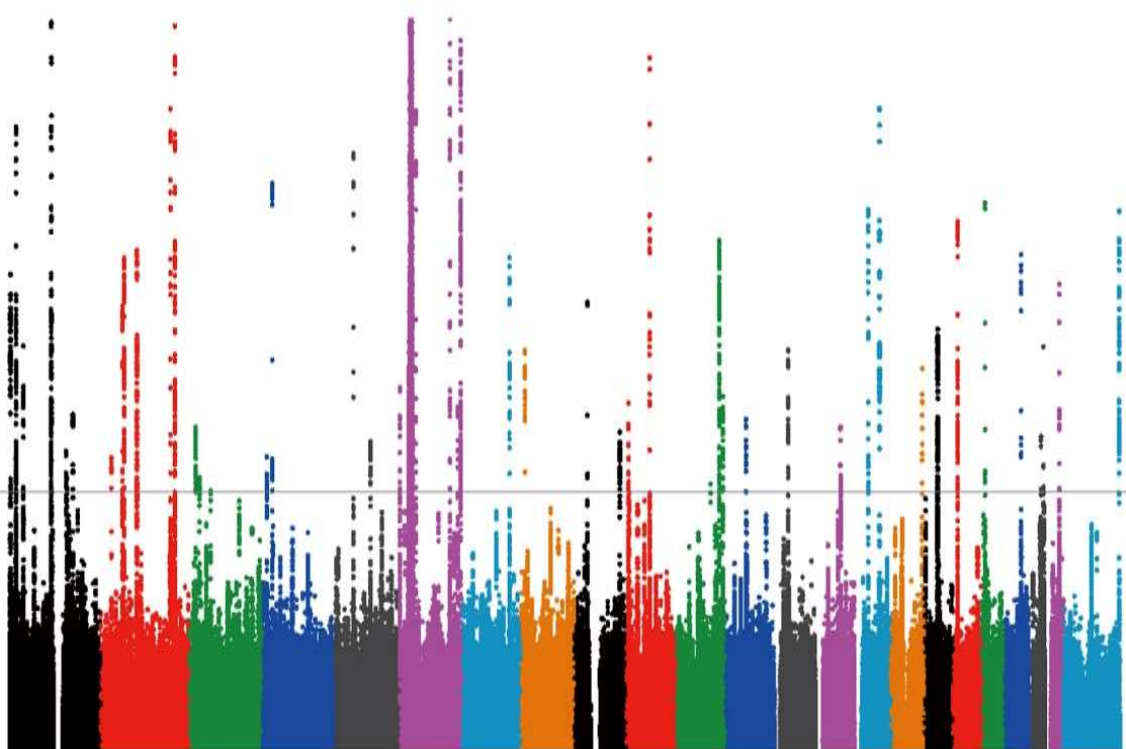


# バイオインフォマティクスの最前線

## 講演要旨集



コーディネーター：

岡田 随象 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授

田宮 元 東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授

日時：2023年2月20日（月）13：00 ～ 17：50

会場：千里ライフサイエンスセンタービル5F

山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後援：バイオコミュニティ関西

---

表紙の図：

ゲノムワイド関連解析の結果一例としての Manhattan Plot

横軸に染色体上の SNP の位置、縦軸に  $P$  値の対数値を配置している

【Nature. 506, 376-381, 2014 から引用改変】

---

---

---

## 開催の趣旨

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授

おかだ ゆきのり  
**岡田 随象**

東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授

たみや げん  
**田宮 元**

---

---

次世代シーケンサーに象徴されるゲノム配列技術の著しい発達により、膨大なデータが得られる時代が到来した一方、大容量のゲノム・オミクス情報を横断的に解釈し、社会還元するための学問へのニーズが高まっている。バイオインフォマティクスは生命科学領域における情報解析学問であり、日々発展するゲノム・オミクス情報の分野横断的な統合に適した研究分野として注目されている。従来の統計解析手法に加えて機械学習などの最先端の情報解析技術を活用し、大規模ヒト疾患ゲノム解析と統合することで、疾患病態の解明、個別化医療の社会実装、ゲノム創薬の推進などに貢献できることが明らかとなりつつある。シングルセル解析による一細胞レベルでの遺伝子動態も観測可能となり、今後の展開に期待が寄せられている。一方、従来の想定を超えた大規模情報の取り扱いなど、新たな課題も見出されている。本シンポジウムでは、バイオインフォマティクスを巡る最先端の知見を紹介したい。

