Press Release

令和２年７月 27 日

最大規模 7,609 人の日本人全ゲノム配列を集めて解析したバリアント頻度パネル GEM Japan Whole Genome Aggregation の公開

- 東北メディカル・メガバンク計画、理化学研究所および東京大学医科学研究所バイオバンク・ジャパンが収集した多機関からの日本人の全ゲノム配列データを統合、再解析し、日本の様々の地域を反映したゲノム情報のパネルを作成
- 全ゲノム配列情報をもとに日本人集団として最大規模のサンプル数を有するバリアント頻度パネルを公開
- 稀少疾患研究や単一遺伝子疾患の個別化医療応用に有用な基礎的データを公開
- 日本人に関するバリアント頻度パネルの公開により、これまで未知、未解明だった日本人特異的な稀少疾患や単一遺伝子疾患の病因解明に期待

【概要】

東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）※1、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（IMM）※2、理化学研究所および東京大学医科学研究所は共同研究を実施し、計 7,609 人分のバリアントを含むバリアント頻度情報について、非制限公開データ※3の GEM Japan Whole Genome Aggregation（GEM-J WGA）パネルとして、科学技術振興機構（JST）バイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）の TogoVar※4より 2020 年 7 月 27 日から公開します（図）。これらのデータは、ToMMo および IMM の持つ 4,495 人分の全ゲノム配列（Whole Genome Sequence: WGS）※5情報と理化学研究所および東京大学医科学研究所が持つバイオバンク・ジャパン（BBJ）※6の 3,114 人分の WGS 情報を合わせた計 7,609 人分の WGS 情報を用いてバリアント※7検知を実施して得られたものです。また、解析する際に得られた個人ごとのゲノム配列を参照ゲノム配列※8にマッピングし

た結果およびバリアント情報は、制限公開/制限共有データ※3 として、国立遺伝学研究所生命情報・DDBJ センターの JGA/AGD※9 より近日中に公開する予定です。

【背景】

現在、次世代シークエンサー※10 を用いたゲノム配列取得（シークエンス）解読コストの大幅低下に伴い、患者の検体（血液・組織等）から採取した DNA より得られたシークエンスデータから疾患に関与するバリアントを探索する等、疾患の特定や病態解明を目指すゲノム医療研究が進展しています。また、その成果の積み重ねにより、がん領域では一般診療レベルでのゲノム医療が実現しつつあります※11。ゲノム医療研究の研究協力者から取得した検体の WGS 情報からは数百万個ものバリアントが検知されますが、これらのバリアントには疾患の原因となるバリアントと疾患の発症における意義が不明なバリアント（VUS: Variant of Uncertain Significance）とが混在しています。単一遺伝子疾患の解析においては、一般集団が必要となります。そのため、WGS により得られたバリアントのアレル頻度※12 データベースを整備することが望ましいと考えられます。また、生物集団の遺伝的多様性を反映するバリアントのアレル頻度を変化させる要因は突然変異、遺伝的浮動※13、移住、自然選択とされていますが、バリアントの中でもアレル頻度の極めて低い（レアな）バリアントは集団内で浮動する（アレル頻度が変動する）※14 ため、頻度フィルタ※15 には、研究協力者と同じ遺伝的背景を持つ集団からのアレル頻度データを用いることが望ましいと考えられます。さらに、遺伝的浮動と移住は地域の影響を大きく受けるため、単一の地域のみならず日本各地域から取得し、より一般集団を反映した情報を得ることは日本のゲノム医療の実現に向けて極めて重要となります。

また、アレル頻度情報は、疾患の原因となるバリアント同定について研究する際に、他の集団のアレル頻度と比較することにも利用されますが、バリアント検知には様々のツールが開発、利用されているため、国際的な標準手法を採用し比較可能なデータを作成することも重要です。さらに、WGS は全エクソーム※16 と比較してゲノムの翻訳領域においてバイアスの少ない結果をもたらすと報告されており※17、医療応用に向けて多くの研究者がデータを利用できるように、WGS をもとにしたバリアント頻度情報のデータベースの整備が、イントロン領域※16 も含めた網羅的な遺伝子異常を検出することに役立つとされています。

