

遺伝統計学で迫る 疾患病態解明と ゲノム創薬

岡田 随象

大阪大学大学院医学系研究科
遺伝統計学

URL : <http://www.sg.med.osaka-u.ac.jp/index.html>



ビッグデータ時代における生命情報科学の新展開

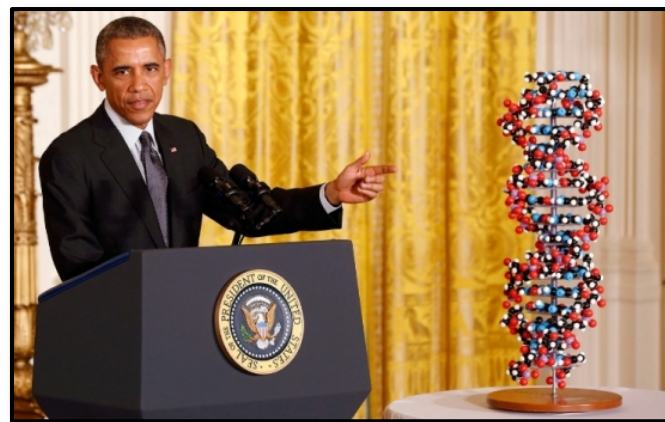
イルミナ社 HiSeq X Tenシリーズ（1000ドルゲノムを達成）



大規模計算機による
ビッグデータ解析

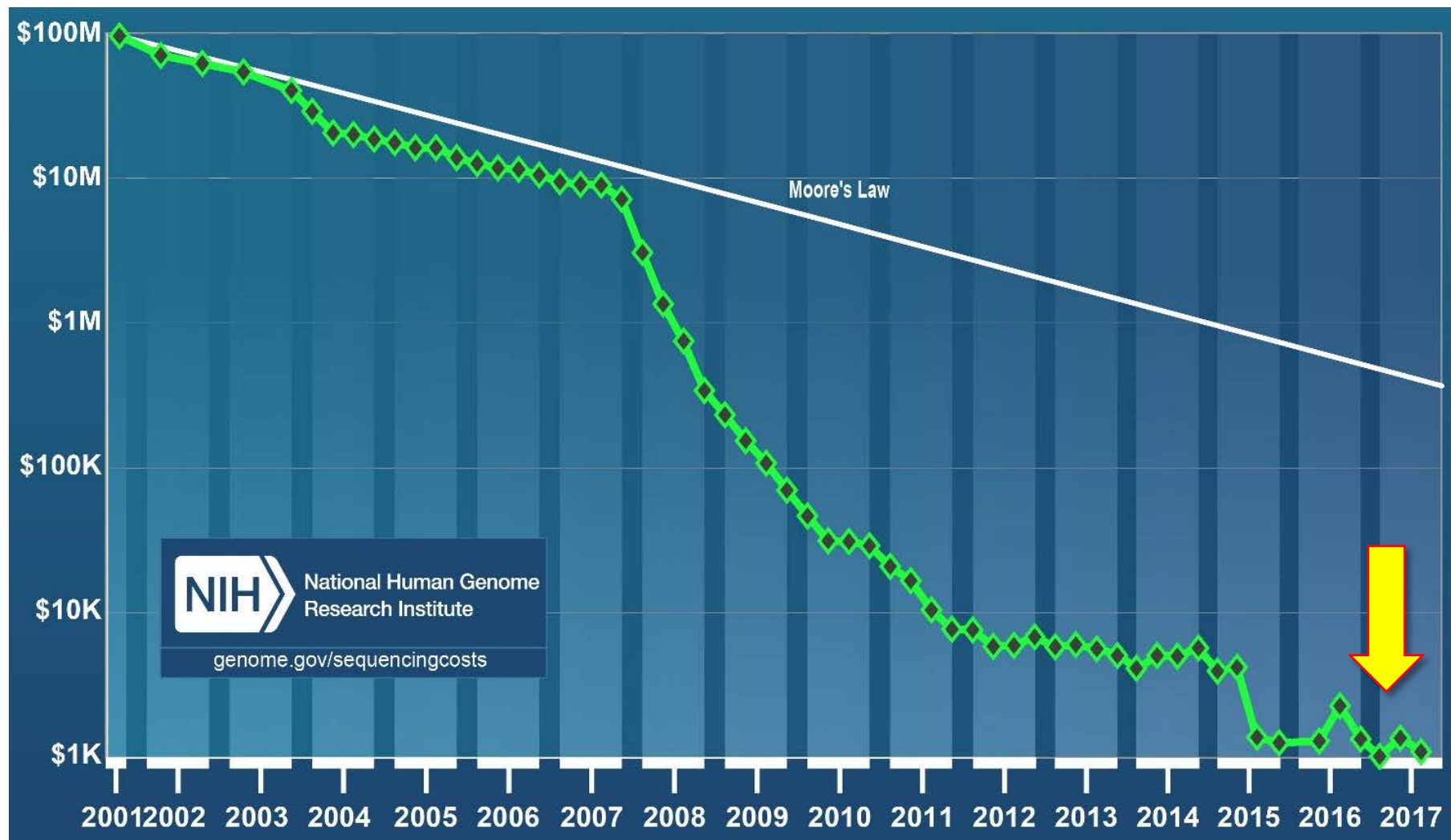


Precision Medicine
（個別化医療）



- ・大容量のゲノムデータが低コストで得られる時代が到来し、医療現場も巻き込む形で、ヒトゲノムを巡る研究開発が進められています。

ゲノム配列情報取得コストの劇的な低下



- ・ヒトゲノム配列の解読コストが、**\$1,000/サンプル**が達成されています。
- ・現在、国内企業の外注でも\$1,000/サンプルが達成可能です。

(<https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>)

ヒトゲノム研究の大規模化

UK10Kプロジェクト

(<https://www.uk10k.org/>)



UK10K
Rare Genetic Variants in Health and Disease

What is UK10K?

The UK10K project will enable researchers in the UK and beyond to better understand the link between low-frequency and rare genetic changes, and human disease caused by harmful changes to the proteins the body makes.

Although many hundreds of genes that are involved in causing disease have already been identified, it is believed that many more remain to be discovered. The UK10K project aims to help uncover them by studying the genetic code of 10,000 people in much finer detail than ever before.

Project Design

Not all genetic changes are harmful or lead to disease, so the project is taking a two-pronged approach to identify rare variants and their effects:

- by studying and comparing the DNA of 4,000 people whose physical characteristics are well documented, the project aims to identify those changes that have no discernible effect and those that may be linked to a particular disease;
- by studying the changes within protein-coding areas of DNA that tell the body how to make proteins of 6,000 people with extreme health problems and comparing them with the first group, it is hoped to find only those changes in DNA that are responsible for the particular health problems observed.

The project received a £10.5 million funding award from the Wellcome Trust in March 2010 and sequencing started in late 2010. For more information, please use the links on the right hand side.

Last edited: 10 March 2014 © 2010 Wellcome Trust Sanger Institute

TopMedプロジェクト

(<https://www.nhlbiwgs.org/>)

Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Program

What is the goal of the TOPMed program?

