

「科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進
のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化」

H29 年度
実績報告書

平成 26 年度採択研究代表者

角田 達彦

東京医科歯科大学難治疾患研究所
教授

医学・医療における臨床・全ゲノム・オミックスのビッグデータの解析に基づく
疾患の原因探索・亜病態分類とリスク予測

§1. 研究実施体制

(1)「角田」グループ1

- ① 研究代表者:角田 達彦 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・臨床・ゲノム・オミックス情報を用いたビッグデータ解析基盤の開発とバンク・多層オミックス・コホートサンプルの解析

(2)「角田」グループ2

- ① 研究代表者:角田 達彦 (理化学研究所統合生命医科学研究センター グループディレクター)
- ② 研究項目
 - ・臨床・ゲノム・オミックス情報を用いたビッグデータ解析基盤の開発とバンク・多層オミックス・コホートサンプルの解析

(2)「野間」グループ

- ① 主たる共同研究者:野間 久史 (統計数理研究所 准教授)
- ② 研究項目
 - ・ゲノムビッグデータの統計解析における疾患関連遺伝子探索のための方法論・ストラテジーの開発と評価
 - ・稀な遺伝的変異の疾患発症リスクの評価
 - ・個人ゲノムの秘匿性確保

(3)「松井」グループ

- ① 主たる共同研究者：松井 茂之（名古屋大学医学系研究科 教授）
- ② 研究項目
 - ・オミックスデータを用いた関連遺伝子の探索と予測解析
 - ・階層混合モデルと経験ベイズ解析の開発と各種疾患への適用
 - ・疾患の遺伝的異質性の解析

(4)「猪狩」グループ

- ① 主たる共同研究者：猪狩 勝則（東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 准教授）
- ② 研究項目
 - ・リウマチ患者の大規模前向き観察研究 IORRA コホートの調査項目とゲノムデータの整備、提供、解析と結果の医学的考察

(5)「越智」グループ

- ① 主たる共同研究者：越智 秀典（広島大学医歯薬保健学研究院 講師）
- ② 研究項目
 - ・肝疾患臨床データベースの統一化と診療情報収集登録作業の効率化推進

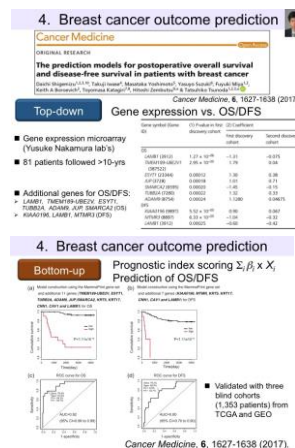
(6)「加藤」グループ

- ① 主たる共同研究者：加藤 護（国立がん研究センター研究所 部門長）
- ② 研究項目
 - ・がんオミックスデータを活用したリスク予測マーカーの探索と臨床応用の可能性

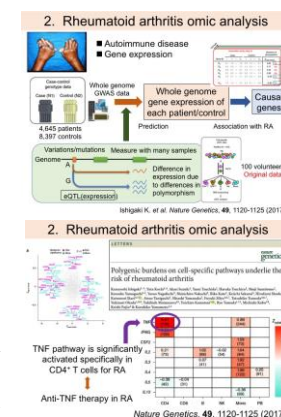
§2. 研究実施の概要

がん多層オミックスと化学療法をつきあわせた semi-supervised な解析を主体に研究を進めている。今年度は、がんの化学療法などの治療法と奏効、予後の解析と、臨床試験研究との連携、そして関節リウマチなどの病態・治療選択予測のための研究を行なった。

まず、化学療法などの治療法とマルチオミックスを突き合わせ解析するセミスーパーバイズドな手法、超高次元少数例データをクラスタリングする手法、多層オミックスをネットワークとして解析する新たな方法を提案した。それらを用い、肺腺がん多層オミックスデータに対し、化学療法の奏効データをもとに、バイオマーカー探索、亜病態分類、予測モデル構築を行った結果、高い予測性能をもつモデルを構築した。また、乳がんの予後の予測の確立と精度向上を達成した。本邦 81 人の患者の 10 年以上の長期フォローの貴重な結果から遺伝子発現による新規マーカー群を発見し、これらによる複合因子効果をスコア化して、乳がんの再発高リスク患者や長期生存期間患者の予測に成功、日本人症例と欧米人 1,320 症例の両方で有効性を証明できた (*Cancer Medicine*, 6, 1627-1638 (2017))。



患者個人の個々の遺伝子発現を予測して遺伝子レベルの関連解析を行う新たな方法論を開発した。これに、日本人の 5 種類の免疫細胞と末梢血による eQTL 解析データ、公共エピゲノムデータ、4,645 人の関節リウマチ患者と 8,397 人の対照者に適用し、新たなリウマチ関連遺伝子 *CCR2* と、CD4⁺T 細胞での TNF サイトカインパスウェイの関与を発見した (*Nature Genetics*, 49, 1120-1125 (2017))。



独自開発の多次元データ汎用解析ツールのセミパラメトリック階層混合モデル (SP-HMM) の適用研究を推進した。二型糖尿病のランダム化臨床試験への適用で、インスリン抵抗性改善薬剤メトフォルミンの効果予測遺伝子を同定し機能解析を行った。併せ、薬剤効果予測因子の検証に向けて効率的な臨床試験のデザインを検討した。ゲノムワイド関連研究では、対象疾患を拡大し多遺伝的構造を推定し、併せ、関連遺伝子多型の発見に必要な症例数の予測結果を更新した。加え、大規模なゲノムワイド関連研究における、疾患関連遺伝子多型の、より効率的な探索戦略の検討のため、スーパーコンピュータを使用した大規模シミュレーション実験を実施し、各種有効な多重検定手法の比較・評価を実施した。FWER に代わる、より効率的な研究計画・統計解析の新たな戦略を見出した (*European Journal of Human Genetics*, doi: 10.1038/s41431-018-0125-3 (2018))。また、疾患関連の稀な多様性の検出を、理論上最大の検出力で行う検定手法を開発した。 (*European Journal of Human Genetics* 25(6):752-757 (2017))。

そして、臨床試験研究との連携によるがん多層オミックスデータと化学療法を突き合わせた分析のために、臨床試験研究プロトコル下の検体収集を行うべく、東京医科歯科大学医学部附属病院や東京大学医学部附属病院、また国内多施設臨床試験研究グループとの調整を行い、倫理委員会承認のもと、連携研究を開始した。