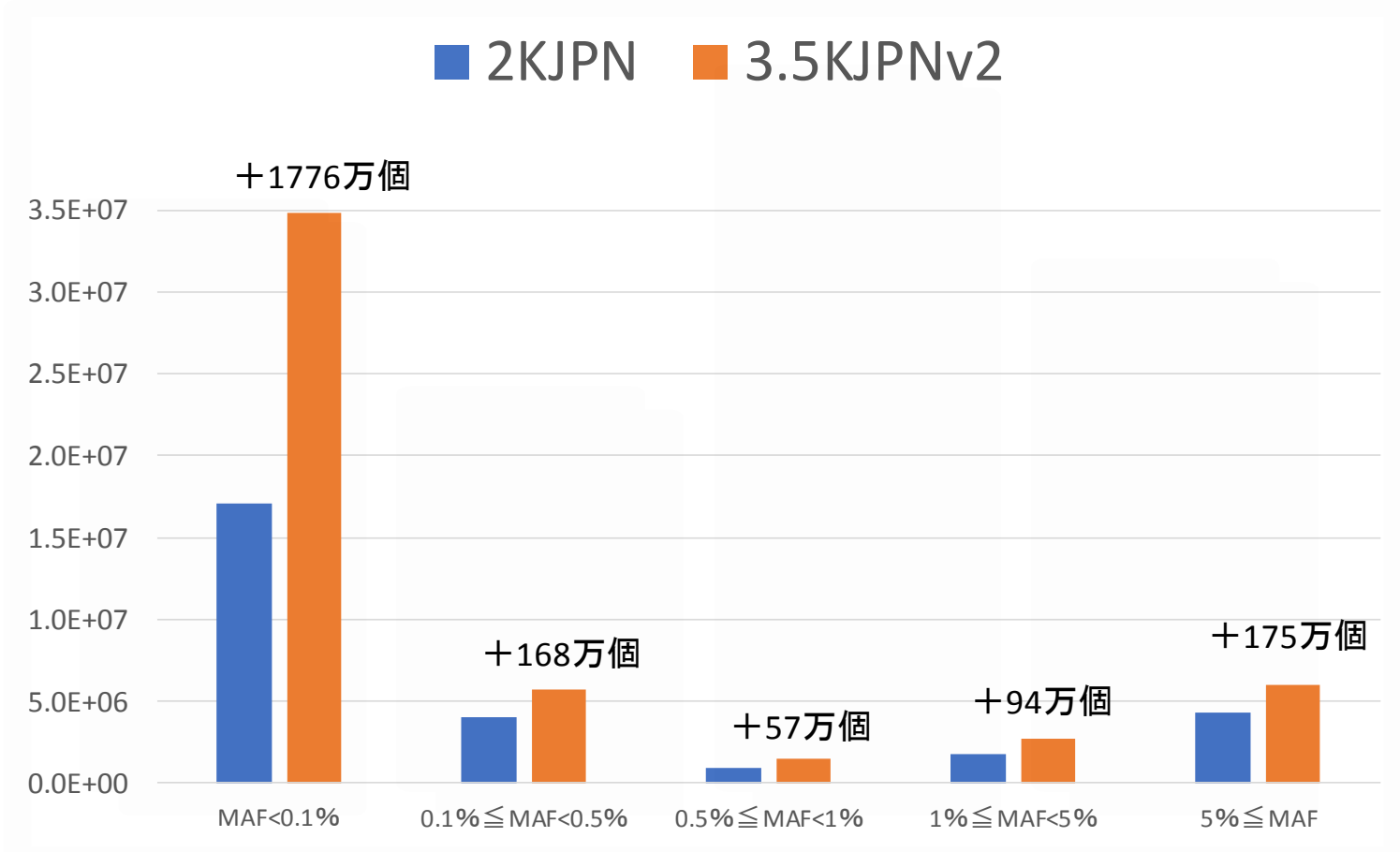
リファレンスパネル3.5KJPNv2について

東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



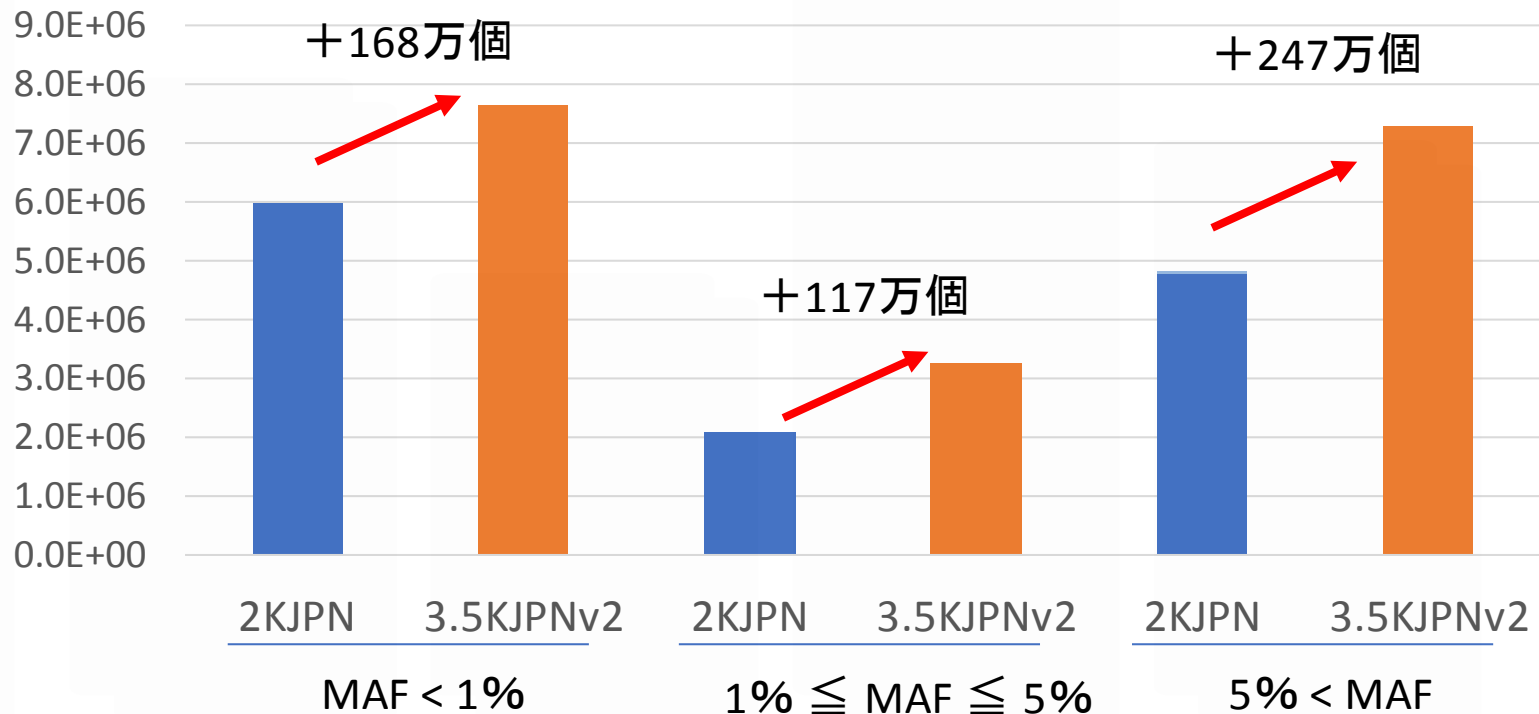
2KJPNパネルとのマーカー数比較

- 3,552人のデータセットに由来する約**5,116万個**の一塩基バリエーション (SNVs) を収載
- 2KJPNパネルと比較して約**2,270万個**の追加



インピュテーション後マーカー数の比較

- ・ ジャポニカアレイv2でタイピングされた335検体のデータセット
- ・ **2KJPNパネル**ならびに**3.5KJPNv2パネル**をハプロタイプリファレンスパネルに用いて遺伝子型インピュテーションを実施



