

## AMEDデータ活用プラットフォームの想定ユースケース③

## 概要

- ある常染色体潜性遺伝性疾患Xの日本人患者群において見出された病的バリエーションYについて、世界的地域集団に加えAMEDデータ活用プラットフォームが提供している日本人地域集団におけるアレル頻度の比較を行ったところ、バリエーションYは日本人集団でのみ確認されかつZ地域において有意に頻度が高いことが明らかとなった。
- さらに疾患Xの日本人患者群および同プラットフォームから入手したコントロール群のゲノムデータを用いてバリエーションY近傍のハプロタイプ解析を行ったところ、バリエーションY保有アレルには共通するパターンが見出され、バリエーションYが創始者効果によるものであることが強く示唆された。
- 疾患Xは保険適用された遺伝学的検査の対象となっているが、地域特異性を有するバリエーションYはその遺伝子パネルには収載されておらず、このようなエビデンスの蓄積が今後のパネル改定の機会に活かされることが期待される。

## 背景

- 遺伝性疾患、中でも頻度が低く浸透率が高い単一遺伝子性疾患が多くを占める希少・難治性疾患においては、その有病率に地域特異性が存在するものが少なくない。このような疾患の病因となる遺伝子バリエーションの同定や評価には、十分な規模のコントロール群におけるアレル頻度のデータが必須である。
- 広く利用可能な（全ゲノム解析由来の）ものとして、日本を含む世界的地域集団としてはgnomADや1kGP、HGDP等がある。これまでの研究から日本人集団はアイヌ集団、本土集団、琉球集団の3集団に大別されることが明らかとなっており、さらに近年では地域や都道府県レベルでの遺伝的集団を考慮した研究も実施されている。
- 一方で、一般に利用可能な日本国内の地域集団毎のアレル頻度データは存在していなかった。AMEDデータ活用プラットフォームが提供しているアレル頻度データには日本国内の地域区分情報が付随しており、日本国内の遺伝的多様性を考慮した研究に有用なものとなっている。



## AMEDデータ活用プラットフォーム

## 3大バイオバンク等のゲノムデータのメタデータの横断検索およびvisiting環境での解析が可能

- サンプル数：約2万件
- サンプルメタデータ：健康者および多様な疾患患者の全ゲノムデータ、臨床基本4情報（性別、年齢階級、出生地/居住地、疾患名・ICD-10コード）

## 方法

1 PF利用申請	2 アレル頻度解析	3 データ利用申請	4 ハプロタイプ解析
<ul style="list-style-type: none"> <li>プラットフォーム内のアレル頻度情報・臨床基本4情報を利用するため、PF利用申請</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バリエーションYの地域特異性を明らかとするため、gnomADおよび本PFにおいてバリエーションYのアレル頻度解析を実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本PFの日本人コントロール群のゲノム配列データを利用するため、データ利用申請</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>バリエーションYの遺伝的背景を明らかとするため、疾患Xの日本人有病者群および本PFの日本人コントロール群のゲノム配列データを入手し、バリエーションY近傍のハプロタイプ解析を実施</li> </ul>

## 結果

- バリエーションYは日本人においてのみ確認され、かつZ地域において有意に高頻度であった。
- 疾患Xの有病者群（ホモ接合体保持者）およびコントロール群で認められた保因者群（ヘテロ接合体保持者）のゲノム配列からは共通のハプロタイプパターンが確認された。

## 考察

- 疾患Xの病因バリエーションYは日本のZ地域に特異的であることが明らかとなった。またその遺伝的背景には創始者効果があることが強く示唆された。
- 疾患Xは保険適用となる遺伝学的検査の対象であるが、バリエーションYは日本全体で見ると頻度が高くなく、遺伝子パネルには収載されていない。AMEDデータ活用プラットフォームが提供するアレル頻度データには地域区分情報が付随しており、日本国内において有病率や保因者頻度において過小に評価されている疾患やその病因バリエーションの再評価に非常に有用であった。
- 同プラットフォームが提供する日本人アレル頻度データは、日本におけるゲノム医療（個別化医療・精密医療）実現に大きく貢献することが期待される。