

次世代分子疫学コホートにおける全ゲノム・エピゲノム情報活用の課題

- A) ゲノム網羅的シーケンス情報によるCD-MRV仮説に基づく遺伝素因探索の理論・技術開発
 - 1. 遺伝子あるいは遺伝子セット(分子経路)単位での関連解析
 - 2. RVの機能的意義・分類法
 - 3. 遺伝子セットの高度化・精密化、遺伝子-遺伝子相互作用の事前確率組み込み
- B) ゲノム網羅的シーケンス情報に基づくCNVなど構造多型の、遺伝素因としての意義の検討
 - 1. Low-path WGSからのCNV/SV情報の抽出技術の確立
 - 2. 日本人1,000人(以上)ゲノムプロジェクトによるリファレンスDB構築
- C) エピゲノム修飾の個人差の把握と、そのリスク因子としての意義の検討
 - 1. Infinium 450Kで測定した末梢血白血球の β 値による判別器開発可能性の技術的検討
 - 2. 判別器に貢献するゲノム領域のエピゲノム変化の生物学的意味づけ
 - ✓ 病変部位のエピゲノム変化との関連
 - ✓ 周辺の遺伝子(ncRNAを含む)やCpG island等との関係
 - 3. 上記のpolymorphic epigenomic markerと生活習慣・加齢・遺伝素因との関係
- D) 上記A)~C)の指標の、QTL解析への適用

年次計画

取組内容	1年度目	2年度目	3年度目
研究総括 (代表機関：国立がん研究センター)			
新規分子疫学コホート構築に向けた共通プロトコルの適用性の検証 (代表機関：国立がん研究センター) (参画機関：大阪大学) (協力機関：筑波大学)	①筑西地域における共通プロトコルによる	分子疫学コホートの立ち上げ	
		④新規地域における共通プロトコルによる分子疫学コホートの立ち上げ	
調査票情報統合に関する検討 (代表機関：国立がん研究センター) (協力機関：愛知県がんセンター研究所)	②調査票項目相互変換方法検討		⑤相互の調査票実施による回答差検討
生体試料情報統合に関する検討 (代表機関：国立がん研究センター) (協力機関：愛知県がんセンター研究所)	②生体試料情報統合方法、測定値補正方法検討		⑧災害時バックアップ方法の検討
	③収集試料のゲノム等解析、リシーケンスの実施		⑦生物情報・統計家を含む解析チームによるゲノム等データ解析と人材育成
追跡調査情報統合に関する検討 (代表機関：国立がん研究センター) (参画機関：国立国際医療研究センター) (参画機関：大阪大学) (協力機関：愛知県がんセンター研究所) (協力機関：名古屋市立大学) (協力機関：慶応義塾大学)	②異動、生死、死因、主要疾病（がん、循環器疾患、糖尿病、精神疾患）		⑨臨床・組織情報電子化医療情報
		⑥政府統計、地域登録システム利用方法検討	



B. ゲノム解析（全体像）

名称	(1) 血液検体からの核酸抽出と保管システムの検討 (2) ゲノム網羅的SNP解析 (3) リシーケンシング等による次世代分子疫学的コホート解析 (4) 生活習慣・環境要因と関連する候補遺伝子多型解析
目的	国際的にも先例が無い大規模分子疫学コホート起動に必要となる、ゲノム解析の研究戦略・運営体制・研究資源（人材・設備・資金・時間）・データベース・長期追跡情報等の大規模多次元データとの関連解析等に関する基礎的情報・技術・手順を提供し、研究計画の提言を行う。それらの過程を通して生物統計・情報家の人材育成を行う。
具体的内容	
対象者	JPHC及び、JPHC-NEXT、本研究において新規地域で開始する分子疫学コホート登録者の一部。
倫理規程等への対応	・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針。 ・JPHC/JPHC-NEXTはIRB承認済み（JPHC-NEXTの個別のゲノム研究については、計画が具体化した段階で再度IRB申請を行う）。
必要経費	主な消耗品のみで、GWASは1検体約5万円、エクソーム解析は現時点で約25万円、メチローム解析は約4万円、候補遺伝子解析は1多型・1,125人で約64万円。
期待される成果・大規模コホート事業への寄与	・次世代分子疫学コホートのゲノム解析部分の研究戦略・体制・必要な研究資源等について、根拠に基づいた計画が立案できる。 ・既に20年間の追跡が終了しているJPHCについて、生活習慣・環境-遺伝子相互作用に関する我が国のエビデンス及び仮説が得られる。