The goal of the TOPMed program is to generate scientific resources that will improve the understanding of heart, lung, blood, and sleep disorders and advance precision medicine. Precision medicine is an emerging approach to disease prevention and treatment that considers the unique genes and environment of each patient.

The TOPMed program collects whole-genome sequencing and other -omics data. In biology, -omics refers to measurable differences or changes in biological molecules, such as genes, metabolites, proteins, and RNA. The program will integrate -omics data with molecular, behavioral, imaging, environmental, and clinical data to improve the prevention and treatment of heart, lung, blood, and sleep disorders.

The TOPMed program will specifically support the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Precision Medicine Activities](#). The program also complements the National Institutes of Health (NIH) Precision Medicine Initiative and [All of Us Research Program](#), which will collect data from one million or more people to help study a range of health issues and diseases.

How does the TOPMed program contribute to scientific discoveries?

The TOPMed program will support research that furthers our understanding of how the program may lead to future scientific discoveries such as:

- Biomarkers that increase or decrease the risk of heart, lung, blood, and sleep
- Interactions between the environment and genes that affect health
- Potential targets for new treatments
- New ways to define heart, lung, blood, and sleep disorders or subtypes of the



- ヒトゲノム研究の大規模化を引き起こしています。
- UK10Kプロジェクトは50万人の全ゲノムSNPデータ、TopMedプロジェクトは9万人の全ゲノムシーケンスデータを構築済みです。
- UK10Kプロジェクトは、ゲノム・表現型情報を安価に分譲しています。

ゲノムワイド関連解析による感受性遺伝子同定

ゲノムワイド関連解析(GWAS)が同定した感受性遺伝子



- SNPタイピング技術の発達に伴い、2000年代後半以降、世界中の研究施設でゲノムワイド関連解析が実施されている。
- 2016年までに、**1,000以上の形質**に対し**2,500以上のゲノムワイド関連解析**が報告されている。

ヒトゲノム研究の商業化

次世代シーケンサー

大学

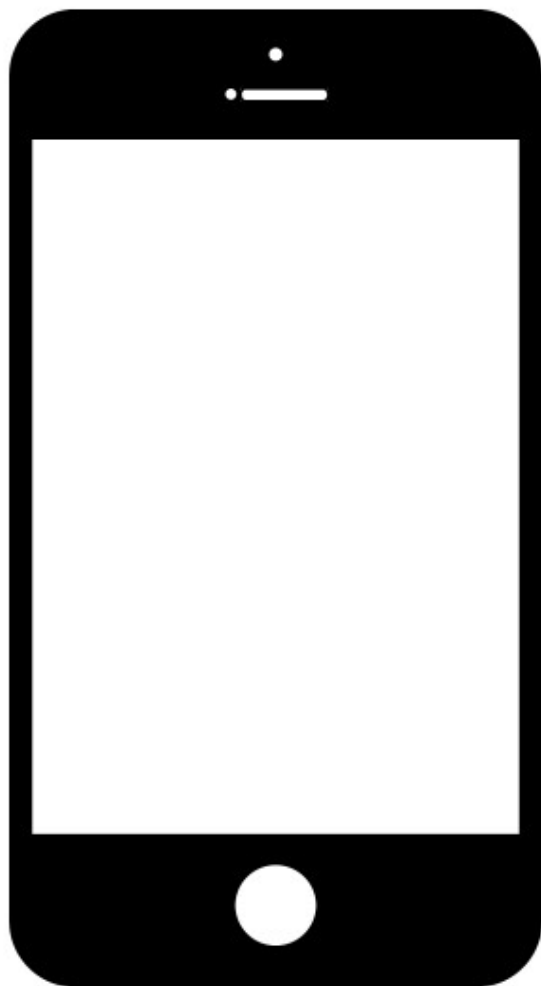


企業

- ・次世代シーケンサー等のヒトゲノム解読機器を、研究施設だけでなく企業が保有する例が増えています。
- ・年々更新される高額機器を購入し、ペイするレベルで運用を続けるのは、**研究施設より企業の方が有利**となりつつあります。

- ヒトゲノム情報取得コストが劇的に安くなり
- ヒトゲノム研究の大規模化が進み
- 大規模データが分譲で取得可能で
- シーケンサーも自前で持たなくてもいい

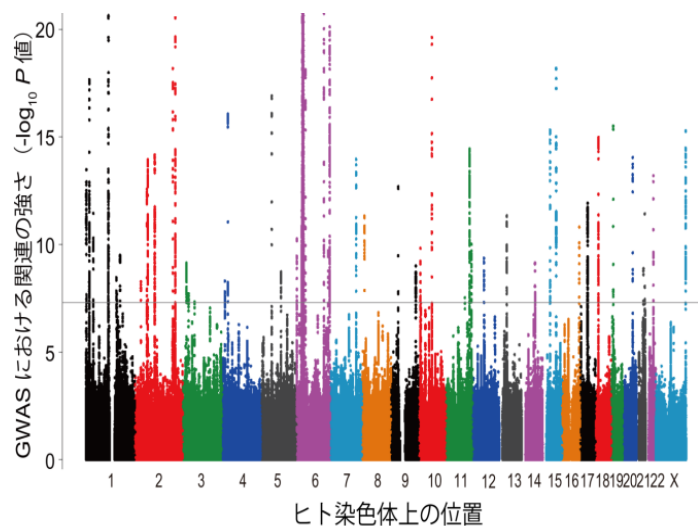
夢のような時代がやって来た



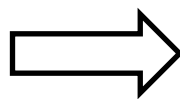
(“スマホゲーム ツムツム”を検索ワードとした画像検索結果)

ゲノム解析の成果をどのように活用すれば 疾患病態や新規創薬に貢献できるのか ほとんどわかっていない

大規模
ヒトゲノム解析

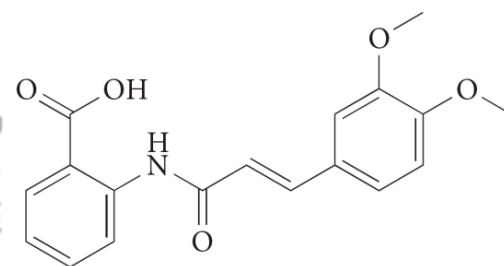


?