【今回の成果】

WGS をもとにしたバリアント頻度情報の解析には、東北メディカル・メガバンク計画による宮城県と岩手県の一般住民を対象としたコホート調査への協力者 4,307 人分のデータに加えて、生活習慣病患者群の検体を収集するために理化学研究所および東京大学医科学研究所によって実施されたオーダーメイド医療実現化プロジェクトおよびオーダーメイド医療の

実現プログラムの両事業（バイオバンク・ジャパン）※18 に参加協力する病院から集められた患者（協力者）2,857 人分、国立病院機構長崎医療センターにおける協力者 188 人、理化学研究所 生命医科学研究センターにおける協力者 257 人分の WGS データが用いられました（表１）。これらの WGS データから国際的に比較可能なデータを作成するため、ToMMo 内のスーパーコンピュータを用いて、GATK Best Practices に準拠した方法※19 により、GRCh37※8 の参照ゲノム配列へのマッピングおよびバリアント検知を実施しました。

その結果、常染色体で 76,768,387 個の一塩基多様性（Single Nucleotide Variation: SNV）※20、10,202,908 個の挿入欠失配列（Insertion および Deletion：INDEL）※21 が検知されました。また、X 染色体では 2,898,518 個の SNV、410,435 個の INDEL が検知されました(表２)。

また、得られた個人ごとのバリアント情報を元に国際 1,000 人ゲノムプロジェクト※22 を参照した主成分分析を実施し、遺伝的背景の確認を行いました。さらに、個人ごとの遺伝的距離を比較することでバリアント頻度情報のバイアスとなる※23 近親者の排除といった品質管理を実施しました。

このプロジェクトは、関係機関の賛同・協力を得て AMED が提案したプロジェクトであり、ゲノム情報や臨床情報の国際的なデータシェアリングを推進している The Global Alliance for Genomics and Health（GA4GH）※24 の基幹プロジェクトである GEnome Medical alliance Japan（GEM Japan, GEM-J）※25 の取り組みの一つです。日本人集団のバリアント頻度パネルを公開することにより、難病・稀少疾患解明への国際的な貢献に資することが期待されます。

バリアント情報の解析は、国際 1,000 人ゲノムプロジェクトに始まり、gnomAD※26 等、これまで多種多様な集団・集合体の解析がなされていますが、特定の民族集団である日本において、精度の高いゲノム診断を行い、ゲノム医療を展開するためには、数万人規模以上のデータが必要となります。

一方、グローバルなゲノム医療研究において、ヨーロッパ系のゲノムデータは多数公開されていますが、東アジア系のデータは少ない状況です。東アジア人のゲノム診断を行うために、あるいは多民族でのゲノム診断の「フィルタ」を行うために、日本人を含む東アジア人のデータ共有が求められています。