# プログラム

13:00～13:05

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

13:05～13:20

はじめに 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授 岡田 随象

13:20～14:00 座長：田宮 元

演題1 遺伝統計学による病態解明・創薬・個別化医療……………4

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授

東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 教授

理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー 岡田 随象

14:00～14:40 座長：田宮 元

演題2 がん全ゲノムシーケンス解析の最前線……………8

国立がん研究センター 研究所 ゲノム解析基盤開発分野 分野長 白石 友一

14:40～14:50

休憩

14:50～15:30 座長：田宮 元

演題3 量子時代におけるゲノム解析データのセキュアな活用……………12

株式会社東芝 研究開発センター 情報通信プラットフォーム研究所

コンピュータ&ネットワークシステムラボラトリー 研究主幹 佐藤 英昭

15:30～16:10 座長：岡田 随象

演題4 大規模バイオバンクリソースを活用した遺伝統計解析……………16

東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授

理化学研究所 革新知能統合研究センター チームリーダー 田宮 元

16:10～16:20

休憩

16:20～17:00 座長：岡田 随象

演題5 自然免疫応答の遺伝的多様性を単一細胞分解能で理解する……………20

国立成育医療研究センター エコチル調査研究部 遺伝子解析室 チームリーダー

熊坂 夏彦

17:00～17:40 座長：岡田 随象

演題6 オミクス解析における人工知能技術の活用……………24

東京医科歯科大学 M&D データ科学センター AI システム医科学分野 教授

清水 秀幸

17:40～17:50

おわりに 東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授 田宮 元

※講演の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

..... MEMO .....

---

---

## 演題 1. 「遺伝統計学による病態解明・創薬・個別化医療」

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 教授  
東京大学大学院医学系研究科 遺伝情報学 教授  
理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー  
岡田 随象

---

---

### 住 所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 バイオメディカル教育研究棟 9F

### 学歴・職歴

2005 年	東京大学医学部医学科卒業
2005 年	東京大学医学部附属病院 初期研修プログラム
2010 年	日本学術振興会 特別研究員
2011 年	東京大学大学院医学系研究科博士課程修了 博士（医学）
2012 年	Research Fellow, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Postdoctoral Fellow, Broad Institute 日本学術振興会 海外特別研究員
2013 年	東京医科歯科大学 テニユアトラック講師
2016 年～現在	大阪大学大学院医学系研究科 教授
2017 年～現在	大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授
2021 年～現在	理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー
2022 年～現在	東京大学大学院医学系研究科 教授

学 位 博士（医学）

### 受賞歴

2012 年	東京大学 総長賞
2012 年	第 49 回 ベルツ賞（2 等）
2015 年	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2020 年	日本学術振興会賞
2020 年	日本医療研究開発機構（AMED）理事長賞
2020 年	大阪大学栄誉教授（称号付与）
2022 年	大阪科学賞

2022年 日本人類遺伝学会賞

所属学会 日本人類遺伝学会 日本リウマチ学会 日本免疫学会

専門分野 遺伝統計学・バイオインフォマティクス・免疫遺伝学

### 主な著書

1. Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, Ogawa K, Otake-Kasamoto Y, Kawabata S, Nii T, Okuno T, Oguro-Igashira E, Kinoshita M, Takagaki M, Oyama N, Todo K, Yamamoto K, Sonehara K, Yagita M, Hosokawa A, Motooka D, Matsumoto Y, Matsuoka H, Yoshimura M, Ohshima S, Shinzaki S, Nakamura S, Iijima H, Inohara H, Kishima H, Takehara T, Mochizuki H, Takeda K, Kumanogoh A, Okada Y. Prokaryotic and viral genomes recovered from 787 Japanese gut metagenomes revealed microbial features linked to diets, populations, and diseases. *Cell Genom* 2:100219, 2022.
2. Ishigaki K, Sakaue S, ..., Okada Y, Raychaudhuri S. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 54:1640-1651, 2022.
3. Namba S, Konuma T, Wu KH, Zhou W, Global Biobank Meta-analysis Initiative, Okada Y. A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis. *Cell Genom* 2:100190, 2022.
4. Namkoong H, Edahiro R, ..., Fukunaga K, Okada Y. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* 609:754-760, 2022.
5. Sonehara K, Kimura Y, Nakano Y, Ozawa T, Takahashi M, Suzuki K, Fujii T, Matsushita Y, Tomiyama A, Kishikawa T, Yamamoto K, Naito T, Suzuki T, Yamaguchi S, Miwa T, Sasaki H, Kitagawa M, Ohe N, Fukai J, Ogiwara H, Kawamura A, Miyawaki S, Matsuda F, Kiyokawa N, Ichimura K, Nishikawa R, Okada Y, Terashima K. A common deletion at BAK1 reduces enhancer activity and confers risk of intracranial germ cell tumors. *Nat Commun* 13:4478, 2022.
6. Shirai Y, Nakanishi Y, Suzuki A, Konaka H, Nishikawa R, Sonehara K, Namba S, Tanaka H, Masuda T, Yaga M, Satoh S, Izumi M, Mizuno Y, Jo T, Maeda Y, Nii T, Oguro-Igashira E; Biobank Japan Project, Morisaki T, Kamatani Y, Nakayamada S, Nishigori C, Tanaka Y, Takeda Y, Yamamoto K, Kumanogoh A, Okada Y. Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component. *Ann Rheum Dis* 81:1301-1312, 2022.
7. Sakaue S, Hosomichi K, Hirata J, Nakaoka H, Yamazaki K, Yawata M, Yawata N, Naito T, Umeno J, Kawaguchi T, Matsui T, Motoya S, Suzuki Y, Inoko H, Tajima A, Morisaki T, Matsuda K, Kamatani Y, Yamamoto K, Inoue I, Okada Y. Decoding the diversity of killer immunoglobulin-like receptors by deep sequencing and a high-resolution imputation method. *Cell Genomics* 2:100101, 2022.

