異分野融合による新型コロナウイルスをはじめとした感染症との共生に資する技術基盤の創生　2022 年度 年次報告書

2020 年度採択研究代表者

井元 清哉

東京大学 医科学研究所
教授

先端ゲノム解析と人工知能によるコロナ制圧研究

主たる共同研究者:

岡田 随象（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）
小川 誠司（京都大学 大学院医学研究科 教授）
福永 興壱（慶應義塾大学 医学部 教授）
宮野 悟（東京医科歯科大学 M&D データ科学センター 特任教授）

研究成果の概要

第5波から第 8 波にかけた変異株の影響を受けた新規収集ヒトサンプルの検体処理ならびに臨床情報の収集を行い、合計 6400 検体のヒト検体を収集し、研究開始前に計画していた症例数 5,000 名の目標値を大きく超える収集を実現できた。収集した DNA 検体については、SNP アレイによる全ゲノムジェノタイピングデータを行いデータ化した後、アジアで初めて COVID-19 患者さんと健常者との遺伝子型を網羅的に比較する大規模ゲノムワイド関連解析を実施した。その結果、免疫機能での重要な役割が知られる「Dedicator of cytokinesis 2 (DOCK2)」遺伝子の領域の遺伝子多型が、65 歳以下の非高齢者における重症化リスクと関連性を示すことを発見した（Nature, 2022）。また、 RNA-seq 解析、 single cell RNA-seq 解析、一細胞解析、病理解析、細胞実験、動物実験による詳細な解析から、DOCK2 が COVID-19 の重症化のマーカーとなるだけでなく、COVID-19 の治療標的となることを見出した。これらは、今後の新しい治療戦略につながる成果と考えている。更に、COVID-19 の重症度とゲノム変異による遺伝子発現制御の相互関係の解析（ieQTL 解析）により、重症度に応じた遺伝子発現の変化パターンがヒトゲノム変異の有無で異なる遺伝子（例えば、CLEC4C）が存在することを明らかにした（Nature Communications, 2022）。これらの研究成果は、貴重な検体を SNP アレイ、全ゲノムシークエンス、RNA シークエンス等の技術によってデータ化した結果得られたものであり、そのデータは膨大なものとなる。その解析については、SHIROKANE を用いた解析基盤を強化することで対応した。臨床情報のクリーニングを実施し、データマネージメントプランを作成、収集検体を分注処理し順次オミックス解析などの解析を行った。

【代表的な原著論文情報】

1) Namkoong H, Edahiro R, Takano T, Nishihara H, Shirai Y, Sonehara K, Tanaka H, Azekawa S, Mikami Y, Lee H, Hasegawa T, Okudela K, Okuzaki D, Motooka D, Kanai M, Naito T, Yamamoto K, Wang QS, Saiki R, Ishihara R, Matsubara Y, Hamamoto J, Hayashi H, Yoshimura Y, Tachikawa N, Yanagita E, Hyugaji T, Shimizu E, Katayama K, Kato Y, Morita T, Takahashi K, Harada N, Naito T, Hiki M, Matsushita Y, Takagi H, Aoki R, Nakamura A, Harada S, Sasano H, Kabata H, Masaki K, Kamata H, Ikemura S, Chubachi S, Okamori S, Terai H, Morita A, Asakura T, Sasaki J, Morisaki H, Uwamino Y, Nanki K, Uchida S, Uno S, Nishimura T, Ishiguro T, Isono T, Shibata S, Matsui Y, Hosoda C, Takano K, Nishida T, Kobayashi Y, Takaku Y, Takayanagi N, Ueda S, Tada A, Miyawaki M, Yamamoto M, Yoshida E, Hayashi R, Nagasaka T, Arai S, Kaneko Y, Sasaki K, Tagaya E, Kawana M, Arimura K, Takahashi K, Anzai T, Ito S, Endo A, Uchimura Y, Miyazaki Y, Honda T, Tateishi T, Tohda S, Ichimura N, Sonobe K, Sassa CT, Nakajima J, Nakano Y, Nakajima Y, Anan R, Arai R, Kurihara Y, Harada Y, Nishio K, Ueda T, Azuma M, Saito R, Sado T, Miyazaki Y, Sato R, Haruta Y, Nagasaki T, Yasui Y, Hasegawa Y, Mutoh Y, Kimura T, Sato T, Takei R, Hagimoto S, Noguchi Y, Yamano Y, Sasano H, Ota S, Nakamori Y, Yoshiya K, Saito F, Yoshihara T, Wada D, Iwamura H, Kanayama S, Maruyama S, Yoshiyama T, Ohta K, Kokuto H, Ogata H, Tanaka Y, Arakawa K, Shimoda M, Osawa T, Tateno H, Hase I, Yoshida S, Suzuki S, Kawada M, Horinouchi H, Saito F, Mitamura K, Hagihara M, Ochi J, Uchida T, Baba R, Arai D, Ogura T, Takahashi H,

