

■2020 年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：ゲノム解析部門

研究代表者：日笠幸一郎

1. 研究目標

- **難治性免疫・アレルギー疾患の解明に向けたオミックス解析プラットフォームの構築**
前年度までに整備してきた「オミックス解析プラットフォーム」と「生体試料バンク」を活用し、「網羅的オミックス解析」を実施する。各対象疾患についてオミックスデータを収集し、ゲノムワイド関連解析などの従来型の統計遺伝学的手法を適用するだけでなく、より高感度のオミックス測定技術開発や、新規の多階層型オミックス解析手法の開発を行い、表現型と関連するゲノム領域や感受性遺伝子の同定を目指す。
- **網羅的オミックス解析による難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明**
ゲノム、転写物、代謝物の網羅的オミックス解析を実施し、疾患に関連する遺伝的背景だけでなく、発症・予後に関わるバイオマーカーの同定を目指したデータを収集する。家族集積性の高い症例については家系全体のゲノム情報を解析し、疾患関連遺伝因子の特定に役立てる。

2. 2020 年度研究進捗・成果

- **難治性免疫・アレルギー疾患の解明に向けたオミックス解析プラットフォームの構築**
オミックス解析基盤を強化し、本事業に参画する各講座・部門の各課題に対応したゲノム解析／遺伝子発現解析支援に努めた。
- **網羅的オミックス解析による難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明**
上記で整備した情報解析基盤を活用し、以下の研究を推進した。
 - **炎症性冠動脈疾患のゲノムワイド関連解析（京都大学・理化学研究所と連携）**
京都大学および理化学研究所との共同研究により、60 万人超の大規模全ゲノム関連解析で冠動脈疾患発症に関する遺伝的変異の影響を調査し、新規の 8 領域を含む、48 の冠動脈疾患に関わる疾患感受性座位を同定した。更に、過去に行われたヨーロッパ人集団での解析結果と統合することで、新規の 35 領域を含む 175 の疾患感受性座位を同定した。本研究において明らかとなった疾患感受性座位は、今後の冠動脈疾患の病態の理解、治療薬の発見において重要な情報を提供すると考えられ、遺伝情報に基づく精密医療の実現において有効に活用されることが期待される。
Koyama S et al., Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics* 52, 1169–1177, 2020
 - **HTLV-1 関連疾患モデルマウスを用いた感染/発症機構の解析（微生物学講座と連携）**
HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いたプロウイルスの組込み部位解析に加え、HLA 型との関連を明らかにするため、京都大学との連携により次世代シーケンズを活用した

高精度タイピングを実施し、HLA アレル型を決定した。

- ・ **川崎病の原因変異探索（小児科講座と連携）**

自己免疫疾患である川崎病の全ゲノム解析を実施し、本疾患の発症に関連する遺伝子座位の遺伝型を特定した（論文投稿中）。

- ・ **免疫細胞の形態変化機構の解明（分子遺伝学部門と連携）**

膨大な細胞画像データをもとに免疫細胞の形態変化を特徴づける人工知能の開発を進め、細胞の形態変化を定量的・客観的かつ高速に評価可能な鑑別器を構築した。本人工知能を用いて形態変化における Rap1 分子の役割を明確化した。

- ・ **炎症性腎疾患の疫学解析（内科学第二講座と連携）**

炎症性腎疾患の家族歴や臨床検査値と重症度に関する疫学的分析を進め、家族歴に関して強い相関を見出した（論文投稿中）。

- ・ **痛風の発症と重症化に関与する遺伝的要因の探索（ゲノム解析部門）**

炎症性疾患である痛風の発症や重症化に関わる稀な変異を尿酸トランスポーターである SLC22A12 遺伝子内に同定し、*Genetics* 誌に発表した。

Misawa et al., Contribution of Rare Variants of the SLC22A12 Gene to the Missing Heritability of Serum Urate Levels. *Genetics* 214(4):1079-1090, 2020

3. 2020 年度ブランディング目標

得られた疾患関連オミックス情報をデータベース化し、情報の公開や共有に努め、各疾患研究分野の活性化を図る。知財課等と連携して、解析手法や研究成果に関する特許取得、企業とのコラボレーション等の可能性を探る。

4. 2020 年度ブランディング活動進捗・成果

ブランディング事業成果報告シンポジウムに参加し、「*The Lancet Rheumatology*」誌初刊に掲載された IgG4 関連疾患のゲノムワイド関連解析について発表を行った。また、上記の炎症性冠動脈疾患および痛風に関する研究成果について以下のプレスリリースを行った。

2020.3.30【関西医科大学】尿酸値を左右する新たな遺伝的要因を発見

http://www.kmu.ac.jp/news/laaes7000000b581-att/20200330KMUPress_Release.pdf

2020.10.6【理化学研究所】冠動脈疾患発症に関する遺伝的変異の影響を解明

https://www.riken.jp/press/2020/20201006_1/index.html

5. 自己評価（達成度、改善点など）

本事業期間中に、オミックス解析プラットフォームの整備ならびに学内外の研究機関と連携して難治性免疫・アレルギー疾患の病態解明を推進し、IgG4 関連疾患、炎症性冠動脈疾患、痛風の原因遺伝子の同定と国際誌への発表を達成した。成果報告シンポジウムでは、IgG4 関連疾患の研究成果について発表し、本事業のアピールに大きく貢献できたと考える。また、京都大学と共同開発している遺伝子変異データベースについては、複数の企業から商業利用のオファーがあり、ライセンス契約の締結を進めている。