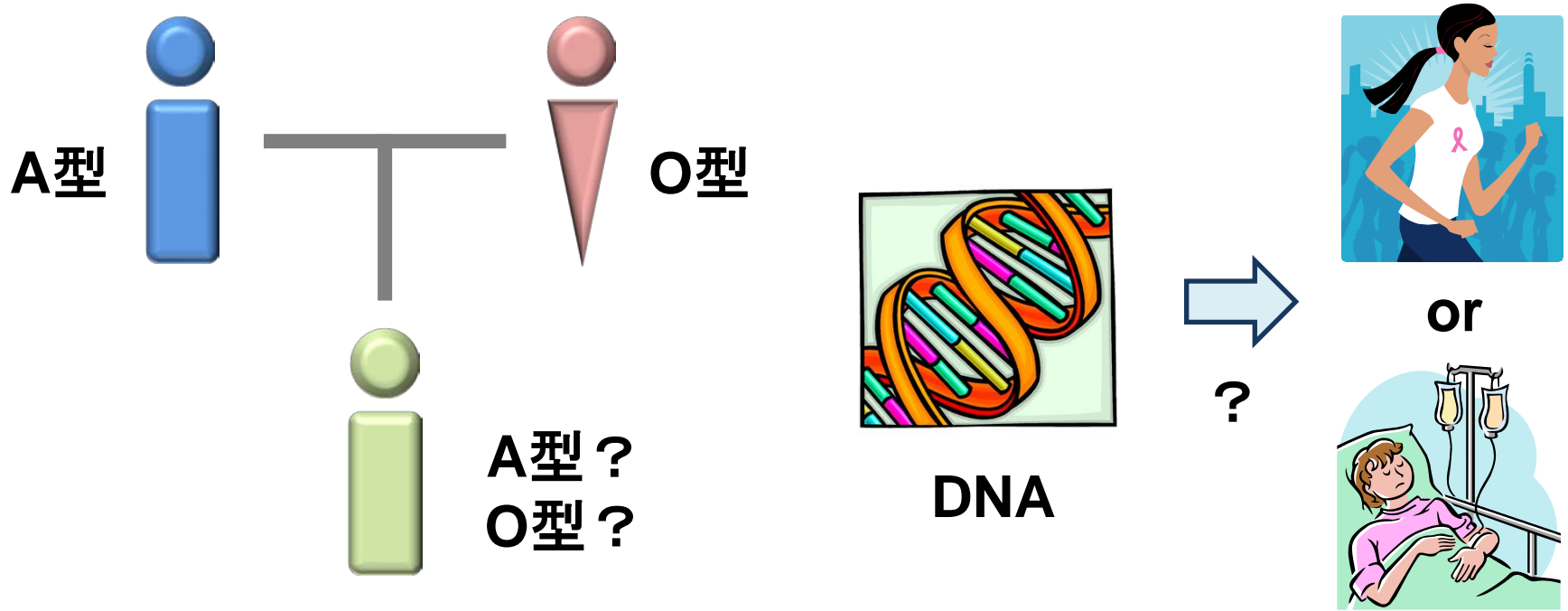
疾患
病態

新規
創薬



ヒトゲノム解析（遺伝統計解析）とは？

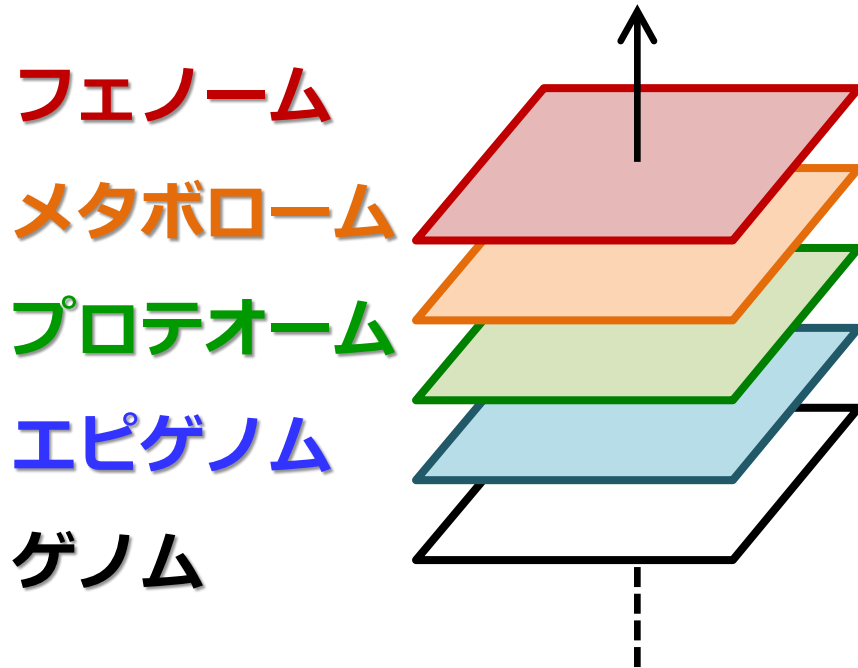
- ・「**遺伝情報**」と「**形質情報**」との結びつきを、統計解析を通じて評価すること。



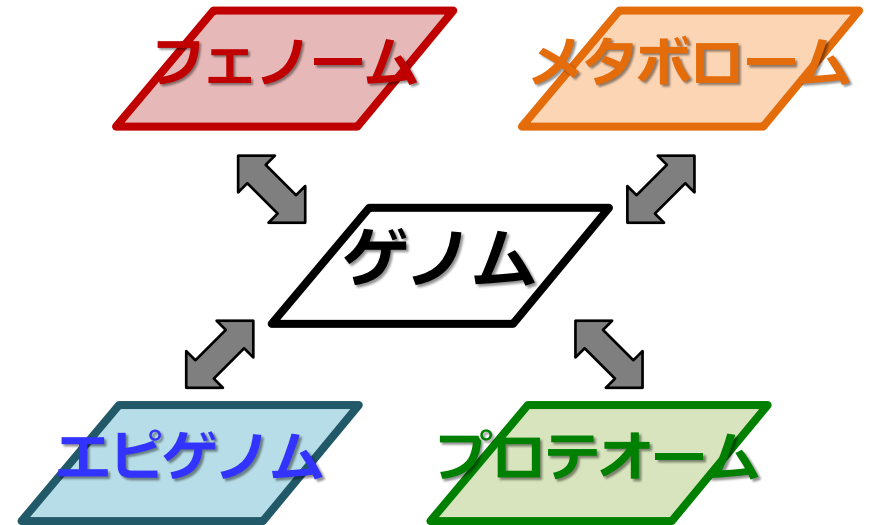
- ・**遺伝情報**・・・生物の細胞の中に、DNAとして保存されている。
ヒト個人間ではほとんど同じだが(99.9%)、少しずつ違う。
- ・**形質情報**・・・ヒトから得られる情報。個人間で違うものが対象となる。
(血液型、性別、身長・体重、病気 etc.)