Hagiwara S, Nagao G, Konishi S, Nakachi I, Murakami K, Yamada M, Sugiura H, Sano H, Matsumoto S, Kimura N, Ono Y, Baba H, Suzuki Y, Nakayama S, Masuzawa K, Namba S, Suzuki K, Naito Y, Liu YC, Takuwa A, Sugihara F, Wing JB, Sakakibara S, Hizawa N, Shiroyama T, Miyawaki S, Kawamura Y, Nakayama A, Matsuo H, Maeda Y, Nii T, Noda Y, Niitsu T, Adachi Y, Enomoto T, Amiya S, Hara R, Yamaguchi Y, Murakami T, Kuge T, Matsumoto K, Yamamoto Y, Yamamoto M, Yoneda M, Kishikawa T, Yamada S, Kawabata S, Kijima N, Takagaki M, Sasa N, Ueno Y, Suzuki M, Takemoto N, Eguchi H, Fukusumi T, Imai T, Fukushima M, Kishima H, Inohara H, Tomono K, Kato K, Takahashi M, Matsuda F, Hirata H, Takeda Y, Koh H, Manabe T, Funatsu Y, Ito F, Fukui T, Shinozuka K, Kohashi S, Miyazaki M, Shoko T, Kojima M, Adachi T, Ishikawa M, Takahashi K, Inoue T, Hirano T, Kobayashi K, Takaoka H, Watanabe K, Miyazawa N, Kimura Y, Sado R, Sugimoto H, Kamiya A, Kuwahara N, Fujiwara A, Matsunaga T, Sato Y, Okada T, Hirai Y, Kawashima H, Narita A, Niwa K, Sekikawa Y, Nishi K, Nishitsuji M, Tani M, Suzuki J, Nakatsumi H, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Murohashi K, Okabayashi H, Mochimaru T, Nukaga S, Satomi R, Oyamada Y, Mori N, Baba T, Fukui Y, Odate M, Mashimo S, Makino Y, Yagi K, Hashiguchi M, Kagyo J, Shiomi T, Fuke S, Saito H, Tsuchida T, Fujitani S, Takita M, Morikawa D, Yoshida T, Izumo T, Inomata M, Kuse N, Awano N, Tone M, Ito A, Nakamura Y, Hoshino K, Maruyama J, Ishikura H, Takata T, Odani T, Amishima M, Hattori T, Shichinohe Y, Kagaya T, Kita T, Ohta K, Sakagami S, Koshida K, Hayashi K, Shimizu T, Kozu Y, Hiranuma H, Gon Y, Izumi N, Nagata K, Ueda K, Taki R, Hanada S, Kawamura K, Ichikado K, Nishiyama K, Muranaka H, Nakamura K, Hashimoto N, Wakahara K, Koji S, Omote N, Ando A, Kodama N, Kaneyama Y, Maeda S, Kuraki T, Matsumoto T, Yokote K, Nakada TA, Abe R, Oshima T, Shimada T, Harada M, Takahashi T, Ono H, Sakurai T, Shibusawa T, Kimizuka Y, Kawana A, Sano T, Watanabe C, Suematsu R, Sageshima H, Yoshifuji A, Ito K, Takahashi S, Ishioka K, Nakamura M, Masuda M, Wakabayashi A, Watanabe H, Ueda S, Nishikawa M, Chihara Y, Takeuchi M, Onoi K, Shinozuka J, Sueyoshi A, Nagasaki Y, Okamoto M, Ishihara S, Shimo M, Tokunaga Y, Kusaka Y, Ohba T, Isogai S, Ogawa A, Inoue T, Fukuyama S, Eriguchi Y, Yonekawa A, Kan-O K, Matsumoto K, Kanaoka K, Ihara S, Komuta K, Inoue Y, Chiba S, Yamagata K, Hiramatsu Y, Kai H, Asano K, Oguma T, Ito Y, Hashimoto S, Yamasaki M, Kasamatsu Y, Komase Y, Hida N, Tsuburai T, Oyama B, Takada M, Kanda H, Kitagawa Y, Fukuta T, Miyake T, Yoshida S, Ogura S, Abe S, Kono Y, Togashi Y, Takoi H, Kikuchi R, Ogawa S, Ogata T, Ishihara S, Kanehiro A, Ozaki S, Fuchimoto Y, Wada S, Fujimoto N, Nishiyama K, Terashima M, Beppu S, Yoshida K, Narumoto O, Nagai H, Ooshima N, Motegi M, Umeda A, Miyagawa K, Shimada H, Endo M, Ohira Y, Watanabe M, Inoue S, Igarashi A, Sato M, Sagara H, Tanaka A, Ohta S, Kimura T, Shibata Y, Tanino Y, Nikaido T, Minemura H, Sato Y, Yamada Y, Hashino T, Shinoki M, Iwagoe H, Takahashi H, Fujii K, Kishi H, Kanai M, Imamura T, Yamashita T, Yatomi M, Maeno T, Hayashi S, Takahashi M, Kuramochi M, Kamimaki I, Tominaga Y, Ishii T, Utsugi M, Ono A, Tanaka T, Kashiwada T, Fujita K, Saito Y, Seike M, Watanabe H, Matsuse H, Kodaka N, Nakano C, Oshio T, Hirouchi T, Makino S, Egi M; Biobank Japan Project, Omae Y, Nannya Y, Ueno T, Katayama K, Ai M, Fukui Y, Kumanogoh A, Sato T, Hasegawa N,