## 要 旨

遺伝統計学は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点から研究する学問分野である。ゲノム解析技術の著しい発達により、膨大なデータが得られる時代が到来した一方、容量のオミクスデータを横断的に解釈し、社会還元するための学問へのニーズが高まっている。遺伝統計学は多彩な学問分野におけるビッグデータの分野横断的な統合に適した学問であり、その重要性が認識されている。我々は、大規模ヒト疾患ゲノム解析により同定された数多くの疾患感受性遺伝子の情報を、多彩な生物学・医学データベースと統合することにより、新たな疾患病態の解明や、疾患バイオマーカーの同定、疾患疫学の謎の解明、ドラッグ・リポジショニングを通じた新規ゲノム創薬、ゲノム個別化医療の推進に貢献できることが明らかにしてきた。国際バイオバンク連携 70 万人を対象に実施したゲノムワイド関連解析を実施し、多彩なヒト疾患における感受性遺伝子領域を同定した。疾患感受性遺伝子情報に基づき直接的に創薬標的を探索するゲノム創薬手法や、ヒトゲノム全領域に分布する遺伝子変異に基づき個人のリスクを推定する polygenic risk score (PRS) の活用が、新たな方向性として注目されている。近年はゲノム以外の多層的なオミクス情報の活用の重要性も指摘されている。特に、シングルセル解析技術により一細胞レベルでの遺伝子動態が観測可能となり、軌道推定や細胞間相互作用、一細胞 eQTL 解析などのデータ解析技術が急速な発展を見せている。構築された多層的オミクス情報をバイオバンク由来の大規模ヒト疾患ゲノム情報とどのように紐づけて、ゲノム個別化医療を実践していくかが、今後の鍵と考えられる。本講演では、「遺伝統計学・夏の学校@大阪大学」など若手人材育成も含めた、私達の最近の取り組みをご紹介させて頂きたい。

### 参考文献

1. Tomofuji Y et al. Prokaryotic and viral genomes recovered from 787 Japanese gut metagenomes revealed microbial features linked to diets, populations, and diseases. *Cell Genom* 2:100219, 2022.
2. Ishigaki K et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 54:1640-1651, 2022.
3. Namba S et al. A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis. *Cell Genom* 2:100190, 2022.
4. Namkoong H et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* 609:754-760, 2022.
5. Sonehara K et al. A common deletion at BAK1 reduces enhancer activity and confers risk of intracranial germ cell tumors. *Nat Commun* 13:4478, 2022.
6. Shirai Y et al. Multi-trait and cross-population genome-wide association studies across autoimmune and allergic diseases identify shared and distinct genetic component. *Ann Rheum Dis* 81:1301-1312, 2022.
7. Sakaue S et al. Decoding the diversity of killer immunoglobulin-like receptors by deep sequencing and a high-resolution imputation method. *Cell Genomics* 2:100101, 2022.



..... MEMO .....

---

---

## 演題2. 「がん全ゲノムシーケンス解析の最前線」

国立がん研究センター 研究所 ゲノム解析基盤開発分野 分野長

白石 友一

---

---

### 住 所

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

### 学歴・職歴

2003年 東京大学工学部計数工学科卒業  
2005年 東京大学大学院情報理工学系研究科修了  
2008年 総合研究大学院大学複合科学研究科修了 統計科学博士  
2008年 理化学研究所基幹研究所 特別研究員  
2010年 東京大学医科学研究所 特任研究員  
2012年 東京大学医科学研究所 特任助教  
2014年 東京大学医科学研究所 助教  
2014年 シカゴ大学遺伝学科 客員研究員  
2018年 国立がん研究センター研究所 ユニット長  
2020年 国立がん研究センター研究所 分野長