多層的 vs 横断的 オミクス解析

多層的オミクス解析



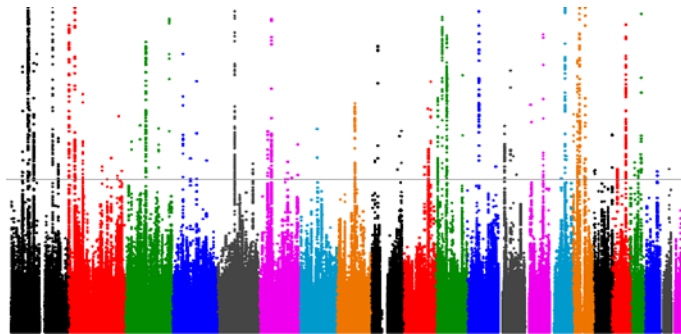
横断的オミクス解析



	多層的オミクス解析	横断的オミクス解析
網羅性	×	○
コスト	△	○
サンプル数	×	○
予測性	○	△

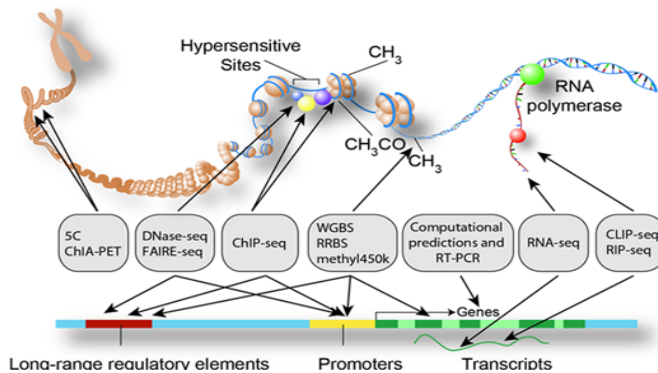
肥満感受性遺伝子の機能分類

肥満の大規模ゲノム解析

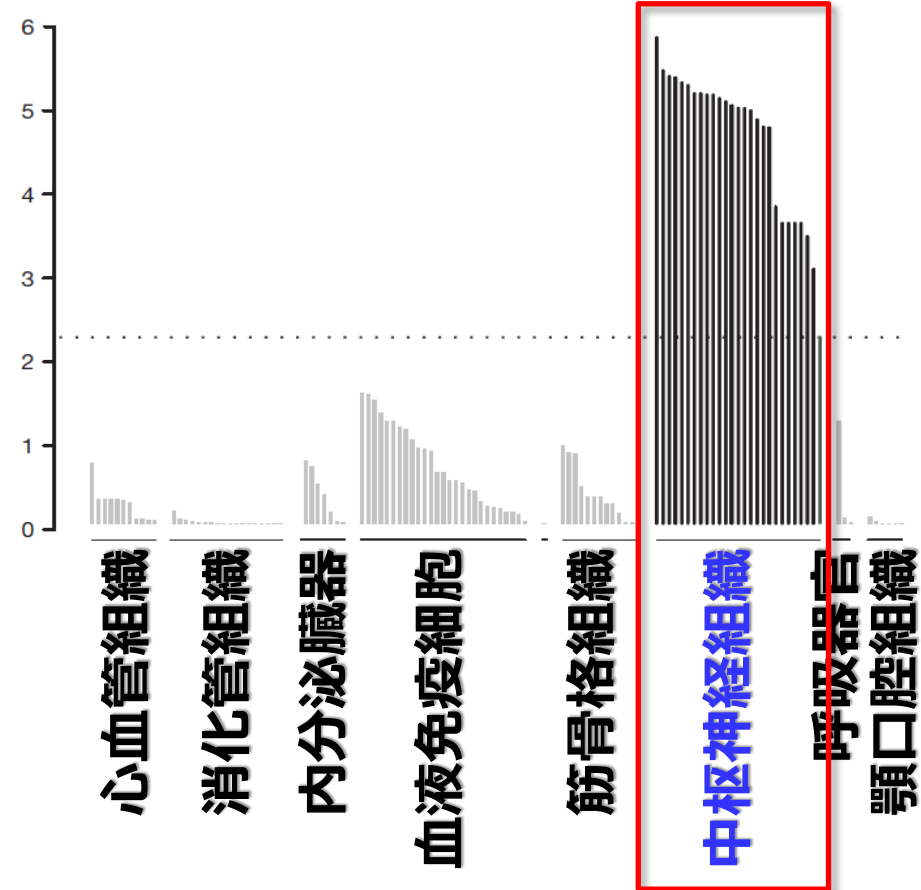


+

組織特異的エピゲノム情報



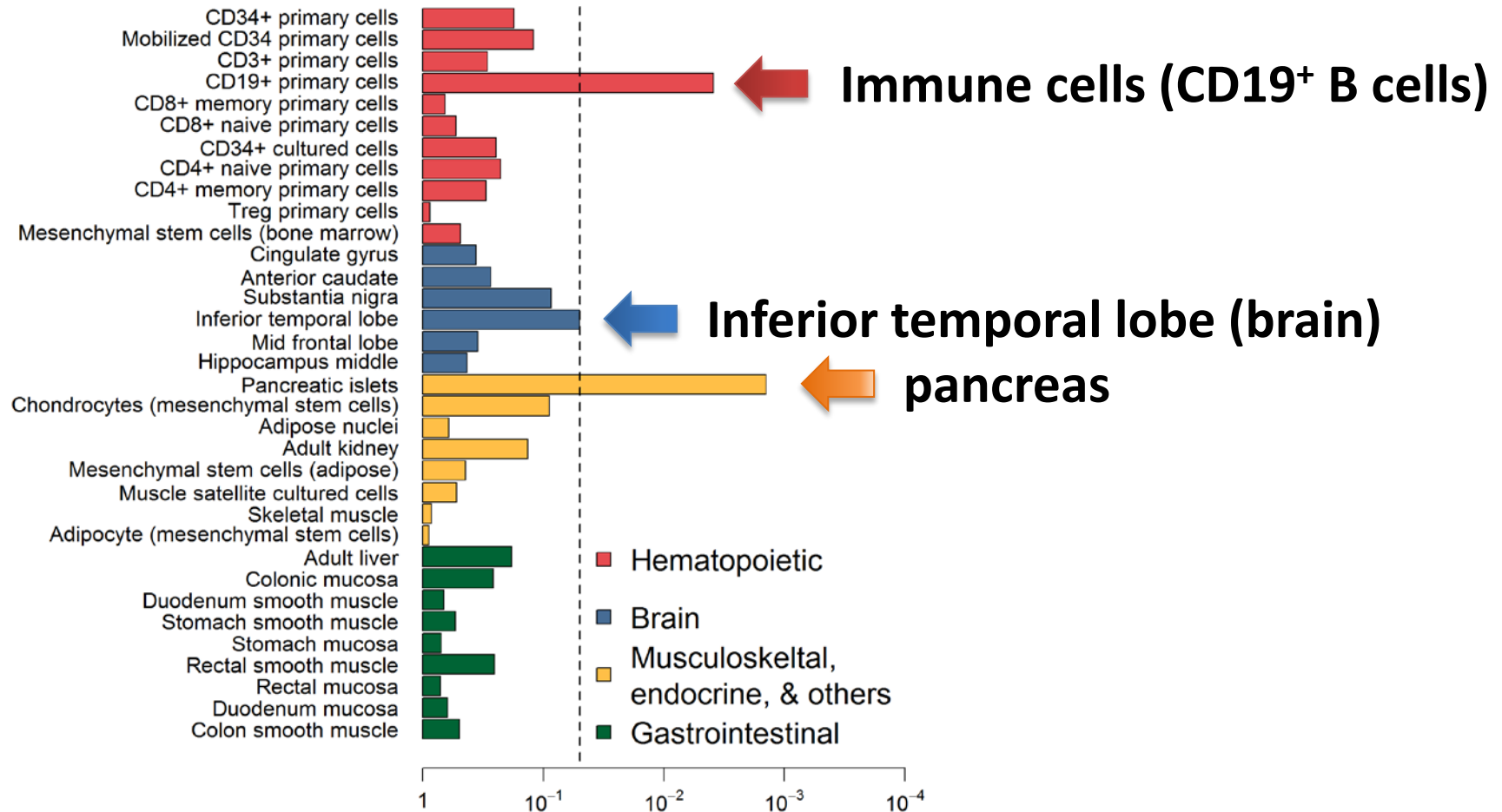
肥満感受性遺伝子の組織特異性



- 肥満の大規模ゲノム解析と組織特異的エピゲノム情報(ENCODEプロジェクト)の統合により、「**脳疾患としての肥満**」が明らかに。

(Locke AE et al. *Nature* 2015, Finucane HK et al. *Nature Genetics* 2015)