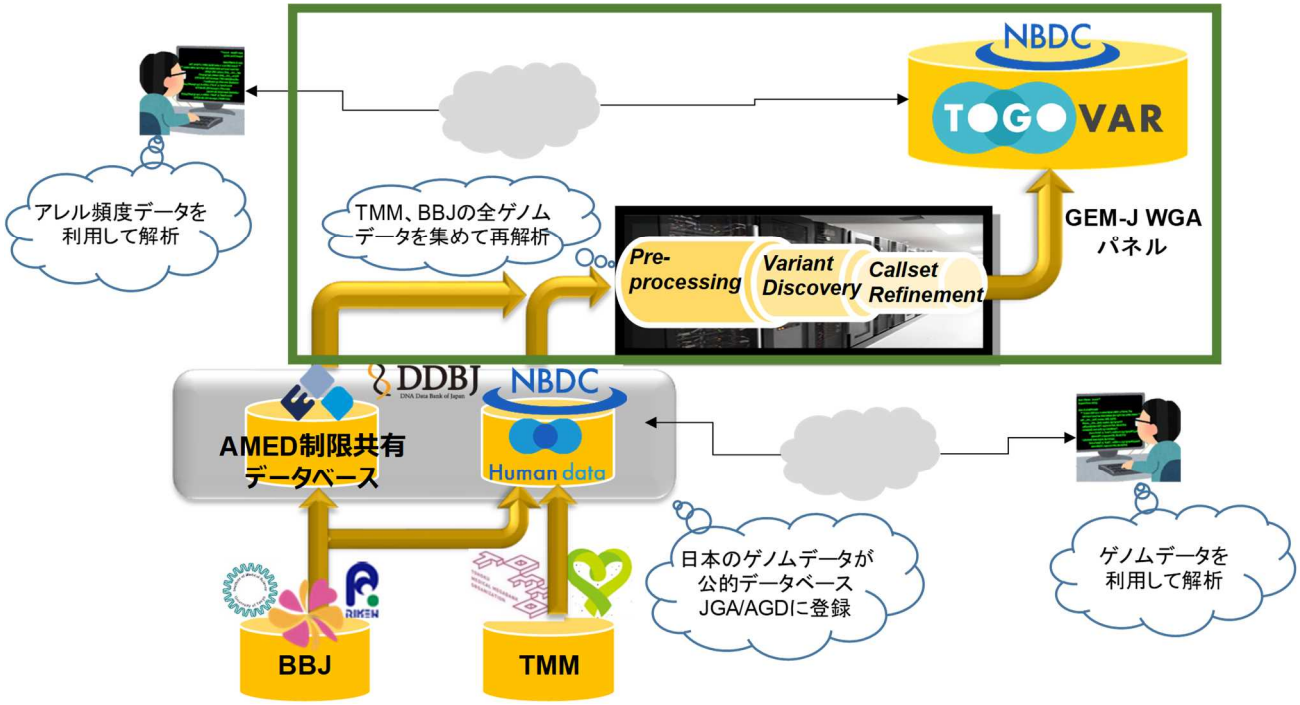
【今後の展望】

本プロジェクトで得られた結果は将来のゲノム医療に向けての基礎データになると期待されるほか、以下の研究に役立つことが期待されます。

（１）頻度フィルタの精度向上による、難病・稀少疾患の原因バリアント同定精度の向上

（２）より人数が多い他の参照パネルとの比較によるレアハプロタイプ情報の取得、その取得によりレアバリアントのインピュテーション※27精度の向上※28。

今回の成果を踏まえ、精度の高いゲノム診断やゲノム医療の進展に資することを目指し、国内で解析の進む WGS データを集め、10 万人規模のバリアント頻度パネルへの拡大を検討しています。



図．TMM、BBJ の全ゲノムデータを再解析して GEM-J WGA パネルを作成するまでの流れ

表1．GEM-J WGA パネル作成に用いられた全ゲノム配列情報における内訳

コホート名	**人数** （JGA/AGD※9データ ID・人数）
東北メディカル・メガバンク計画による宮城県と岩手県でのコホート調査への協力者	4,307
独立行政法人国立病院機構長崎医療センターにおける協力者	188
オーダーメイド医療実現化プロジェクトおよびオーダーメイド医療の実現プログラム参加者（バイオバンク・ジャパン協力者）	2,857 （JGAD00000000220・768、 AGDS_00000000005・2,089）
理化学研究所　生命医科学研究センターにおける協力者	257 （JGAD00000000117・17、 JGAD00000000228・220、 JGAD00000000233・20）
合計	7,609

表2．GEM-J WGA パネルに収録された SNV・INDEL 数

	SNV（一塩基多様性）		**INDEL（挿入欠失配列）**	
	総数	**新規検知数（内数）**	**総数**	**新規検知数（内数）**
常染色体	76,768,387	35,660,425	10,202,908	4,152,671
X 染色体	2,898,518	1,420,888	410,435	164,077