学 位 統計科学博士

### 受賞歴

第39回（2020年）日本癌学会学術賞 奨励賞

所属学会 日本統計学会、日本バイオインフォマティクス学会、日本癌学会

専門分野 生命情報学

## 主な著書

1. Shiraishi Y, Okada A et al., Systematic identification of intron retention associated variants from massive publicly available transcriptome sequencing data, *Nat Commun.* 2022 Sep 29;13(1):5357.
2. PCAWG Transcriptome Core Group et al. Genomic basis for RNA alterations in cancer. *Nature.* 2020 Feb;578(7793):129-136.
3. Shiraishi Y, Kataoka K, Chiba K, Okada A, Kogure Y, Tanaka H, Ogawa S, Miyano S. A comprehensive characterization of cis-acting splicing-associated variants in human cancer. *Genome Res.* 2018 Aug;28(8):1111-1125.
4. Okada A, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shiraishi Y. A framework for generating interactive reports for cancer genome analysis. *Journal of Open Source Software.* 2017 2(20),457, doi:10.21105/joss.00457. Software.
5. Kataoka K\*, Shiraishi Y\*, Takeda Y\* et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016 Jun 16;534(7607):402-6.
6. Shiraishi Y, Tremmel G, Miyano S, Stephens M. A Simple Model-Based Approach to Inferring and Visualizing Cancer Mutation Signatures. *PLoS Genet.* 2015 Dec 2;11(12):e1005657. Software.
7. Kataoka K\*, Nagata Y\*, Kitanaka A\*, Shiraishi Y\*, Shimamura T\*, Yasunaga J\*, Totoki Y\* et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 2015 Nov;47(11):1304-15.
8. Chiba K\*, Shiraishi Y\*, Nagata Y, Yoshida K, Imoto S, Ogawa S, Miyano S. Genomon ITDetector: a tool for somatic internal tandem duplication detection from cancer genome sequencing data. *Bioinformatics.* 2015 Jan 1;31(1):116-8. Software.
9. Shiraishi Y, Fujimoto A, Furuta M et al. Integrated analysis of whole genome and transcriptome sequencing reveals diverse transcriptomic aberrations driven by somatic genomic changes in liver cancers. *PLoS One.* 2014 Dec 19;9(12):e114263.
10. Sato Y\*, Yoshizato T\*, Shiraishi Y\*, Maekawa S\*, Okuno Y\* et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):860-7.
11. Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2013 Apr;41(7):e89. Software.
12. Yoshida K\*, Sanada M\*, Shiraishi Y\*, Nowak D\*, Nagata Y\* et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011 Sep 11;478(7367):64-9.
13. Shiraishi Y, Okada-Hatakeyama M, Miyano S. A rank-based statistical test for measuring synergistic effects between two gene sets. *Bioinformatics.* 2011 Sep 1;27(17):2399-405. Software.
14. Shiraishi Y, Kimura S, Okada M. Inferring cluster-based networks from differently stimulated multiple time-course gene expression data. *Bioinformatics.* 2010 Apr 15;26(8):1073-81.

## 要 旨

シーケンス技術の革新により、がんのゲノムに生じている後天的変異を網羅的に検出することが可能になり、多くの新規がん原因遺伝子が発見されました。ゲノムシーケンスは研究のみならず、患者のがんのゲノムシーケンスを行い、遺伝子変化を元に治療を選択する、「ゲノム医療」の実装も進んでいる。一方で、これまでのシーケンス解析は主に、ゲノムを数百塩基に断片化して読み取りを行うショートリードのプラットフォームが一般的でした。そのために、特殊なクラスのゲノム変異、特に構造異常の検出には問題がありました。近年、数万～数十万塩基の直接の読み取りを可能とするロングリードのシーケンス技術が進化し、これまで困難だったタイプのゲノム変異を見つけることが期待されています。一方で、ロングリードを分析するための情報解析ツールがまだ未成熟な状態です。

本発表では、がんゲノムの構造異常について、これまでに知られていることを外観しつつ、シーケンス解析による検出の原理についてわかりやすく紹介します。次に我々が開発しているロングリード解析の情報解析基盤について紹介し、ロングリードで初めて明らかになる構造異常の形式について紹介します。最後に、さらに長いウルトラロングリードのデータを用いたセントロメア配列の解析についての私たちの試みを紹介します。

### 参考文献：

1. Rodriguez-Martin et al., Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition, *Nature Genetics*, 2020.
2. Li et al., Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes, *Nature*, 2020.
3. Shiraishi et al., Precise characterization of somatic structural variations and mobile element insertions from paired long-read sequencing data with nanomonsv, *bioRxiv*, 2020.

..... MEMO .....

