

平成 24 年度 研究開発実施報告書

ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」

研究代表者

松田文彦

京都大学大学院医学研究科 附属ゲノム医学センター センター長・教授

大規模ゲノム疫学研究の統合情報基盤の構築

§1. 研究実施体制

(1)「松田」グループ

① 研究代表者:松田 文彦 (京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授)

② 研究項目

・大規模ゲノム疫学研究の統合情報基盤の構築

(ア) 疫学システム全体の洗練・多機能化・セキュリティの強化

(イ) データ項目の標準化

(ウ) インタフェースの実装

(エ) データベース公開

(2)「佐藤」グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:佐藤 孝明 ((株)島津製作所 基盤技術研究所 ライフサイエンス研究所 所長)

② 研究項目

・網羅的メタボローム解析データの定量化手法の確立



§ 2. 研究実施内容

本研究のねらいは、

1. ゲノム疫学研究の基盤情報の構築と公開
2. データベースの枠組みの提供

の実施にある。1 では、「ながはま 0 次コホート研究」で得られた一万人の生活習慣・環境情報、臨床情報、ゲノム・オミックス情報を標準化し、データベースを構築し公開する。2. では、それをモデルケースとして、同様の研究を行う際に即時活用可能な研究ツールやデータベースの枠組みを分子疫学研究者に提供する。最終的には、これらによって、個人の健康履歴(パーソナルヘルスレコード)の情報提供先として機能できる汎用性の高い健康情報管理システムを提案することを目標としている。H24 年度は、ながはま0次コホート研究第二期追跡の開始年度であり、健診時のデータ収集の情報化を進め、各機能を本研究の情報基盤として統合した。さらに、H23 年度の開発内容を受けて、以下の 4 点を発展させた。

- (ア) 疫学システム全体の洗練・多機能化・セキュリティの強化
- (イ) データ項目の標準化
- (ウ) インタフェースの実装
- (エ) データベース公開

(ア) 疫学システム全体の洗練・多機能化・セキュリティの強化においては、1)複数拠点においても被験者の一意性を担保する ID 体系の導入、2)被験者の別名(例:臨床研究における施設症例番号)や、試料管理のバーコードをプロジェクトごとに事前定義したフォーマットで自動的に発行する機能、3)統合的な個人情報管理による名寄せ機能、4)利用者の権限に基づくアクセス可能な機能・サンプルの制限、5)健診時の流れの整理と検査漏れ・健診順序違反をなくするためのチェックポイントつきワークフローの実装(図 1)、6)健診用スタンドアロンサーバ・Web アンケートサーバの構築とそれらとマスタサーバ間のセキュアなデータ転送機能、7)バックアップの暗号化、8)論理矛盾チェック機能によるデータの整合性向上、9)効率的な EHR 連携のための汎用的なアプリケーションインタフェースの実装を行った。

(イ) データ項目の標準化においては、標準的な疾患分類である ICD10 に加え、標準職業分類・産業分類のような行政が提供する標準分類、Matteoni (NASH)・Danapoint(肺高血圧症)等の頻用個別疾患分類を収集・登録した。現在、1000 を超えるアクティブなデータ項目を収載しており、各プロジェクトでデータの集積と解析¹⁻⁶⁾を進めている。

(ウ) インタフェースの実装においては、プロジェクト、ユーザ、被験者や試料 ID のフォーマットを登録する Web インタフェースに加え、被験者、項目定義、臨床データについては個々の情報を登録・確認するフォームと Excel で記述した定義やデータを一括で登録する機能を実装した。また、一般健診で用いる Web アンケート・健診ワークフロー用インタフェースを実装した(図 2)。

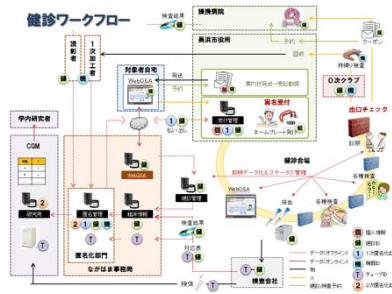


図1. 健診ワークフローとチェックポイント

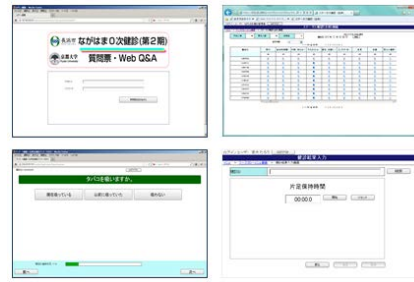


図2. アンケート・健診ワークフロー画面

(エ) データベース公開においては、ながはま0次コホート事業で得られた300検体のSNPチップ、エクソームシーケンスによるジェノタイプの頻度情報、ジェノタイプと遺伝子発現との関連を示すeQTLを試験的に公開した(図3)。今後は、利用審査により許可された利用者へのジェノタイプや各種バイオマーカー、オミックスの制限付き公開を順次進めていく予定である。