Tokunaga K, Ishii M, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. ***Nature***, 2022 Aug 8. doi: 10.1038/s41586-022-05163-5.

2) Wang QS, Edahiro R, Namkoong H, Hasegawa T, Shirai Y, Sonehara K, Tanaka H, Lee H, Saiki R, Hyugaji T, Shimizu E, Katayama K, Kanai M, Naito T, Sasa N, Yamamoto K, Kato Y, Morita T, Takahashi K, Harada N, Naito T, Hiki M, Matsushita Y, Takagi H, Ichikawa M, Nakamura A, Harada S, Sandhu Y, Kabata H, Masaki K, Kamata H, Ikemura S, Chubachi S, Okamori S, Terai H, Morita A, Asakura T, Sasaki J, Morisaki H, Uwamino Y, Nanki K, Uchida S, Uno S, Nishimura T, Ishiguro T, Isono T, Shibata S, Matsui Y, Hosoda C, Takano K, Nishida T, Kobayashi Y, Takaku Y, Takayanagi N, Ueda S, Tada A, Miyawaki M, Yamamoto M, Yoshida E, Hayashi R, Nagasaka T, Arai S, Kaneko Y, Sasaki K, Tagaya E, Kawana M, Arimura K, Takahashi K, Anzai T, Ito S, Endo A, Uchimura Y, Miyazaki Y, Honda T, Tateishi T, Tohda S, Ichimura N, Sonobe K, Sassa CT, Nakajima J, Nakano Y, Nakajima Y, Anan R, Arai R, Kurihara Y, Harada Y, Nishio K, Ueda T, Azuma M, Saito R, Sado T, Miyazaki Y, Sato R, Haruta Y, Nagasaki T, Yasui Y, Hasegawa Y, Mutoh Y, Kimura T, Sato T, Takei R, Hagimoto S, Noguchi Y, Yamano Y, Sasano H, Ota S, Nakamori Y, Yoshiya K, Saito F, Yoshihara T, Wada D, Iwamura H, Kanayama S, Maruyama S, Yoshiyama T, Ohta K, Kokuto H, Ogata H, Tanaka Y, Arakawa K, Shimoda M, Osawa T, Tateno H, Hase I, Yoshida S, Suzuki S, Kawada M, Horinouchi H, Saito F, Mitamura K, Hagihara M, Ochi J, Uchida T, Baba R, Arai D, Ogura T, Takahashi H, Hagiwara S, Nagao G, Konishi S, Nakachi I, Murakami K, Yamada M, Sugiura H, Sano H, Matsumoto S, Kimura N, Ono Y, Baba H, Suzuki Y, Nakayama S, Masuzawa K, Namba S, Shiroyama T, Noda Y, Niitsu T, Adachi Y, Enomoto T, Amiya S, Hara R, Yamaguchi Y, Murakami T, Kuge T, Matsumoto K, Yamamoto Y, Yamamoto M, Yoneda M, Tomono K, Kato K, Hirata H, Takeda Y, Koh H, Manabe T, Funatsu Y, Ito F, Fukui T, Shinozuka K, Kohashi S, Miyazaki M, Shoko T, Kojima M, Adachi T, Ishikawa M, Takahashi K, Inoue T, Hirano T, Kobayashi K, Takaoka H, Watanabe K, Miyazawa N, Kimura Y, Sado R, Sugimoto H, Kamiya A, Kuwahara N, Fujiwara A, Matsunaga T, Sato Y, Okada T, Hirai Y, Kawashima H, Narita A, Niwa K, Sekikawa Y, Nishi K, Nishitsuji M, Tani M, Suzuki J, Nakatsumi H, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Murohashi K, Okabayashi H, Mochimaru T, Nukaga S, Satomi R, Oyamada Y, Mori N, Baba T, Fukui Y, Odate M, Mashimo S, Makino Y, Yagi K, Hashiguchi M, Kagyo J, Shiomi T, Fuke S, Saito H, Tsuchida T, Fujitani S, Takita M, Morikawa D, Yoshida T, Izumo T, Inomata M, Kuse N, Awano N, Tone M, Ito A, Nakamura Y, Hoshino K, Maruyama J, Ishikura H, Takata T, Odani T, Amishima M, Hattori T, Shichinohe Y, Kagaya T, Kita T, Ohta K, Sakagami S, Koshida K, Hayashi K, Shimizu T, Kozu Y, Hiranuma H, Gon Y, Izumi N, Nagata K, Ueda K, Taki R, Hanada S, Kawamura K, Ichikado K, Nishiyama K, Muranaka H, Nakamura K, Hashimoto N, Wakahara K, Koji S, Omote N, Ando A, Kodama N, Kaneyama Y, Maeda S, Kuraki T, Matsumoto T, Yokote K, Nakada TA, Abe R, Oshima T, Shimada T, Harada M, Takahashi T, Ono H, Sakurai T, Shibusawa T, Kimizuka Y, Kawana A, Sano T, Watanabe C, Suematsu R, Sageshima H, Yoshifuji A, Ito K, Takahashi S, Ishioka K, Nakamura M, Masuda M, Wakabayashi A, Watanabe H, Ueda S, Nishikawa M, Chihara Y,