---

---

## 演題3. 「量子時代におけるゲノム解析データのセキュアな活用」

株式会社東芝 研究開発センター 情報通信プラットフォーム研究所  
コンピュータ&ネットワークシステムラボラトリー 研究主幹  
佐藤 英昭

---

---

### 住 所

〒212-8582 神奈川県川崎市幸区小向東芝町1番地

### 学歴・職歴

1993年 株式会社 東芝 入社 研究開発センター配属  
2008年 研究開発センター 研究企画部 参事  
2011年 研究開発センター ネットワークシステムラボラトリー主任研究員  
量子暗号通信の研究開発に従事  
2019年 サイバーフィジカルシステム推進部新規事業推進室 参事  
2021年 東芝デジタルソリューションズ株式会社 フェロー

学 位 修士(工学)

### 受賞歴

所属学会 情報処理学会

専門分野 量子暗号通信、情報通信システム

## 主な著書

1. High speed and adaptable error correction for megabit/s rate quantum key distribution, A.R.Dixon, H Sato, Sci. Rep., vol 4, pg 7275, 2 Dec 2014
2. High speed prototype quantum key distribution system and long term field trial, A. R. Dixon, J. F. Dynes, M. Lucamarini, B. Fröhlich, A. W. Sharpe, A. Plews, S. Tam, Z. L. Yuan, Y. Tanizawa, H. Sato, S. Kawamura, M. Fujiwara, M. Sasaki and A. J. Shields, Opt. Express, vol 23, no 6, pp. 7583-7592, 16 March 2015
3. A Secure Communication Network Infrastructure Based on Quantum Key Distribution Technology, Yoshimichi TANIZAWA, Ririka TAKAHASHI, Hideaki SATO, Alexander R. DIXON, Shinichi KAWAMURA, IEICE TRANSACTIONS on Communications Vol.E99-B, No.5, pp.1054-1069, 1 May 2016
4. Quantum key distribution with hacking countermeasures and long term field trial, A. R. Dixon, J. F. Dynes, M. Lucamarini, B. Fröhlich, A. W. Sharpe, A. Plews, W. Tam, Z. L. Yuan, Y. Tanizawa, H. Sato, S. Kawamura, M. Fujiwara, M. Sasaki and A. J. Shields, Sci. Rep., vol 7, pg 1978, 16 May 2017
5. An approach to integrate quantum key distribution technology into standard secure communication applications, Yoshimichi Tanizawa, Ririka Takahashi, Hideaki Sato, and Alexander R. Dixon, The Ninth International Conference on Ubiquitous and Future Networks, July 2017
6. 10-Mb/s Quantum Key Distribution, Z. L. Yuan, A. Plews, R. Takahashi, K. Doi, W. Tam, A. W. Sharpe, A. R. Dixon, E. Lavelle, J. F. Dynes, A. Murakami, M. Kujiraoka, M. Lucamarini, Y. Tanizawa, H. Sato and A. J. Shields, J. Lightwave Technol., vol 36, no 16, pp. 3427-3433, 15 August 2018.

## 要 旨

ゲノム解析データの医療への適用が進むにつれ、ゲノム情報はますます重要なデータとなっている。全ゲノム解析により生成される情報のサイズは非常に大きく機微性も高いため、ゲノム解析データを通信ネットワークを介して共有し活用することは、情報セキュリティの面から様々な問題を生み出す可能性がある。個人にとって機微な情報となるゲノム解析データを安全に共有するためには、情報漏洩の無い強固な安全性を備えた暗号通信技術を使うことが求められる。このような高い安全性を実現する技術として注目されているのが量子暗号通信であり、ゲノム解析データの通信に適用した実証試験が進められてきた。

近年では、従来のコンピュータでは計算に時間がかかるため解読が困難であった暗号方式が、量子コンピュータ技術の進展により、従来より短時間で解読される可能性が指摘されている。このため、量子コンピュータでも破ることができない暗号方式の開発が重要になってきており、量子暗号通信はその技術の一つとなっている。

本セミナーでは、量子技術を応用することで実現可能な量子コンピュータや量子暗号について紹介し、量子時代におけるゲノム解析データの安全な利用方法について解説する。

### 参考文献

1. 量子暗号通信技術を用いた全ゲノム配列データの伝送を世界で初めて実証－大容量データ伝送にも対応した量子暗号技術がゲノム研究・ゲノム医療分野での実用レベルの活用を可能に－ (2020)  
<https://www.global.toshiba/jp/technology/corporate/rdc/rd/topics/20/2001-01.html>
2. 世界で初めて量子暗号通信技術を適用したゲノム医療向けシステムを構築・実証－ゲノム解析情報データのリアルタイム伝送とオンライン会議のデータ伝送に量子暗号通信技術を適用－ (2020)  
<https://www.global.toshiba/jp/technology/corporate/rdc/rd/topics/20/2008-01.html>
3. 量子暗号通信技術と秘密分散技術を活用しゲノム解析データの分散保管の実証に成功－ゲノム研究・ゲノム医療分野における安全なデータ管理に貢献－ (2021)  
<https://www.global.toshiba/jp/technology/corporate/rdc/rd/topics/21/2108-02.html>
4. 量子暗号通信技術と秘密分散技術を活用したゲノム解析データの分散保管技術, 東芝レビュー, Vol77 No2 (2022)
5. 秋山浩一郎 谷澤佳道, 量子計算機でも破れない耐量子セキュリティ技術, 東芝レビュー Vol77, No3(2022)
6. 佐藤英昭, 量子暗号ネットワークによるサービス事業の展開, O plus E 2022 年 9・10 月号
7. Akira Murakami et.al. Demonstration of Real-time Transmission of Large-scale Genome Sequence Data Using Quantum Cryptography, QCrypt 2020 (2020)