肥満感受性遺伝子の機能分類(日本人集団)

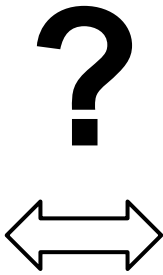
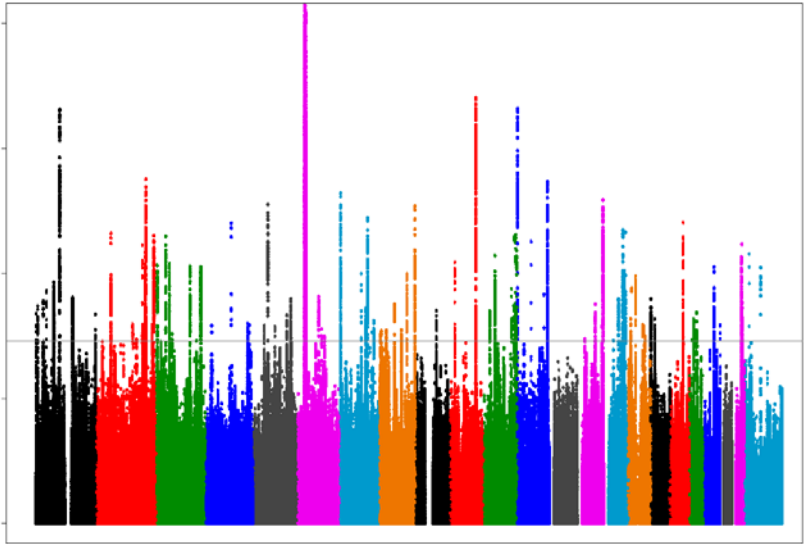


- 日本人集団の肥満の大規模ゲノム解析結果においては、**免疫細胞 (CD19⁺ B細胞)**、**中枢神経**、**膵臓組織**の関与が明らかに。

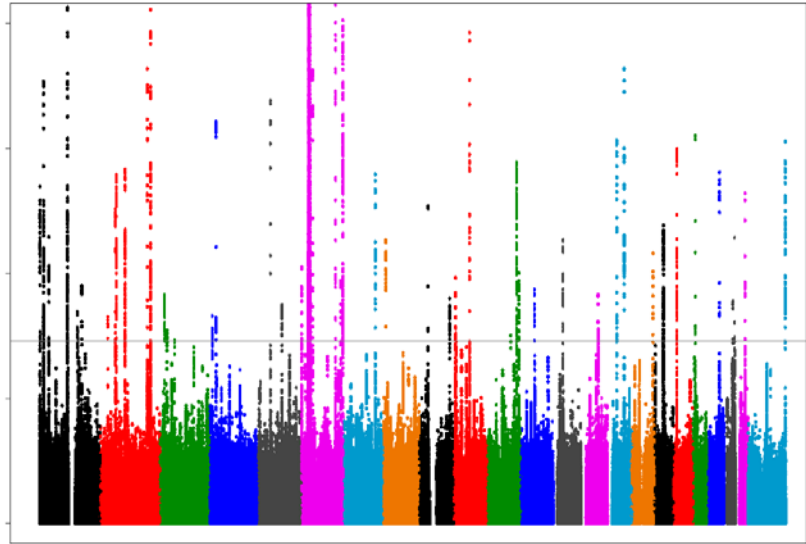
(Akiyama M and Okada Y et al. *Nat Genet* 2017)

統合失調症と関節リウマチとの関わり

統合失調症のGWAS



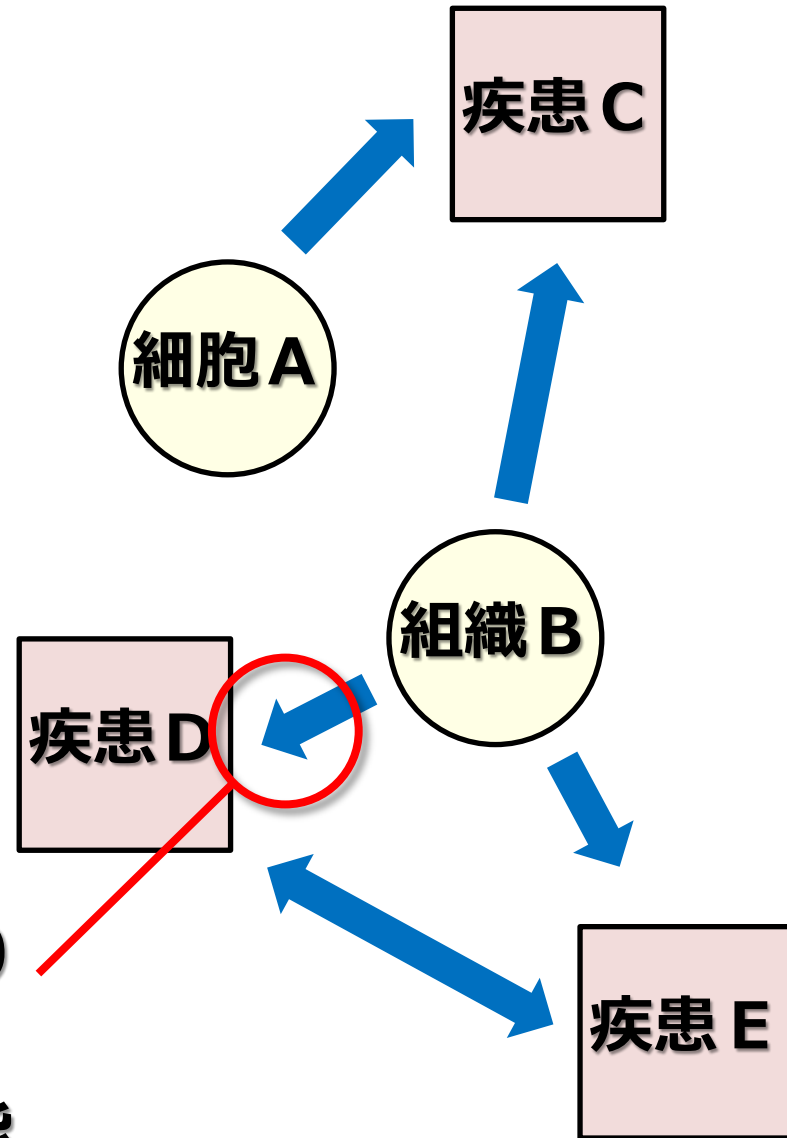
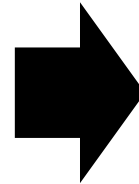
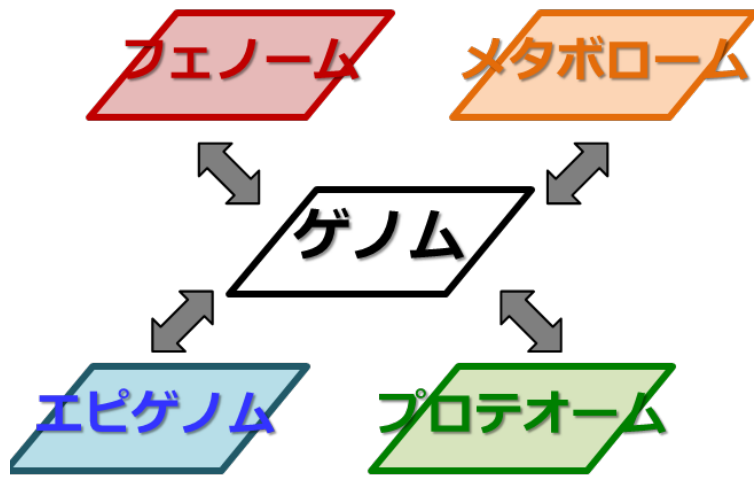
関節リウマチのGWAS



