

課題名(タイトル):

## 精神疾患に対する転移因子の役割

利用者氏名:

○西岡 将基(1)、林(上田) 順子(1)、数野 安亜(1)、加藤 忠史(1)

理研における所属研究室名:

(1) 脳神経科学研究センター 精神疾患動態研究チーム

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

ヒトゲノムには、ゲノム上をコピー&ペーストないしカット&ペースト形式にて転移する配列があり、これを転移因子という。転移因子はヒトゲノムの約 45%を占めるが、類似した配列が多いため解析困難であり、これまで捨象されてきた。しかし、45%という広大な領域を占めており、また転移の過程で遺伝子を破壊するなど表現型に大きな影響を与えていると予想される。統合失調症や双極性障害をはじめとする精神疾患は一覧性双生児間での診断一致率が高く、ゲノムの関与が強いと考えられるが、その遺伝的背景は十分には解明されていない。本計画は、罹患者とその両親(トリオ)のシーケンスデータから、通常の一塩基置換や小規模な挿入欠失に加え、転移因子を解析することにより、精神疾患に寄与の大きい変異を検出することが目的である。開始時点では、自閉症を主要な対象と予定していたが、課題申請後の 2018 年度に、全ゲノムシーケンスを使用した大規模な報告がされており (Brandler et al. 2018; Werling et al. 2018)、現在は双極性障害、統合失調症を主な対象としている。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

罹患者および両親から得られた試料由来のシーケンスデータを、ヒトリファレンスゲノムにアライメントすることにより、個人ごとの多型・変異を精度よく検出する。シーケンスデータは 1 個人あたり数十億塩基(文字数に相当)あり、30 億塩基あるリファレンス配列へのアライメントおよびクオリティコントロールには膨大な計算が必要である。具体的には BWA (Burrows-Wheeler Aligner; Burrows-Wheeler transform を使用した C ベースのアライメントソフト)、GATK (Genome Analysis Toolkit; 様々なゲノムデータ操作を行う JAVA ベースのソフト) といったソフトウェアを使用し、バッチジョブによる並列の計算を行うことで、現実的な時間内でアライメントを行い、変異を検出している。転移因子の解析は、MELT

を使用している。リファレンスゲノムによって転移因子の位置が異なるため、GRCh37 と hg38 の 2 種類のヒトリファレンスを使用し、2 つのパイプラインによる検出を行っている。BWA はメモリ使用効率が高く、コアの並列が大規模に行えるためコア・メモリの使用は比較的少ない。GATK は、計算効率よりも解析の柔軟性に重きがおかれており、メモリ使用が大きいことから、ノード利用を占める割合が多く、また計算時間を長く取る傾向にある。

## 3. 結果

双極性障害罹患者にのみ存在し、両親にはデノボ変異の候補を数百検出し、現在バリデーション実験を行っている。このような変異は疾患に対する寄与が大きいと想定され、有望なリスク変異を含むと期待できる。一塩基置換デノボ変異の一部はバリデーションにて確認しており、解析の有効性を確認している。一部は精神疾患で他にも報告されている変異であり、双極性障害をはじめとする主要な精神疾患への寄与が考えられる。転移因子の解析は、現在試行段階であり、解析方法を改善している。伝達される変異や多型についても解析を進めている。

## 4. まとめ

精神疾患に寄与が大きいと予想されるデノボ変異を、転移因子含め解析中である。双極性障害トリオ試料では、数百の候補を検出し、既にバリデーションされた変異も確認した。さらなる検出及びバリデーションを進め、転移因子を中心に網羅的にゲノム上の特徴を解析することを予定している。統合失調症トリオに関しては、これから解析を開始予定である。

## 5. 今後の計画・展望

双極性障害トリオにて確立したパイプラインを、統合失調症トリオにも展開することで、双極性障害・統合失調症に寄与するリスク遺伝子の同定を進める。転移因子の検出につい

## 平成 30 年度 利用報告書

では、解析方法の改善を重ねることで、バリデーション実験可能な水準にまで解析精度を高めることが目標である。転移因子や他の変異を検出することで、精神疾患に対して寄与の大きい変異を同定したいと考えている。

平成 30 年度 利用研究成果リスト

【口頭発表】(予定)

Masaki Nishioka, “Search for de novo mutations in bipolar disorder”, The 21st Annual ISBD (The International Society for Bipolar Disorders) Conference: Global Advances in Bipolar Disorder and Depression, Sydney (Australia), March 20-23 2019