内閣府ゲノムコホート研究第1回実施WG（10/5/2011）における宿題への対応

収集試料のゲノム等解析、リシークエンスの実施（B. ゲノム解析）

【H23年度の具体的計画内容】

1. 多型解析とエクソーム等大規模リシークエンシング、ゲノム網羅的メチル化解析等のゲノム試料解析の体制を構築する。すなわち、本研究専任の任期付常勤研究員及び研究補助員を採用するなどによりゲノム解析実験系・情報系研究チームを組織する。その際、比較的定型的な作業の一部はoutsourcingも組み合わせて研究資源の活用効率の最大化に努める（1. 体制構築）。
2. 上記体制に基づき、数百検体以上の多型解析を行う。具体的には、健常人コホートであるJPHCから、過去20年間に渡る追跡の中で大腸がん罹患した375名・対照群750名のセットについて、その内の300検体について、ADH1/ALDH2/CYP2E1/MTHFR/MTR/MTRR/NAT2の7種の遺伝子・12多型の候補遺伝子解析を行う（2. 候補遺伝子解析）。
3. 健常人コホートであるJPHCから1,000人を目標にサンプリングし、そのゲノム試料を用いて、ゲノム網羅的SNP解析を行う。その際のデータ品質検証の主な指標としては、SNP call rate、SNP call frequency、集団の構造化などの指標を利用する。H23年度は解析チームを立ち上げ、500人の解析を行う等の実証的検討を通して、2年目以降のゲノムコホートにおけるゲノム網羅的SNP解析戦略・手順（プロトコール）を確定する（3. ゲノム網羅的SNP解析）。
4. 上記2. のコホート由来大腸がん症例・対照セットのゲノム試料のうち144人の解析データを用いて、末梢血白血球のメチローム解析法のwet及びdry系解析法の技術的検討を行い、2年目以降に用いるプロトコールを確立する。その際のデータ品質検証の主な指標としては、蛍光染色・ハイブリダイゼーション・伸長反応等の効率やゲノムDNAのbisulfite変換効率などの指標を利用する（4. エピゲノム解析）。
5. 上記3. でサンプリングした対象者のゲノム試料のうち64人の解析データを用いて、エクソーム等の大規模リシークエンシングのwet及びdry系解析法の技術的及び戦略的検討を行い、2年目以降に用いるプロトコールを確立する。その際のデータ品質検証の主な指標としては、cluster数、Pass Filter割合、identical reads数、リファレンスゲノム配列へのマップ割合、キャプチャー領域へのマップ割合、カバー率分布、3. で取得するSNPアレイによるタイピングデータとの一致割合などを利用する（5. リシークエンシング解析）。

★B. ゲノム解析進捗状況まとめ (5/25/2012)