- 疫学調査によると、統合失調症と関節リウマチは合併しにくい。
- もともと合併しにくいのか、治療介入の結果なのか、不明であった。
- 両疾患に対して実施されたGWASデータを照合することにより、「ゲノムレベルでの合併しにくさ」がわかるのではないか？
- **ヒトゲノム解析と疾患疫学との融合を通じた、新たな知見の発見。**

横断的オミクス解析による疾患ネットワーク解明

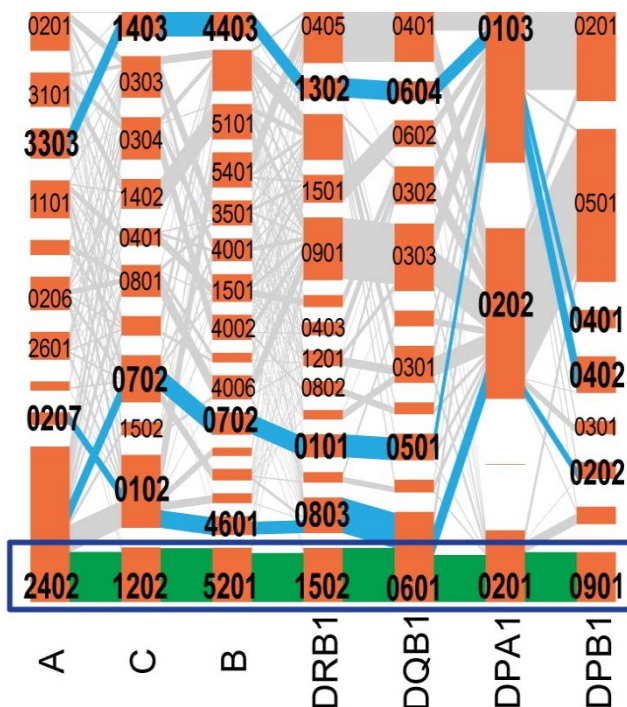
横断的オミクス解析



ゲノム情報の活用により
因果関係を反映した
ネットワーク構築が可能

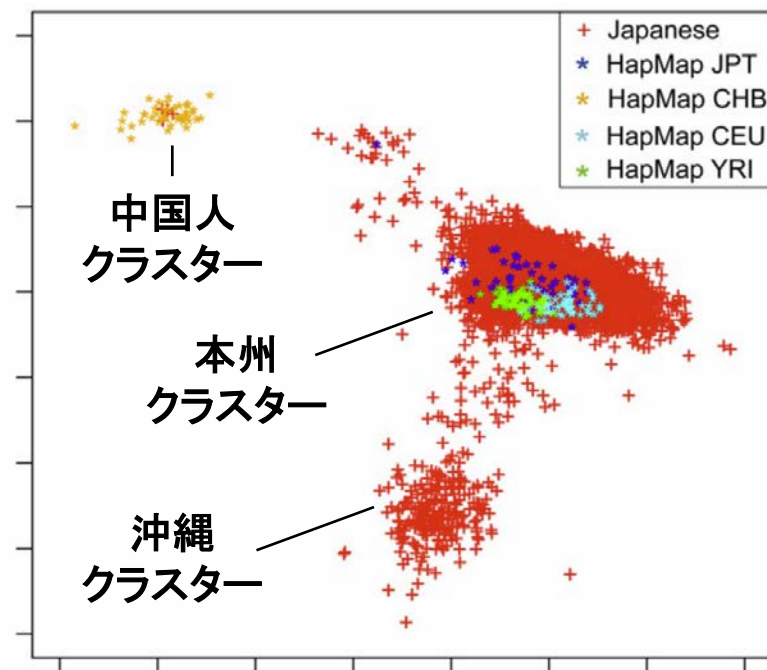
ゲノムデータ行列に対する機械学習の適用

機械学習手法による 白血球血液型の可視化



日本人集団に
特異的な
白血球血液型
の発見

主成分分析による 日本人の集団構造解明



- ゲノムデータ行列に対して**機械学習手法**を適用することで、白血球血液型の分類や、日本人の集団構造化の解明が可能になる。

ゲノム創薬の新しいモデル

十年～数十年の歳月

ヒット
化合物

24.3

第I相
臨床試験

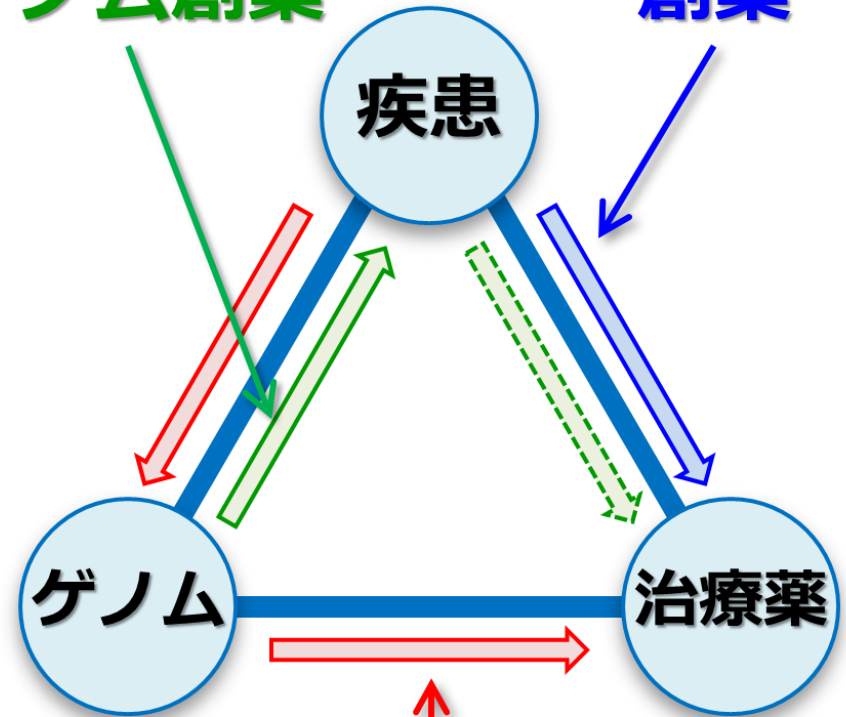
8.6

上市

1

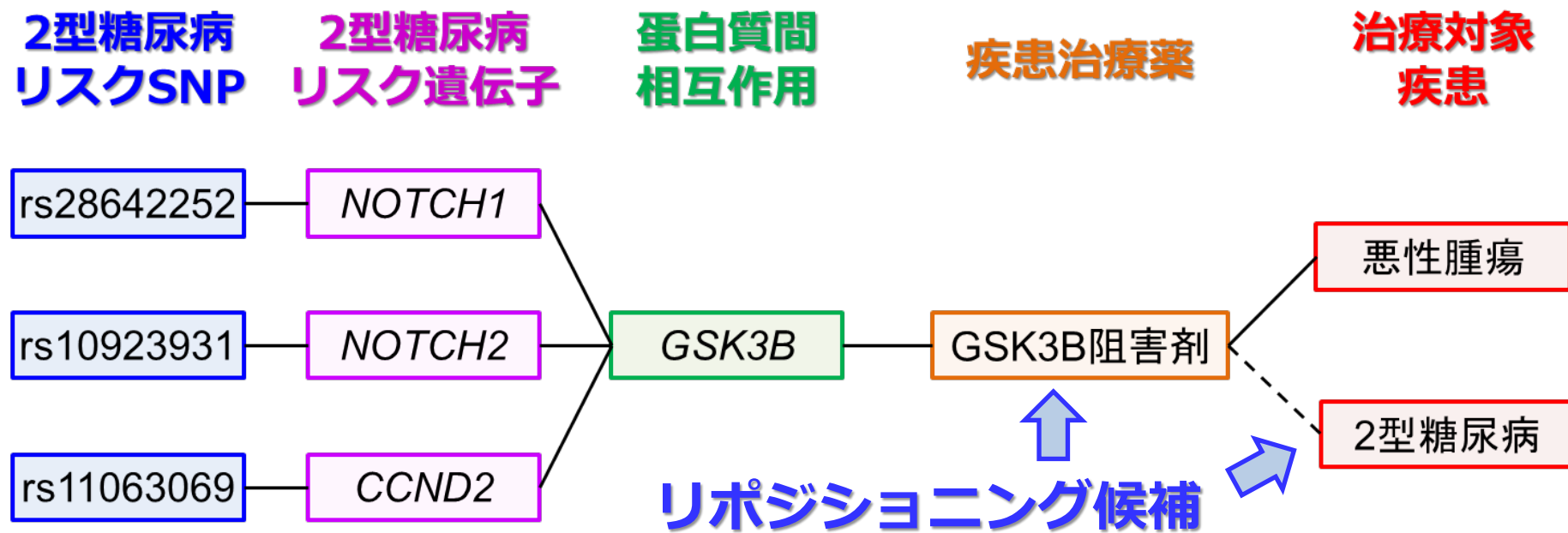
これまでの
ゲノム創薬

これまでの
創薬



これからの
ゲノム創薬

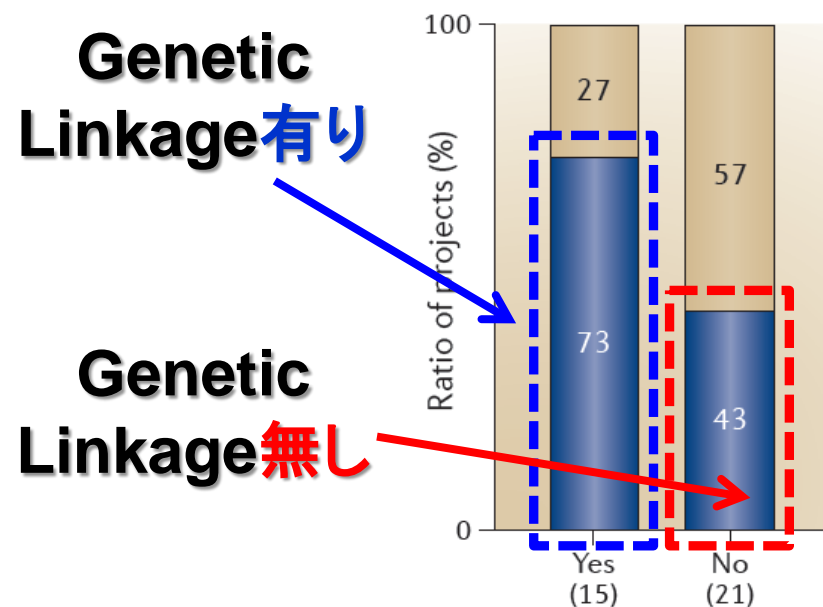
ゲノム解析に基づくドラッグ・リポジショニング



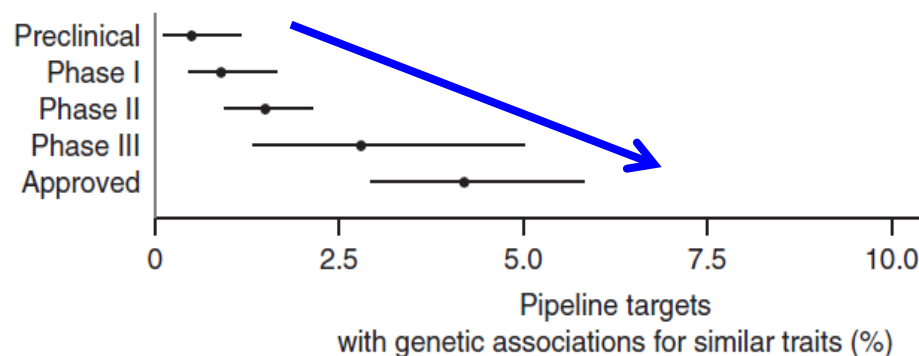
- ・ 既存の治療薬の他の疾患への適用拡大(**ドラッグ・リポジショニング**)が、新規創薬のコスト改善に貢献すると注目されている。
- ・ **疾患感受性遺伝子を直接標的とした治療薬**に注目することで、ドラッグ・リポジショニング候補探索が効率化できることを報告。
- ・ **GSK3B阻害剤**(2型糖尿病)や**CDK4/6阻害剤**(関節リウマチ)を同定。

何故創薬プロセス効率の改善が重要なのか

「Genetic Linkage」 (by AstraZeneca)



「Genetic Evidence」 (by GlaxoSmithKline)



創薬ステージが進むにつれ
Genetic Evidenceが増す

- ・ 実際に、疾患ゲノム情報が創薬プロセスを効率化することが示された (by AstraZeneca, GlaxoSmithKline)。

ゲノム創薬 = 創薬プロセスの効率化

ゲノム解析の時代からゲノム創薬の時代へ

David Altshuler (Broad研究所) が製薬企業へ移る際のメール



As Eric announced this morning, I have accepted a new role as Executive Vice President, Global Research and Chief Scientific Officer at Vertex Pharmaceuticals in Boston. I will be speaking with many of you personally in the coming weeks and months, but wanted to share some of the thinking that led me to this decision, and to express my profound gratitude for the opportunity to be a Broadie.

