

概要

- ある小児慢性疾患Xの日本人患者群および非患者群を対象とした既存のSNPアレイデータに対して、AMEDデータ活用プラットフォームが提供している大規模日本人参照パネルを用いた遺伝型インピュテーションにより高密度かつ高精度に推定された遺伝情報を用いたGWAS解析を行ったところ、複数の疾患感受性遺伝子および病的バリエントを新たに発見することに成功し、日本人集団で高頻度に見られるバリエントの存在も明らかとなった。
- 本研究は日本における疾患Xの発症機序の解明や治療薬の開発等に大きく寄与することが期待される。

背景

- 小児慢性疾患Xは多因子疾患であり、複数の遺伝的素因（疾患感受性遺伝子）に加え何らかの環境的刺激があった場合に発症すると考えられている。
- これまでのGWAS解析を用いた研究により幾つかの疾患感受性遺伝子が同定されていたが、病因・病態の解明や治療薬の開発には不十分であった。さらに研究の大半は欧米人集団を対象としたものであり、日本人集団においては異なる遺伝的背景があることも示唆されていた。
- AMEDデータ活用プラットフォームが提供している遺伝型インピュテーションにおいては、数千人規模の日本人の全ゲノム解析結果を元に作成された参照パネルを使用していることから日本人特有の遺伝子バリエントを網羅的に含んでおり、日本人を対象としたGWAS解析に有用であると期待されていた。



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

AMEDデータ活用プラットフォームを利用		PF外での解析	プラットフォームを利用
 1 PF利用・データ利用申請	 2 遺伝型インピュテーション	 3 GWAS解析	 4 遺伝子バリエント分析
- 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 - 本PFの遺伝型インピュテーションサービスを利用するため、データ利用申請	本プラットフォームが提供する遺伝型インピュテーションサービスに対し、SNPアレイデータセット（VCFファイル）を入力として与え、推定遺伝型データセット（VCFファイル）を出力	推定遺伝型データセットを用いてGWAS解析を行い、患者群に有意に高頻度に認められるバリエントとその遺伝子を同定	疾患関連バリエントを評価するため、gnomADおよび本プラットフォームにおいて当該バリエントのアレル頻度を評価

結果

- 日本人に特化した遺伝型インピュテーションの利用により、既存のSNPアレイデータセットのN倍の推定バリエントを得ることが出来た。
- GWAS解析で同定された疾患感受性遺伝子のうち幾つかは、世界的にもこれまでに報告のないものであった。
- 既知疾患感受性遺伝子上に確認された疾患関連バリエントうちのあるものは、日本人において有意に高頻度に認められた。

考察

- 小児慢性疾患Xの日本人患者群および非患者群のSNPアレイデータに基づいたGWAS解析を行った。GWAS解析に先立って既存のSNPアレイデータに対してAMEDデータ活用プラットフォームが提供する日本人に特化した遺伝型インピュテーションを実施し、従来のN倍のバリエント情報を推定した。
- この高解像度で高精度のバリエント情報を用いたGWAS解析により、これまで報告のなかった疾患感受性遺伝子の発見に成功した。また、既知遺伝子上で確認された新規バリエントは日本人において有意に高頻度であった。
- GWAS研究の多くは欧米人集団を対象としており、日本人との遺伝的背景の違いにより、疾患感受性遺伝子やリスク予測がそのままでは日本人に適用できない可能性が憂慮されていた。同プラットフォームが提供する日本人遺伝型インピュテーションは、日本人における多因子疾患の病因・病態や治療薬の開発に大きく貢献することが期待される。