項目	状況	考察等
1. 体制構築	<p>①任期付き常勤研究者公募を開始した(11/18)。書類審査を含め、10名を検討し、うち3名の面接を行ったが、PIとして優れた能力を持つ若手研究者の発掘に至っていない。</p> <p>②遺伝医学研究分野の現在の研究体制に組み込み、委託部分の仕様書を確定した。</p> <p>③2011年10月発足の研究所コアファシリティーの協力を取りつけた。</p>	<p>・引き続き、バイオインフォマティクス分野で知己の研究者への照会等の努力を続ける。</p> <p>・FSのため、任期が2年未満となる点が大きな障害となっている。</p>
2. 候補遺伝子解析	<p>①委託業者と仕様書を確定。</p> <p>②対象者の選択、DNA量不足検体の再抽出を終了。11月末日で同意撤回の有無の確認を終了。DNA試料の濃度測定・調整・分注作業を終了。タイピング作業を開始(12/22/2011より)。</p>	<p>・予定通りの進捗。</p>
3. ゲノム網羅的SNP解析	<p>①対象者の選択・DNA量不足検体の再抽出を終了。11月末日で同意撤回の有無の確認を終了。1,042名中1,038名において十分量のDNAが確保できた。</p> <p>②1,038名のタイピングが終了した。</p>	<p>・遺伝子型解析の実験部分(wet)及び基本的QC(dry)については、H24年度の目標を既に達成。</p>
4. エピゲノム解析	<p>①DNA試料は上記2. 候補遺伝子解析と同様。</p> <p>②285名のメチル化解析(wet部分)が終了した。</p>	<p>・メチローム解析の実験部分(wet)及び基本的QCはH25年度累積450名を目指して解析進行中であるが、285名の中間解析結果を第2回運営委員会で参考供覧。</p>
5. リシークエンシング解析	<p>①DNA試料は上記3. GWAS対象者の一部。</p> <p>②試薬のカスタム設計(解析するゲノム領域の決定)を終了し、1月11日入札。</p> <p>③97名の全exonシークエンシングが終了した。</p>	<p>・全exonシークエンシングの実験部分(wet)及びQCはH25年度累積180名を目指して解析進行中であるが、81名の中間解析結果を第2回運営委員会で参考供覧。</p>

1. 体制構築：11月18日に理事長決裁通過・公募開始

独立行政法人 国立がん研究センター について

※PC環境によりサイズ変更できない場合があります
文字サイズ | 拡大 | 標準 | 縮小 |

概要	情報公開	研究推進	お知らせ	法人に関する情報
----	------	------	------	----------

トップ > 国立がん研究センターについて > お知らせ > 募集情報 > 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター及び研究所 研究員(任期付常勤職員)の募集について

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター及び研究所

研究員(任期付常勤職員)の募集について

国立がん研究センターがん予防・検診研究センター及び研究所では、下記のとおり新規プロジェクト開始に伴い、研究員(任期付常勤職員)を募集することとなりましたので、ご応募、ご推薦いただきますようお願い申し上げます。

1. 職名及び人数

がん予防・検診研究センター 予防研究部、及び、研究所 遺伝医学研究分野
研究員(任期付き常勤職員)計4名(生物情報・統計家(バイオインフォマティシャン)2名、疫学研究者2名)

2. 職務内容

- がん予防・検診研究センター 予防研究部、及び、研究所 遺伝医学研究分野が共同で実施する新規プロジェクトに関わる研究の推進
- 具体的には、平成23年度科学技術戦略推進費「ゲノム情報と電子化医療情報等の統合によるゲノムコホート研究の推進」として、国立がん研究センター理事長を統括責任者とする「大規模分子疫学コホート研究の推進と統合」が採択されました
(http://www.mext.go.jp/a_menu/sonotaichiran/senryakusuisin/1310882.htm)。

「パーソナルゲノム」時代の到来を見据えて、我が国の国民の将来の保健医療の基盤となる本格的な新規分子疫学コホートの立ち上げを目指す、夢のある、しかし大きな責任があるプロジェクトです。このプロジェクトに参加して、疫学的解析、基礎データによる各種妥当性研究の実施、高密度SNPアレイや次世代シーケンサーによる大規模ゲノム・エピゲノムデータ解析、バイオインフォマティクスによる分子経路解析、ゲノム網羅的な遺伝素因-生活習慣・環境要因相互作用の解析と、そのための技術開発・調査、研究の戦略構想等に主体的にかかわる、意欲ある若手研究者を募集します。また、このプロジェクトの使命の一つとして、世界的にも払底しているバイオインフォマティシャンの人材育成が含まれています。