【用語解説】

※1 東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）

東日本大震災からの復興支援事業である東北メディカル・メガバンク計画（TMM）の一環として、AMED の支援の下、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構とともに、岩手県・宮城県の被災地を中心にした大規模健康調査とゲノムコホート研究を行い、地域医療の復興に貢献するとともに、個別化医療・個別化予防などの次世代医療体制の構築を目指している。
(URL: https://www.megabank.tohoku.ac.jp/)

※2 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（IMM）

東日本大震災からの復興支援事業である TMM の一環として、AMED の支援の下、ToMMo とともに、岩手県・宮城県の被災地を中心にした大規模健康調査とゲノムコホート研究を行い、地域医療の復興に貢献するとともに、個別化医療・個別化予防などの次世代医療体制の構築を目指している。
(URL: http://iwate-megabank.org/)

※ 3 非制限公開データ、制限公開データ、制限共有データ

非制限公開データとは、アクセスに制限を設けることなく、利用することが可能な公開データ。例えば、すでに発表された論文の集計・統計解析データ等が含まれる。
制限公開データとは、データ利用者、利用目的等を明らかにした上で、関連研究に従事したことのある研究者が研究のために利用することが可能な公開データ。
制限共有データとは、原則、データを所有する研究者と利用を希望する研究者間の合意に基づき利用可能な非公開データ。
「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」
（https://www.amed.go.jp/content/000060867.pdf）を参照。

※4 TogoVar（日本人ゲノム多様性統合データベース）

主として日本人のバリアントのアレル頻度[※13] やバリアント[※7] と関連する疾患や文献の情報を収集・整理し、それらの情報をワンストップで取得可能なデータベース。JST ライフサイエンスデータベース統合推進事業の一環として、NBDC と情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター（DBCLS）が共同で開発。
（URL:https://togovar.biosciencedbc.jp）

※5 全ゲノム配列（Whole Genome Sequence: WGS）

ヒトの遺伝情報は、A、C、T、G の 4 種類の塩基からなる DNA 配列に保存されている。ヒトの遺伝情報全体をヒトゲノムというが、全ゲノム配列は遺伝情報全体を構成する DNA 配列を指す。

※6 バイオバンク・ジャパン（BBJ）

アジア最大規模の疾患バイオバンクで、東京大学医科学研究所内に設置されている。オーダーメイド医療の実現プログラム・オーダメイド医療実現化プロジェクトにおいて約 26.7 万人の生活習慣病の患者から DNA や血清、臨床情報を収集・保管し、研究者へ試料やデータの提供を行っている。

（URL: https://biobankjp.org/）

※7 バリアント

ヒトゲノムはそのほとんど（99%以上）がすべてのヒトで同じだが、ごく一部だけ違いがある場所がある。この個人間の違いがある部分をバリアントという。

※8 参照ゲノム配列

国際的な学術組織 The Genome Reference Consortium が継続的に改訂を行っているヒトゲノムの塩基配列を指す。国際ヒトゲノム参照配列（あるいは基準ゲノム配列）ともいわれる。GRCh37（Genome Reference Consortium Human Build 37）は、2009 年に発表され、次世代シークエンサーやマイクロアレイ等のゲノム解析に参照ゲノム配列として広く用いられている。

※9 JGA/AGD

Japanese Genotype-phenotype Archive (JGA) / AMED Genome group sharing Database (AGD) は、個人レベルの遺伝学的なデータと匿名化された表現型情報等を保存し、データの共有を可能にするデータベース。
(URL:https://www.ddbj.nig.ac.jp/jga/index.html,
URL:https://www.ddbj.nig.ac.jp/agd/index.html)
制限公開/制限共有データ[※3] は、科学的観点と研究体制の妥当性に関する審査を経た上で、データの利用を承認された研究者に利用される。制限共有の場合は、事前にデータ提供者の許可を受ける必要がある（共同研究である必要はない）。JGA は制限公開のためのデータベースであり、AGD は制限共有のためのデータベース。データ提供・利用の申請は NBDC ヒトデータベース（https://humandbs.biosciencedbc.jp/）。