“アカデミアを離れVerTex社に移ることを決意した”

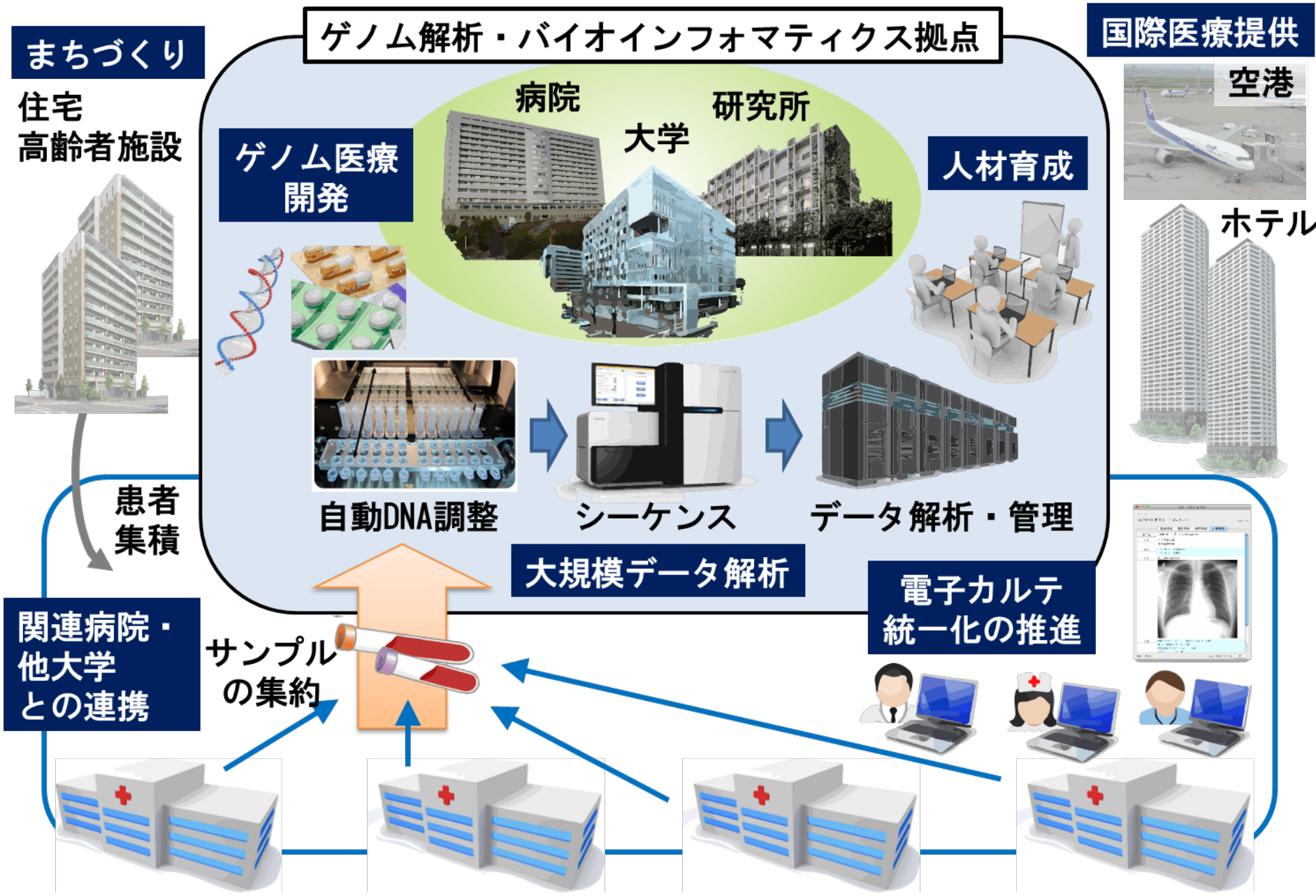
：

While entirely happy and fulfilled at Broad, I came to a growing realization that my goal had become to play a direct role in developing new treatments. I had formed a close relationship with Jeff Leiden, the CEO of Vertex, and his team. When the opportunity was presented to join Vertex as head of research, I couldn't say no.

“私のゴールは新しい薬を作ることへと移っていった”

・ ゲノム創薬が、絵空事から現実のものへと移りつつあります。

大阪大学が目指すバイオインフォマティクス拠点



次代を担う若手研究者の人材育成

遺伝統計学 夏の学校 @大阪大学

参加費：無料

夏の大阪で、ゲノム解析の世界に触れてみませんか？

日時：平成29年8月26日(土)～8月28日(月)

場所：大阪大学吹田キャンパス 大学院医学系研究科
バイオメディカル教育研究棟9F 遺伝統計学教室

(夏の学校では宿泊・交通の手配は行わず、参加者自身にお願いしています)

対象：大学学部生以上 (大学院生・勤務医・社会人の方も歓迎です)

形式：講義・ゲノムデータ解析演習・特別セミナー
(演習に使用するPCおよび解析用ゲノムデータは、夏の学校で用意いたします)

定員：30名 (応募者多数の場合、所属や学年を考慮して調整させて頂くことがあります)

日程表

時間帯	一日目 (8/26)	二日目 (8/27)	三日目 (8/28)
午前 (9:00~12:00)	遺伝学入門 Linux入門	プログラミング 入門	ゲノムデータ 解析演習②
午後 (13:00~16:30)	統計学入門 統計ソフトR入門	ゲノムデータ 解析演習①	特別セミナー

特別 セミナー 講師陣

谷内田 真一 先生 (大阪大学大学院医学系研究科)
片岡 圭亮 先生 (国立がん研究センター 研究所)
秋山 雅人 先生 (理化学研究所 統合生命医科学研究センター)
(講義演習内容および特別セミナーの内容は、変更となる場合があります)

URL : http://www.sg.med.osaka-u.ac.jp/school_2017.html

申込み : office@sg.med.osaka-u.ac.jp (担当：岡田 随象)

共催：医学系研究科バイオインフォマティクス・イニシアティブ、新学術領域研究・システム基盤研究



・学部生向けサマースクール、**遺伝統計学・夏の学校@大阪大学**を8月26日～28日に開催予定です。**講義資料は一般公開中です。**

謝辞(敬称略)

大阪大学大学院医学系研究科

— 吹田直政 平田潤 岸川敏博 小河浩太郎 増田達郎 山本賢一 金井仁弘 鈴木智美 熊ノ郷淳 竹田潔 中村昇太 前田悠一 荒瀬規子

理化学研究所 統合生命医科学研究センター

— 久保充明 山本一彦 鎌谷洋一郎 寺尾知可史 秋山雅人 石垣和慶 的場奈々 鈴木顕 坂上沙央里

京都大学 ゲノム医学センター/医学研究科

— 松田文彦 山田亮 三森経世 大村浩一郎 伊藤宣 吉富啓之

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

— 山中寿 桃原茂樹 猪狩勝則

Harvard Medical School Broad Institute

— Soumya Raychaudhuri

Icahn School of Medicine at Mt Sinai Hospital

— Towfique Raj