3. 応募資格

- バイオインフォマティクス、生物統計学・情報学領域、疫学領域における専門知識を有すること
- 博士号を取得していること、または、それと同等の研究実績を有すること
- 他の職員と協調して業務を遂行する能力があること

4. 処遇等

(身分) 研究員(任期付き常勤職員)

(任期) 任期付採用(採用日から1年)

※ 6ヵ月は試用期間

※ 1年毎に任用審査を行い任期更新の可否を検討する

なお、研究費財源の確認状況に鑑みて任期を決定(最長平成25年度まで)

5. 給与

(時給) 当センター規定による

6. 採用年月日

採用予定日 平成23年12月1日(予定)

2. 候補遺伝子解析の進捗

- コホート空間における多因子疾患解析例として大腸がんを選択(症例356名:対照709名)
- 解析候補遺伝子(解析候補SNP数)
 1. MTHFR (2)・MTRR (1)・MTR (1)・ALDH2 (1)・ADH1B (1)・CYP2E1 (1)
 2. VDR (29)・GC (2)
 3. FTO (8)
- SNP解析の流れ(BioMark 96.96 Dynamic Arrayを用いた解析)
 - ・試験A: TaqMan試薬の確認(終了)

今回のSNP解析用に準備したTaqMan®試薬を一部のサンプルで使用し、実際のSNP解析に使用可能か確認する。
 - ・試験B: SNP解析(実施中)

試験Aで使用可能と確認されたTaqMan®試薬を用い、全てのサンプルでSNP解析を実施する。SNP解析の経過でminor homozygoteが確認されず、positive controlが必要と判断された場合、人工遺伝子を調製する。
 - ・試験C: Positive controlの確認(終了)

Positive control用に調製された人工遺伝子を使用し、実際のSNP解析に使用可能か確認する。期待される結果が得られた場合は試験Bに戻り、SNP解析を継続する。

2. 候補遺伝子解析の進捗

- 目的
 - 既存のコホート内症例対照研究のデータを用いて、**実証的に多因子疾患(生活習慣病)**と、罹患リスクに関連する環境要因、及びそれに関連する遺伝子多型との相互作用を検討する。特に、環境要因の曝露評価には、**罹患前の血漿検体**の分析結果を用いる。具体的な疾患例として大腸がんを取り上げる。
- 対象者
 - 2003年末までの追跡情報を用いて症例・対照のセットを構築(症例:356 対照:709)
- 分析済みバイオマーカー
 - 葉酸(Otani T. et al. Cancer Causes Control 2008;19:67-74)
 - 25-OH vitamin D(Otani T. et al. Br J Cancer 2007;97:446-51)
 - c-peptide、IGF-1、IGFBP1、IGFBP3(Otani T. et al. Int J Cancer 2007;120:2007-12)
 - hsCRP(Otani T. et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:690-5)
 - Total adiponectin、HMW adiponectin、leptin
- SNPタイピング
 - MTHFR (2)・MTRR (1)・MTR (1)・ALDH2 (1)・ADH1B (1)・CYP2E1 (1) (酵素活性の違いなど、機能がある程度分かっているSNPを選択)
 - VDR (29)・GC (2) (日本人のアレル頻度、連鎖不平衡を考慮してタグSNPを選択)
 - FTO (8) (肥満をエンドポイントしたGWASで同定されたSNPを選択)

2. 候補遺伝子解析の進捗

- 仮説(解析計画)