※10 次世代シークエンサー

2000 年半ばごろに登場した、DNA の塩基配列を同時並行に決定することができる機械のこと。従来の塩基配列決定法であったサンガーシークエンスでは解読配列の選別が必要だったが、次世代シークエンサーにおいては、選別を必要とせず、DNA サンプル中に存在する全ての断片の塩基配列を同時に並行して決定することができ、高速に、かつ大量に DNA の塩基配列を決定できるようになった。

※11 がん領域での一般診療レベルのゲノム医療

がんは、ゲノムの変化に伴って塩基配列の違いなどが生じ、遺伝子が正常に機能しなくなった結果、起こる病気。がんに関係する多数の遺伝子を同時に調べる検査の一部が保険診療として 2019 年 6 月より実施可能となった。詳しくは、例えば https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/genmed02.html を参照。

※12 アレル頻度

一つの遺伝子座に対して複数の対立遺伝子（アレル、allele）が存在する場合、それぞれの対立遺伝子の集団中における頻度。

※13 遺伝的浮動

ある集団内でのアレル頻度の変化をいう。集団中の遺伝的多様性を減少させる効果があり、集団が小さいときに強く働く。例えばヒトの血液型の違いはそれぞれ生存にとって有利不利がないので，現在民族間、国家間で血液型（A、B、O、AB）の割合に違いがあるのは，偶然の変動、つまり遺伝的浮動の結果と考えられる。（ブリタニカ国際大百科事典 小項目事典より一部引用）

※14 アレル頻度の変動

偽陽性の原因となる進化論的中立なバリアントアレルにおいて、低頻度アレルは最近発生した突然変異によるものであることを意味し、アフリカ人、ヨーロッパ人、アジア人に分岐後に発生したものを多く含むと考えられるため、欧米系集団を主体とする ExAC / gnomAD データベース（https://gnomad.broadinstitute.org/）には存在しないバリアントも多いと考えられる。

※15 頻度フィルタ

頻度フィルタを適切に行うことで、本来必要のないバリアントに対する介入により生じる無駄なコストや健康被害を防止することにつながる。

※16 全エクソーム

ヒトゲノムのうちタンパク質をコードするエクソン領域（エクソーム）全ての塩基配列。ちなみに、タンパク質（アミノ酸）に翻訳されない領域がイントロン領域。

※17 WGS は全エクソームと比較してゲノムの翻訳領域においてバイアスの少ない結果をもたらす

2015 年 Lelieveld らによる発表。DOI: 10.1002/humu.22813
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973577

※18 オーダーメイド医療実現化プロジェクト、オーダーメイド医療の実現プログラム

各事業の詳細については、 https://biobankjp.org/backnumber.html を参照。

※19 GATK Best Practices に準拠した方法

GATK（Genome Analysis Toolkit）は 、米国ブロード研究所（Broad Institute)で開発され、次世代シークエンサーから出力される大量の塩基配列データから遺伝子の変異解析を行う機能を備えた多数のプログラムから構成されている解析ツール群。国際 1,000 人ゲノムプロジェクト[※22] を始めゲノム解析に関する共同研究では、GATK を標準的な解析ツールと認知し、利用している。
(URL: https://github.com/gpc-gr/panel3552-scripts)

※20 一塩基多様性（Single Nucleotide Variation: SNV）

ゲノムの個人間の違いのうち、A、C、T、G からなるヒトゲノム塩基配列上の 1 カ所の違い（置換）をいう。ある集団内での頻度が 1%以上あるものを、別に SNP（Single Nucleotide Polymorphism）と呼ぶ。

※21 挿入欠失配列（Insertion および Deletion：INDEL）
挿入配列はゲノム配列の特定の位置に挿入された別の配列をいう。欠失配列はゲノム配列の一部が失われた配列をいう。

※22 国際 1,000 人ゲノムプロジェクト
人類集団の詳細な遺伝的多様性を行うことを目指し、世界各地の約 1,000 人の全ゲノムシークエンスを行った国際研究計画。当計画は、現在解析人数を 2,535 人にまで拡張した phase3 が完了済み。詳細については、http://www.1000genomes.org を参照。