8. Ririka Takahashi, et. al. Field Test of QKD Secured Video Conference System for Clinical Use, QCrypt 2020 (2020)
9. Kazuaki Doi et.al. Genome Sequence Data Storage System using distributed storage system on QKD network, Qcrypt2021 (2021)

• • • • • **MEMO** • • • • •

---

---

## 演題4. 「大規模バイオバンクリソースを活用した遺伝統計解析」

東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授  
理化学研究所 革新知能統合研究センター チームリーダー  
田宮 元

---

---

### 住 所

〒980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

### 学歴・職歴

1998 年	名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程満了
1999 年	東海大学医学部分子生命科学講座 助手
2003 年	東海大学医学部分子生命科学講座 助教授 産業技術総合研究所生物情報解析研究センター 研究員
2005 年	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 特任教授
2009 年	山形大学医学部先端分子疫学研究所 教授
2013 年～現在	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム遺伝統計学分野 教授
2017 年～現在	理化学研究所革新知能統合研究センター 遺伝統計学チーム チームリーダー
2019 年～現在	東北大学未来型医療創成センター ゲノム情報解析グループ グループ長
2019 年～現在	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 GWAS センター センター長
2020 年～現在	東北大学大学院医学系研究科 AI フロンティア新医療創生分野 教授
2020 年～現在	東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター 部門長

学 位 理学博士

### 受賞歴

所属学会 日本組織適合性学会、日本人類遺伝学会、米国人類遺伝学会、  
日本メディカル AI 学会

専門分野 遺伝学・遺伝統計学・ゲノム科学・機械学習

## 主な著書

1. Graham SE, Tamiya G. (他、計 530 名)、The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*, 600(7890), 675-679, 2021.
2. Takayama J, Tamiya G. (他、計 18 名、最終責任著者)、Construction and integration of three de novo Japanese human genome assemblies toward a population-specific reference. *Nature Communications*, 12(1), 226, 2021.
3. Gharahkhani P, Tamiya G, Ramsay M. (他、計 85 名)、Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. *Nature Communications*, 12(1), 1258, 2021.
4. Yamamoto Y, Tamiya G. (他、計 19 名)、Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images. *Nature Communications*, 10(1), 5642, 2019.
5. Kuroha T, Tamiya G. (他、計 27 名)、Ethylene-gibberellin signaling underlies adaptation of rice to periodic flooding. *Science*, 361(6398), 181-186, 2018.
6. Tamiya G. (他、計 17 名、筆頭および責任著者)、A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet*, 95(3), 294-300, 2014.
7. Tamiya G. (責任著者)、Transcriptional dysregulation: a cause of dystonia? *Lancet Neurol*, 8(5), 416-8, 2009.
8. Makino S, Tamiya G. (他、計 16 名、最終責任著者)、Reduced Neuron-specific Expression of the TAF1 Gene Is Associated with X-linked Dystonia-Parkinsonism. *Am J Hum Genet*, 80(3), 393-406, 2007.
9. Kato T, Tamiya G. (他、計 10 名、最終責任著者)、Genetic isolates in East Asia: a study of linkage disequilibrium in the X chromosome. *Am J Hum Genet*, 71(2), 395-400, 2002.
10. The MHC sequencing consortium, Tamiya G. (他、計 28 名)、Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*, 401(6756), 921-3, 1999.