- 1) 環境-遺伝相互作用

ALDH2・ADH1B・CYP2E1・MTHFR・MTRR・MTR

- ・(質問票)アルコール摂取・葉酸摂取・ビタミンB群摂取など
- ・(バイオマーカー)血中葉酸レベル

VDR・GC

- ・(質問票)カルシウム摂取、ビタミンD摂取など
- ・(バイオマーカー)血中ビタミンDレベル

FTO

- ・(質問票)体格指標(BMI)など
- ・(バイオマーカー)血中IGFホルモンレベル・血中アディポカインレベル

- 2) 遺伝-遺伝相互作用

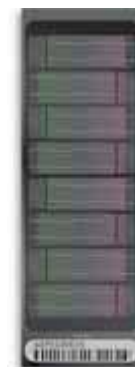
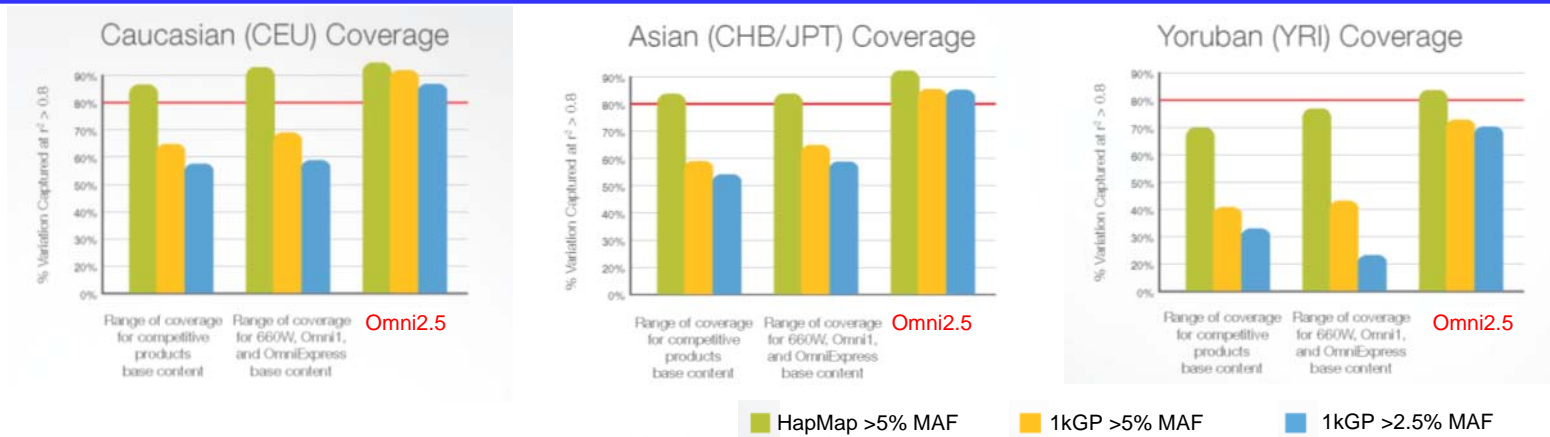
ALDH2・ADH1B・CYP2E1・MTHFR・MTRR・MTR

VDR・GC

- サンプルサイズ: 症例360例で解析した場合に検出できる相互作用

環境要因の保有割合を0.5、遺伝子多型の保有割合を0.25、その遺伝子多型を保有しない群での環境要因によるオッズ比を1.5とすると、有意水準5%、検出力80%のもとで検出できる最小の相互作用オッズ比は2.5