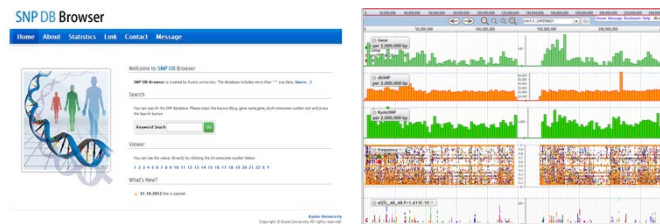


図3. 公開データベース

佐藤グループはGC-MSを用いた網羅的メタボローム解析を実施した。特に、特定化合物の定量を行うtarget methodの開発をすすめ、自動的に同定・定量可能な化合物数が60から119に増加した。また、これと並行して、m/zシグナルのCentroid化等のシグナル処理を行わない生実験データの提供を行った。松田グループでは、本データを用いたUn-targeted methodによる疾患関連分子群の同定手法の開発を進めている。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

- ① 発行済論文数(国内(和文) 0件、国際(欧文) 4件):
- ② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0件、国際(欧文)2件)
- ③ 論文詳細情報
 1. Yoshimura, K., Nakayama, T., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Yamada, R., Shimizu, Y., Kanematsu, A., Yoshimura, K., Ogawa, O., the Nagahama Cohort Research Group. (2012) B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women. *Neurourol. Urodyn.* **31**, 1266-1271. doi: 10.1002/nau.22250
 2. Fan, Q., Barathi, V. A., Cheng, C. Y., Zhou, X., Meguro, A., Nakata, I., Khor, C. C., Goh, L. K., Li, Y. J., Lim, W., Ho, C. E., Hawthorne, F., Zheng, Y., Chua, D., Inoko, H., Yamashiro, K., Ohno-Matsui, K., Matsuo, K., Matsuda, F., Vithana, E., Seielstad, M., Mizuki, N., Beuerman, R. W., Tai, E. S., Yoshimura, N., Aung, T., Young, T. L., Wong, T. Y., Teo, Y. Y. and Saw, S. M. (2012) Genetic variants on chromosome 1q41 influence ocular axial length and high myopia. *PLoS Genet.* **8**, e1002753. doi: 10.1371/journal.pgen
 3. Miyake, M., Yamashiro, K., Nakanishi, H., Nakata, I., Akagi-Kurashige, Y., Tsujikawa, A., Moriyama, M., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Yamada, R., Matsuda, F. and Yoshimura, N. (2012) Association of paired box 6 with high myopia in Japanese. *Mol. Vis.* **18**, 2726-2735.
 4. Yoshimura, K., Nakayama, T., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Sugino, Y., Yoshimura, K. and Ogawa, O.; Nagahama Cohort Research Group. (2013) Prevalence of postmicturition urinary incontinence in Japanese men: Comparison with other types of incontinence. *Int. J. Urol.* [Epub ahead of print] doi: 10.1111/iju.12074.
 5. Tabara, Y., Takahashi, Y., Kohara, K., Setoh, K., Kawaguchi, T., Terao, C., Igase, M., Yamada, R., Kosugi, S., Sekine, A., Miki, T., Nakayama, T., Matsuda, F. Association of Longer QT Interval With Arterial Waveform and Lower Pulse Pressure Amplification: The Nagahama Study. *Am. J. Hypertens.* *In press.* doi: 10.1093/ajh/hpt052

中心動脈圧は上腕血圧より強く心血管系イベントと関連する。本研究において、心電図上のサブクリニカルな QT 延長が中心血圧を高める独立した因子であることを明示した。従来報告されてきた QT 延長と心血管系 イベントとの関連の背景に中心血圧の増加があるかもしれない。

6. Tabara, Y., Takahashi, Y., Setoh, K., Muro, S., Kawaguchi, T., Terao, C., Kosugi, S., Sekine, A., Yamada, R., Mishima, M., Nakayama, T., Matsuda, F. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: The Nagahama Study. *Int. J. Cardiol.* 2013. *In press.* doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.028