## 要 旨

ヒトの単一塩基変化に関するゲノム中立突然変異率は、いくつかの直交的な方法から、世代当りサイト当たり  $10^{-8}$  のオーダーであると推定されている。この数値と平均的なヒトゲノムサイズ、さらには最近の急速な人口膨張から、ヒト集団は深刻な突然変異荷重を保有していると推定できる。例えば、現在の 60 億~70 億人を形成した直前一世代の減数分裂だけで、ヒト集団には、数千億から一兆に近い突然変異が新たに導入されたと推定される。これは、ヒトゲノムのすべての塩基対を余すことなく百回以上変化させたことに相当する。このような飽和的な突然変異導入は、ヒトでの疾患負荷の増大を意味するかも知れず、場合によっては、これまで誰も見たことがない疾患に直面する可能性もある。さらには、ヒトの最近の長寿命化は、個体の体細胞系列での突然変異荷重を増加させうる。これらの集団中での頻度が低い多くの突然変異の影響を検査する方法論として、次世代シーケンシング (NGS) 解析がある。現在主流の NGS 解析は、リファレンスゲノム配列に、膨大な数の被験者由来短鎖リードをマップして、変動サイトを同定するものだ。この図式はシンプルであるが、実際には、いくつかの困難が知られている。まず、読み取りに関する実験コストが高額になりがちである。次に、様々な局面での計算機負荷が重く、情報処理コストも大きい。また、現在の NGS 解析で利用されているヒトゲノムリファレンス配列は、その大部分がアフリカ系とヨーロッパ系の混交個体由来であり、日本人に最適化されていない。さらには、大規模で高解像度の NGS 解析から得られる情報を、効果的に利用するための遺伝統計学の方法論が未成熟であるなどの問題である。本発表では、今後、実際に、数万人や数百万人を超えるような大規模な NGS 解析が日常的に行われる時代を見越して、我々が東北大学で、大規模バイオバンクリソースを活用して進めているいくつかの検討を紹介したい。

### 参考文献

1. Kruglyak L and Nickerson D. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 27, 234 - 236, 2001
2. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *PNAS*. 2010; 107(3): 961-968.
3. Takayama J, Tadaka S, Yano K, Katsuoka F, Gocho C, Funayama T, Makino S, Okamura Y, Kikuchi A, Sugimoto S, Kawashima J, Otsuki A, Sakurai-Yageta M, Yasuda J, Kure S, Kinoshita K, Yamamoto M, Tamiya G. Construction and integration of three de novo Japanese human genome assemblies toward a population-specific reference. *Nat Commun*. 2021;12(1):226.
4. Ueki M, Kawasaki Y, Tamiya G. Detecting genetic association through shortest paths in a bidirected graph. *Genet Epidemiol*. 2017 Sep;41(6):481-497.
5. Ueki M, Tamiya G. Smooth-Threshold Multivariate Genetic Prediction with Unbiased Model Selection. *Genet Epidemiol*. 2016;40(3):233-43.
6. Kelleher J, Wong Y, Wohns AW, Fadil C, Albers PK, McVean G. Inferring whole-genome histories in large population datasets. *Nat Genet*. 2019;51(9):1330-8

..... MEMO .....

---

---

## 演題 5. 「自然免疫応答の遺伝的多様性を単一細胞分解能で理解する」

国立成育医療研究センター エコチル調査研究部 遺伝子解析室 チームリーダー  
熊坂 夏彦

---

---

### 住 所

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1 国立成育医療研究センター研究所

### 学歴・職歴

2003 年 慶應義塾大学工学部卒業  
2007 年 慶應義塾大学大学院理工学研究科・後期博士課程修了（理学博士）  
2007 年 21 世紀 COE プログラム 博士研究員  
2008 年 独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター 特別研究員  
2010 年 独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター 研究員  
2012 年 Wellcome Sanger Institute Postdoctoral research fellow  
2016 年 Wellcome Sanger Institute Staff Scientist  
2020 年 Wellcome Sanger Institute Principal Bioinformatician  
2021 年～現在 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・エコチル調査研究部・遺伝子解析室 チームリーダー

学 位 博士（理学）

### 受賞歴

2009 年度日本統計学会連合大会 優秀発表賞  
Sanger Early Career Innovation Award (2013 年度)

所属学会 日本人類遺伝学会、日本統計学会

専門分野 遺伝統計学・バイオインフォマティクス・データサイエンス

## 主な著書

1. **Kumasaka N**, Knights AJ, Gaffney DJ (2016) Fine-mapping cellular QTLs with RASQUAL and ATAC-seq. *Nat Genet.* 48, 206–213.
2. **Kumasaka N**, Knights AJ, Gaffney DJ (2019) High-resolution genetic mapping of putative causal interactions between regions of open chromatin. *Nat Genet.* 51, 128–137
3. Young A, **Kumasaka N**, et al. (2021) A map of transcriptional heterogeneity and regulatory variation in human microglia. *Nat Genet.* 53, 861–868
4. **Kumasaka N**, et al. (2021) Mapping interindividual dynamics of innate immune response at single-cell resolution. *bioRxiv* 2021.09.01.457774 (Under review in *Nat. Genet.*).