★3. ゲノム網羅的SNP解析 1,034例のQC

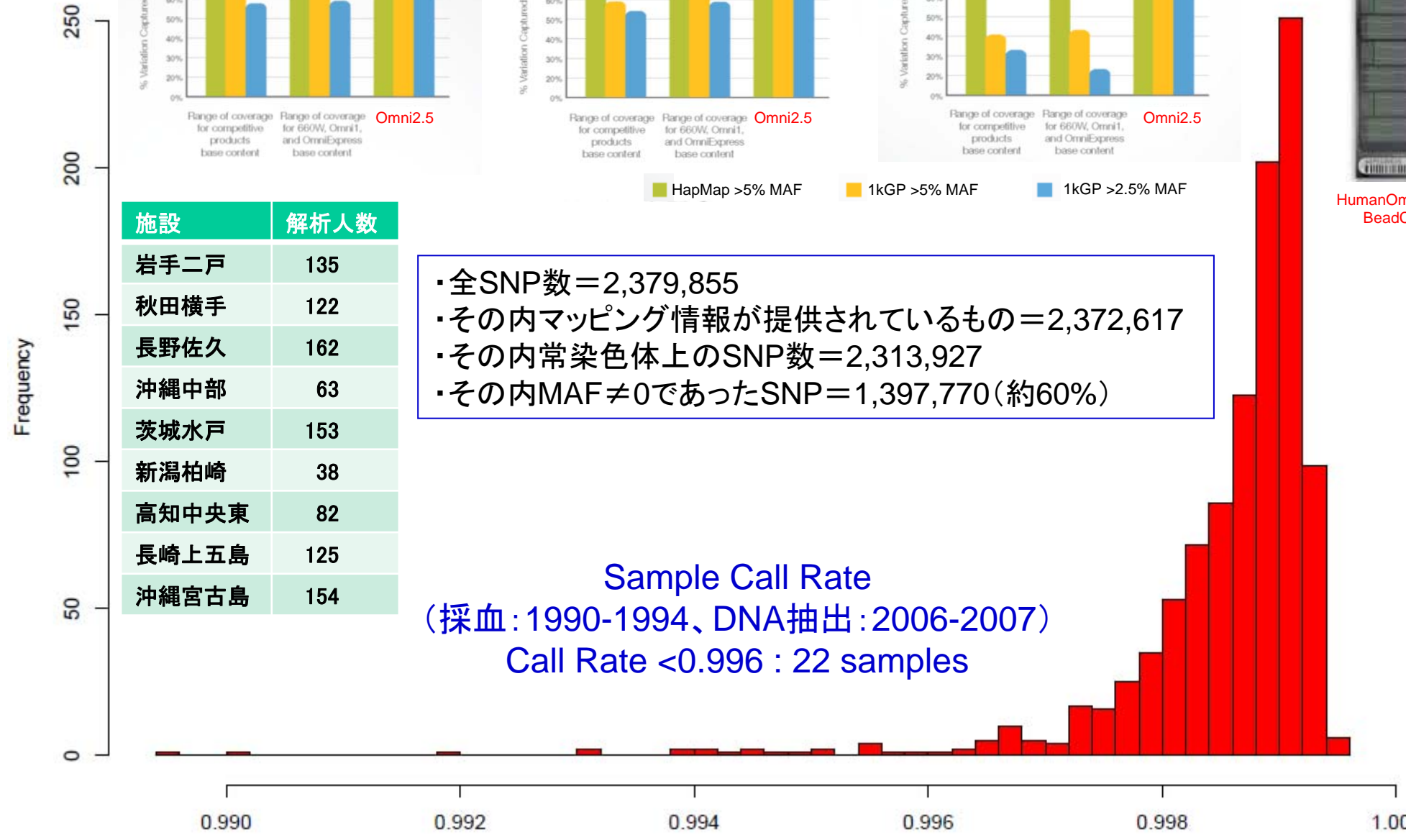


HumanOmni2.5-8 BeadChip

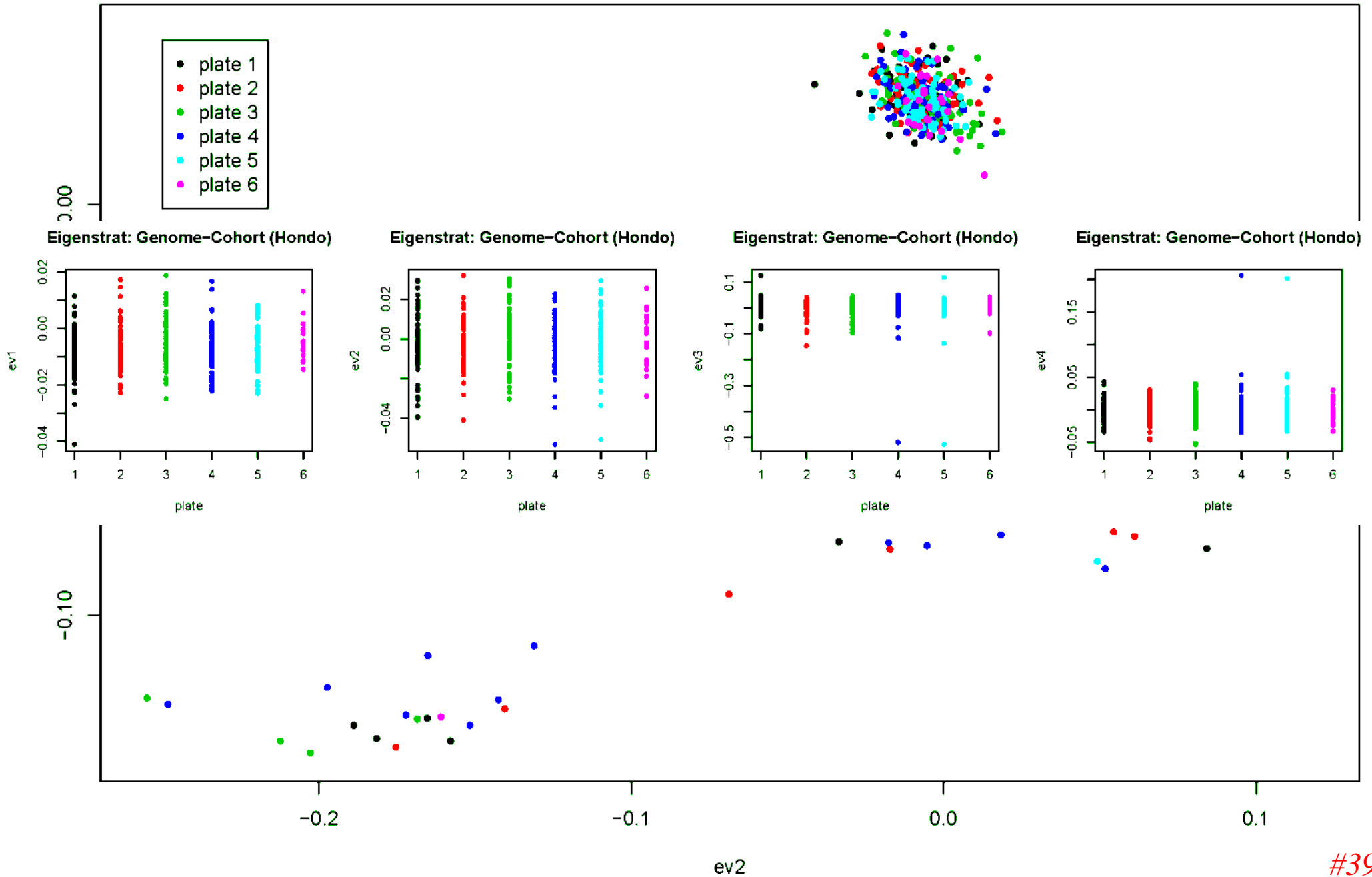
施設	解析人数
岩手二戸	135
秋田横手	122
長野佐久	162
沖縄中部	63
茨城水戸	153
新潟柏崎	38
高知中央東	82
長崎上五島	125
沖縄宮古島	154

- ・全SNP数=2,379,855
- ・その内マッピング情報が提供されているもの=2,372,617
- ・その内常染色体上のSNP数=2,313,927
- ・その内MAF≠0であったSNP=1,397,770(約60%)

Sample Call Rate
 (採血: 1990-1994、DNA抽出: 2006-2007)
 Call Rate < 0.996 : 22 samples



3. ゲノム網羅的SNP解析 前半509例のQC (中間解析：参考)



★3. ゲノム網羅的SNP解析 1,034例のQC

Genotype concordance (1,034C2 pairs) for SNPs with MAF>0.48