(3-2) データベースおよびウェブツール等の構築と公開

公開中のデータベース・ウェブツール等

なし

(3-3) その他の著作物(総説、書籍など)

なし

(3-4) 国際学会および国内学会発表

① 招待講演 (国内 11件、国際 1件)

〈国内〉

1. 演題: 松田 文彦 「ながはま一万人ゲノムコホート～地域に根ざした未来型健康づくりの試み」
会議名: 第 11 回鴨川脊椎手術研究会
日時: 2012 年 7 月 7 日
場所: 京都市リサーチパーク
2. 演題: 「地域に根ざした未来型健康づくりの試み～ながはま一万人コホートの例～」
会議名: 静岡ゲノムコホート講演会
日時: 2012 年 7 月 11 日
場所: 静岡県産業経済会館
3. 演題: 松田 文彦 「分子を通して自分を知る未病社会の健康観～大規模コホート研究とゲノム、タンパク、代謝物～」
会議名: 未病社会の診断技術研究会第 7 回講演会
日時: 2012 年 10 月 11 日
場所: 東京大学武田ホール
4. 演題: 松田 文彦 「ヒト生命情報統合研究と先制医療～大規模コホート研究とゲノム、タンパク、代謝物～」
会議名: 第 20 回 Liver Club '50s



日時:2012年10月12日

場所:神戸メリケンパークオリエンタルホテル

5. 演題:松田 文彦 「ヒト生命情報統合研究と大規模コホート」
会議名:医療情報学会関西支部・日本医療ネットワーク協会共同シンポジウム
日時:2012年10月13日
場所:TKP 大阪梅田ビジネスセンター

6. 演題:松田 文彦 「Human Biology とゲノム情報」
会議名:日本 DNA 多型学会第21回学術集会シンポジウム
日時:2012年11月7日
場所:京都教育文化センター

7. 演題:松田 文彦 「ヒト生命情報統合研究とそのモデルケースとしてのながはまゲノムコホート事業」
会議名:第59回日本臨床検査医学会学術集会シンポジウム「個別化医療と臨床検査」
日時:2012年11月30日
場所:国立京都国際会館

8. 演題:松田 文彦 「分子を通して自分を知る次世代の予防医療～大規模コホート研究とゲノム、タンパク、代謝物～」
会議名:疾患メタボロミクスシンポジウム
日時:2012年12月18日
場所:大阪大学吹田キャンパス・銀杏会館

9. 演題:松田 文彦 「ヒト生命情報統合研究に向けた大規模ゲノムコホート事業の推進～国内外の例を中心に～」
会議名:日本学術会議公開シンポジウム「ヒト生命情報統合研究」
日時:2013年1月23日
場所:日本学術会議ホール

10. 演題:松田 文彦 「分子を通して自分の健康をながめる～ながはま0次コホート研究と次世代の予防医療～」
会議名:いわて東北メディカル・メガバンク機構 発足記念シンポジウム
日時:2013年2月2日
場所:岩手医科大学矢巾キャンパス



11. 演題:松田 文彦 「ヒト生命情報統合研究とその情報基盤」
会議名:大阪大学蛋白研究所セミナー「ビッグデータ時代に向けた医療データベース」
日時:2013年3月8日
場所:大阪大学中之島センター

〈国際〉

1. 演題:Fumihiko Matsuda The Nagahama Study as a model for the comprehensive human bioscience
会議名:Kyoto Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Application in Human Genetics
日時:2013年1月19日
場所:京都大学芝蘭会館稲盛ホール

② 口頭講演 (国内 0件、国際 0件)

〈国内〉

なし

〈国際〉

なし

③ ポスター発表 (国内 0件、国際 0件)

〈国内〉

なし

〈国際〉

なし

(3-5) 知財出願

① 平成24年度特許出願件数(国内 0件、海外 0件)

なし

② 平成23、24年度の累積件数(国内 0件、海外 0件)

なし

③その他の知的財産権

他に記載すべき知的財産権があればご記入下さい。(実用新案 意匠 プログラム著作権 等)

(3-6) 受賞・報道等

なし



§4. 研究開発期間中に主催した活動(主催したワークショップ等)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
H25年1月 15日～18 日	Kyoto Course on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Applications in Human Genetics	京都大学医学部 芝蘭会館	50人	海外の一流研究者を 講師として招き、4日間 をかけて、次世代シー ケンサーデータを中心 に、実践的な解析手法 を学ぶ