※23 バリアント頻度情報のバイアス
近親者はその他の人と比較し多くのバリアントを共有するため、数多くの近親者が含まれる場合はその近親者の集団に特異的に観察されるバリアントのアレル頻度が高くなり、一般集団のアレル頻度と異なるバイアスとなる。

※24 The Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)
研究参加者の同意や個人情報の保護等の配慮の下でゲノム情報等のデータシェアリングを可能とするための基盤的な枠組みの構築や技術的な国際標準の設定をすることを目的として、2013 年に発足した国際協力組織（任意団体）。2019 年時点で 50 カ国、500 超の機関（日本からは AMED を含む 15 機関）が加盟。
(URL: https://www.ga4gh.org/)

※25 GEnome Medical alliance Japan (GEM Japan, GEM-J)
データシェアリングを進めながらゲノム医療の実現を目指す AMED の各事業に関わる大学、研究所、病院等と日本全国規模で協力体制を築き、臨床情報と個人ゲノム情報のデータシェアリングと研究利用を促進し、ゲノム医療の実現を目指す。具体的には、AMED が策定した「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」[※3] の対象事業である、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業(https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/006.html)、ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業(https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/001.html)、ゲノム研究バイオバンク事業(https://www.amed.go.jp/program/list/14/01/003.html)や TMM [※1] にて取り組むこととしており、日本人全ゲノム解析に基づく日本人アレル頻度情報の公開、日本人の疾患関連バリアント情報の公開、GEM Japan ワークショップの開催等による協力を進めている。(URL: https://www.amed.go.jp/aboutus/collaboration/ga4gh_gem_japan.html)

※26 gnomAD（The Genome Aggregation Database）
米国ブロード研究所が提供する、様々な研究で調べられたヒトのエクソームやゲノムのデータを集約したデータベース。疾病研究で発見されたバリアントが一般的なバリアントなのか病気に特有のものなのかを調べるためのレファレンスなどとして活用されている。
(URL: https://gnomad.broadinstitute.org/)

※27 インピュテーション
DNA マイクロアレイで測定して得られた遺伝型を用いて、実験的に測定していない遺伝的変異をコンピュータで推定し、補完する遺伝統計学的手法。

※28 インピュテーション精度の向上
多因子疾患に関連するレアバリアントは、進化論的に一掃されつつあるバリアントであることを意味すると思われ、一般にリスク効果が高いため、多因子疾患にかかわるレアバリアントの検出精度が高まることは、これについてのゲノム医療実現を加速するものと考えられる。
参考文献： McCarthy et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation, Nat Genet 2016, 48(10):1279-83.

<報道に関するお問い合わせ先>
日本医療研究開発機構 経営企画部 評価・広報課
Tel：03-6870-2245
E-mail：contact[at]amed.go.jp

科学技術振興機構 広報課
Tel：03-5214-8404　Fax：03-5214-8432
E-mail：jstkoho[at]jst.go.jp

<お問い合わせ先>
科学技術振興機構 バイオサイエンスデータベースセンター
Tel：03-5214-8491　Fax：03-5214-8470
E-mail：nbdc-kikaku[at]jst.go.jp

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門
TEL:022-717-7908　FAX:022-717-7923
E-mail：pr[at]megabank.tohoku.ac.jp

岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門
Tel: 019-651-5110（内線 5508/5509）　Fax: 019-907-0711
Email: megabank[at]j.iwate-med.ac.jp

東京大学医科学研究所　国際学術連携室（広報）
TEL：090－9832－9760
Email: koho[at]ims.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院新領域創成科学研究科 広報室
Tel: 04-7136-5450（直通）
Email: press[at]k.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当
Email：ex-press[at]riken.jp

日本医療研究開発機構
ゲノム・データ基盤事業部 ゲノム医療基盤研究開発課
Tel：03-6870-2228
E-mail：GEMJ-contact[at]amed.go.jp