Takeuchi M, Onoi K, Shinozuka J, Sueyoshi A, Nagasaki Y, Okamoto M, Ishihara S, Shimo M, Tokunaga Y, Kusaka Y, Ohba T, Isogai S, Ogawa A, Inoue T, Fukuyama S, Eriguchi Y, Yonekawa A, Kan-O K, Matsumoto K, Kanaoka K, Ihara S, Komuta K, Inoue Y, Chiba S, Yamagata K, Hiramatsu Y, Kai H, Asano K, Oguma T, Ito Y, Hashimoto S, Yamasaki M, Kasamatsu Y, Komase Y, Hida N, Tsuburai T, Oyama B, Takada M, Kanda H, Kitagawa Y, Fukuta T, Miyake T, Yoshida S, Ogura S, Abe S, Kono Y, Togashi Y, Takoi H, Kikuchi R, Ogawa S, Ogata T, Ishihara S, Kanehiro A, Ozaki S, Fuchimoto Y, Wada S, Fujimoto N, Nishiyama K, Terashima M, Beppu S, Yoshida K, Narumoto O, Nagai H, Ooshima N, Motegi M, Umeda A, Miyagawa K, Shimada H, Endo M, Ohira Y, Watanabe M, Inoue S, Igarashi A, Sato M, Sagara H, Tanaka A, Ohta S, Kimura T, Shibata Y, Tanino Y, Nikaido T, Minemura H, Sato Y, Yamada Y, Hashino T, Shinoki M, Iwagoe H, Takahashi H, Fujii K, Kishi H, Kanai M, Imamura T, Yamashita T, Yatomi M, Maeno T, Hayashi S, Takahashi M, Kuramochi M, Kamimaki I, Tominaga Y, Ishii T, Utsugi M, Ono A, Tanaka T, Kashiwada T, Fujita K, Saito Y, Seike M, Watanabe H, Matsuse H, Kodaka N, Nakano C, Oshio T, Hirouchi T, Makino S, Egi M, Omae Y, Nannya Y, Ueno T, Takano T, Katayama K, Ai M, Kumanogoh A, Sato T, Hasegawa N, Tokunaga K, Ishii M, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y. The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan COVID-19 Task Force. ***Nature Communications***, 2022 Aug 22;13(1):4830. doi: 10.1038/s41467-022-32276-2.

3) Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S, Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, Walter K, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D, Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M, Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, Shang N, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK, Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, Martinón-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G, Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, Nakanishi T, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, Schiabor Barrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, Neveux I, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, Almutairi MS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S, Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A; COVID-19 Host Genetics Initiative; DeCOI Host Genetics Group; GEN-COVID Multicenter Study (Italy); Mount Sinai Clinical Intelligence Center; GEN-COVID consortium (Spain); GenOMICC Consortium; Japan COVID-19 Task Force; Regeneron Genetics Center, Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC, Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A, Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S, Bochud PY, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P, Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C, Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, Namkoong H, Edahiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T,

Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, Miyano S, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymski JJ, Washington NL, Ossowski S, Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI, Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB. Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. ***PLoS Genet***. 2022 Nov 3;18(11):e1010367. doi: 10.1371/journal.pgen.1010367.