3.5KJPNv2ハプロタイプリファレンスパネルを用いることで
遺伝子型インピュテーション性能が大幅に向上

ジャポニカアレイと他のアレイについて



類似プラットフォームとの比較（1）

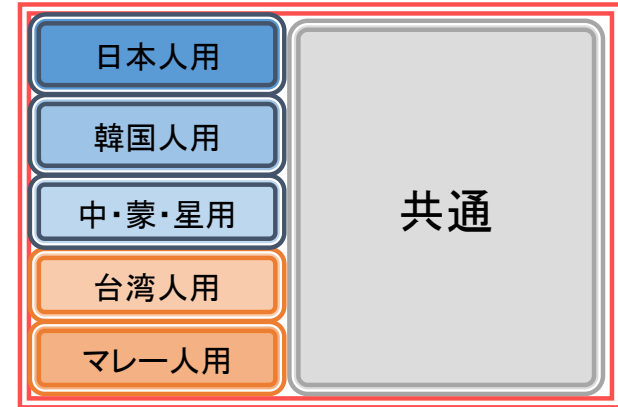
ILLUMINA社Asian Screening Array（ASAアレイ）

- アレイに搭載されているSNPはほぼ同数。
- ジャポニカアレイは日本人に最適化しているが、ASAアレイはアジア多民族対応

ジャポニカアレイのタグSNP（約65万）



多民族ASAアレイのタグSNP（約65万）



日本人専用のタグSNPは必ずジャポニカアレイの方が多い

ジャポニカアレイのほうが日本人の解析では高性能

類似プラットフォームとの比較（2）

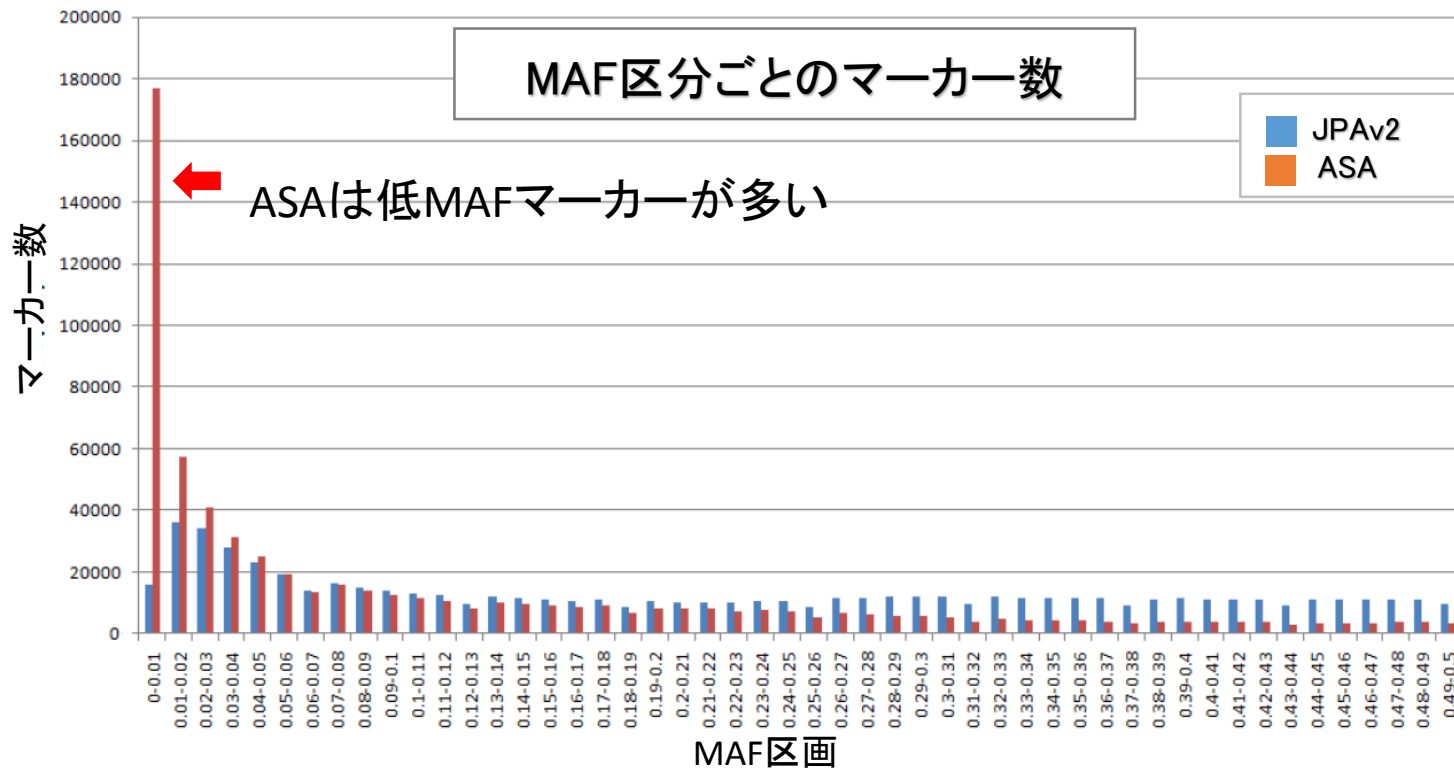
- 全ゲノムシーケンス(WGS)データのある192人をJPAv2とASAの両方でジェノタイピングを実行

	JPAv2	ASA
搭載マーカース数	659,709	659,184
無効マーカース数*1	383	13,193
単型マーカース数*2	4,807	113,344

