

課題名(タイトル):

課題名(タイトル):精神疾患における体細胞モザイク変異

利用者氏名: ○西岡 将基<sup>(1)</sup>、加藤 忠史<sup>(1)</sup>

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

ヒトを含む生物は、発生発達の細胞分裂の過程で後天的な体細胞変異が蓄積する。生じた体細胞変異の一部は蓄積し、組織によっては個体内の淘汰によっては細胞単位で除去される。しかし、脳神経組織のように細胞の新陳代謝が少ない組織には、特に蓄積による影響が大きいと考えられる。このような体細胞変異が脳神経系を中心に細胞機能を変化させ、精神疾患を含む脳機能の障害や多様性に寄与しているという仮説を立て、特に統合失調症を中心に体細胞変異の解析を行う。体細胞変異の解析を通して、統合失調症をはじめとする精神疾患の病態に寄与する神経回路や生物学的経路の推定を行い、精神疾患の病態理解に貢献する。本計画は Q20406「精神疾患に対する転移因子の役割」においてデノボ変異解析を進める過程で、体細胞変異の寄与が示唆され、大規模なサンプルサイズで検証するため別課題として計画された。

#### 2. 具体的な利用内容、計算方法

解析対象として、1,700 以上の精神疾患発端者を含むトリオ家系(主に統合失調症)を対象とし、5,000 以上のエクソームシーケンスデータを扱う。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(通常テキストデータでは文字数に相当する)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。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) を主に使用し、GATK MuTect2 により体細胞変異を検出する。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、ゲノム上の体細胞変異を検出する。通常のラック型サーバーを大きく超える計算量が必要となり、また直列処理では現実的な時間

内に処理できる計算量ではないため、大規模な並列化が必要である。このため、スーパーコンピュータシステムの利用が必須となる。

#### 3. 結果

両親シーケンスデータをコントロールとして使用することで、発端者に存在する体細胞変異を感度高く検出する系を確立した。保有試料を用いてバリデーション実験(ターゲットアンプリコンシーケンス)を行い、特異度についても高いことを確認した。保有試料は主に双極性障害由来試料からなり、双極性障害における体細胞変異については、Q20406 課題の成果であるデノボ変異結果と合わせて論文化を進め、現在改訂中である。1,700 トリオ以上の統合失調症における解析も進め、体細胞変異候補を網羅的に検出した。保有試料のバリデーション率から、特異度高く検出したと考えられる。検出した体細胞変異の生物学的意味について解析を行い、疾患への意味を検討している。

#### 4. まとめ

統合失調症・双極性障害トリオ由来使用を用い、発端者に存在する体細胞変異を検出した。一部変異はバリデーションを完了し、結果について論文改訂中である。統合失調症についても 1,700 家系以上から網羅的に体細胞変異を検出し、現在結果をまとめている。

#### 5. 今後の計画・展望

代表者の異動に伴い本計画は一旦終了となる。統合失調症における体細胞変異の検出は完了しており、生物学的意味の検討を行い、論文化する予定である。

## 2020年度 利用報告書

### 2020年度 利用研究成果リスト

#### 【ポスター発表】

Masaki Nishioka, An-a Kazuno, Takumi Nakamura, Naomi Sakai, Shun Hayama, Kumiko Fujii, Koji Matsuo, Nana Matoba, Muneko Kataoka, Nakao Iwata, Masashi Ikeda, Naomichi Matsumoto, Tadafumi Kato, Atsushi Takata, "Germline and postzygotic de novo mutations implicate neurobiological mechanisms in bipolar disorder", Virtual 2020 World Congress of Psychiatric Genetics, Firenze, Oct 16-22, 2020