*1 JPAv2ではコントロールマーカース; ASAではTriアレル、位置不明、重複マーカース

*2 単型マーカースは、GWAS解析等には利用できない

類似プラットフォームとの比較（3）



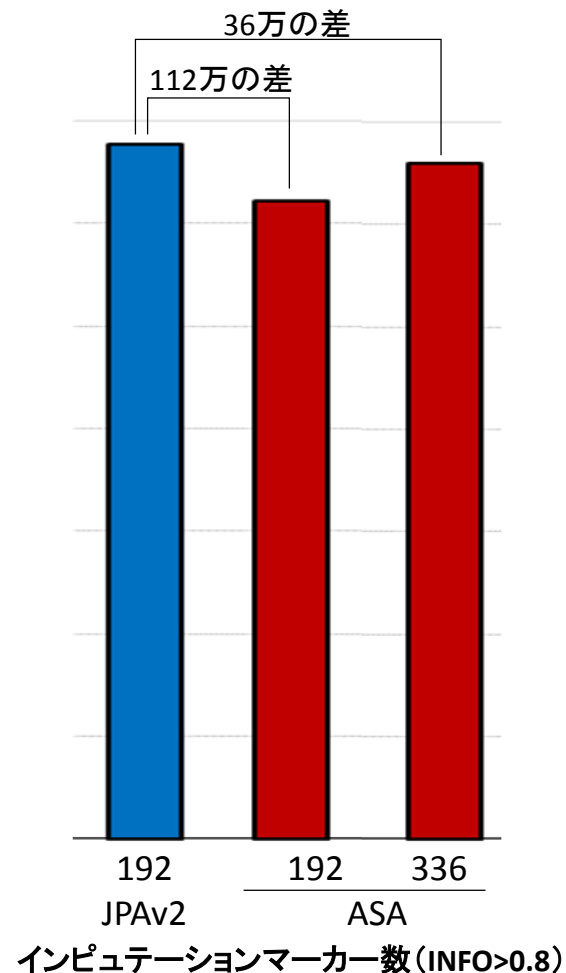
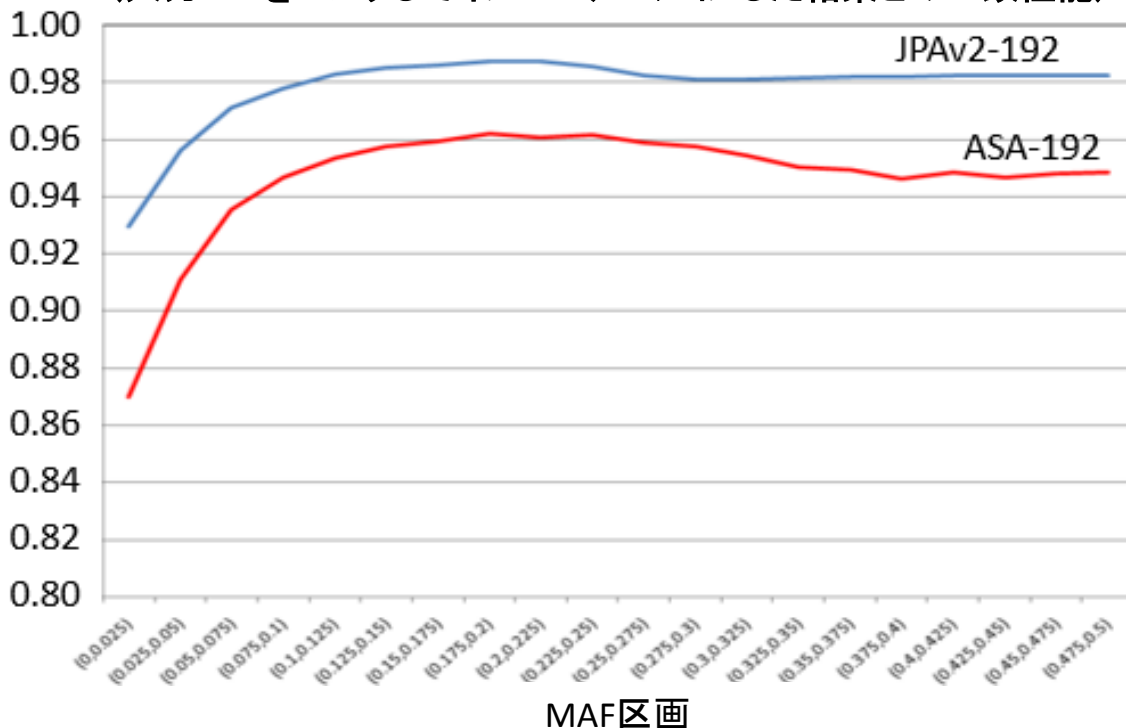
類似プラットフォームとの比較（４）

- 3.5KJPNv2を用いて遺伝子型インピュテーションを実行
- 総数で1400万程度の座位がインピュテーションされた
 - 192人の場合でJPAv2が約112万座位多い
 - ASAを336人（1.75倍）に増加してもJPAv2-192人での性能に達しない
 - ASAでは相対的に低精度の座位が多い傾向



下流の疾患GWAS解析などへの悪影響が懸念されるが
単純なサンプルサイズ倍加では補償は困難かもしれない

平均 r^2
(入力SNPをマスクしてインピュテーションした結果との一致性能)



WGSとのマーカー毎コンコーダンス

アレイタイプ	比較マーカー数	Concordant マーカー数
JPAv2	42,769,250	39,712,682 (92.85 %)
ASA	42,769,250	37,991,322 (88.83 %)