## 要 旨

ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study; GWAS)によって、2022年4月現在、33,363形質の372,753におよぶ遺伝子多型の関連が報告されている(GWAS Catalog: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。これらの多型のうち約1割は遺伝子領域内において遺伝子のアミノ酸配列を変化させるようなコーディング変異であるが、残りの9割は非コード領域に存在し遺伝子の発現量を変化させるような遺伝子調節変異であることが知られている文献1。しかし調節変異の近傍には数十~百の遺伝子が存在するため、当該変異がどの遺伝子を調節しているかについてGWASから直接知ることは難しい。またそれらの変異が、体内のどの細胞や組織、そして特定の細胞の状態(例えばウイルス感染状態や炎症状態など)において機能的であるかについても、多くの場合未知である。

このような問題を解決するために、遺伝子発現の量的形質座位(expression quantitative trait locus; eQTL)を解析することがよく行われる。これは近縁関係にない複数のドナーから遺伝子発現量を定量化し、各遺伝子の近傍の遺伝子多型に発現量を回帰することで、発現量と多型のジェノタイプが有意に相関している遺伝子領域を同定する手法である。このeQTLとGWASで同定した感受性座位とを共局在化することによって、どの遺伝子が疾患感受性を持っているかについてその分子機序の一端を明らかにすることが可能となる。しかし、ここで体内のどの細胞のどのような状態においてeQTLを解析すればよいかについて、あらかじめ前提知識が無いことが問題となる。この種の問題を克服するため、Fairfax et al.文献2は末梢血から抽出された単球にLPS(Lipopolysaccharide; リポ多糖)によって細胞刺激を加え、単球があたかも細菌感染によって自然免疫反応を起こしているような状態を模倣することで、免疫応答化におけるeQTL(response eQTL; reQTL)を解析した。その結果、多くのreQTLは細胞に免疫反応が起きていない状態では観測されないことや、reQTLが様々な自己免疫疾患のGWASで同定された感受性領域と共局在化することが示された。

我々はこのreQTL解析の枠組みを拡張し、より柔軟でより様々な細胞の状態における遺伝子発現の遺伝的多様性を網羅的に解析する統計手法GASPACHO(Gaussian Processes for Association mapping leveraging Cell Heterogeneity)を開発した文献3。この手法は、最新の単細胞RNA解析技術(single cell RNA-sequencing; scRNA-seq)とガウス過程と呼ばれるデータの穏やかな非線形性を解析する統計モデルを組み合わせることで、単一細胞分解能でreQTLを解析することを可能にする。本研究では、一例として自然免疫反応を連続的な細胞の状態の変化と捉え、ゲノムワイドに数千箇所のreQTLを同定した。その3割が免疫に関連するGWASで同定された感受性座位との間に共局在化を認めた。一例として、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)との関連が認められたOAS座位のファインマッピングを行い、OAS1遺伝子のスプライシング変異がCOVID-19のリスクを上昇させていることを明らかにした。また実際にCOVID-19に罹患した患者から採取された鼻粘膜上皮細胞と末梢血単核細胞のscRNA-seqによる追加検証も行った。



参考文献

1. Maurano MT, et al. (2012) Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science* 337.
2. Fairfax BP, et al. (2014) Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression. *Science* 343.
3. Kumasaka N, et al. (2021) Mapping interindividual dynamics of innate immune response at single-cell resolution. bioRxiv 2021.09.01.457774 (Under review in *Nat. Genet.*).

• • • • • MEMO • • • • •

---

---

## 演題 6. 「オミクス解析における人工知能技術の活用」

東京医科歯科大学 M&D データ科学センター AI システム医科学分野 教授

清水 秀幸

---

---

### 住 所

〒101-0062 東京都千代田区 神田駿河台 2-3-10  
東京医科歯科大学 駿河台キャンパス 22号館 507

### 学歴・職歴

2012年 東北大学医学部医学科卒業  
2014年 岩手県立中部病院 初期研修修了  
2015年～2018年 日本学術振興会特別研究員 (DC1)  
2018年 九州大学医学系学府博士課程 単位習得満期退学 (2019年 博士 (医学))  
2018年 九州大学生体防御医学研究所 学術研究員  
2020年 九州大学生体防御医学研究所 特任助教  
2021年 Harvard Medical School, Department of Systems Biology, Research Fellow  
2022年～現在 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター 教授  
2022年～現在 JST さきがけ研究者

学 位 博士 (医学)

### 受 賞 歴

特記事項なし

所属学会 日本分子生物学会、日本バイオインフォマティクス学会、人工知能学会

専門分野 分子生物学・システム生物学・創薬 AI

## 主な著書

1. **Shimizu H**, Kodama M, Matsumoto M, Orba Y, Sasaki Y, Sato A, Sawa H, Nakayama KI. LIGHTHOUSE illuminates therapeutics for a variety of diseases including COVID-19. *iScience*, 25(11), 105314, 2022
2. Habara M, Sato Y, Goshima T, Sakurai M, Imai H, **Shimizu H**, Katayama Y, Hanaki S, Masaki T, Morimoto M, Nishikawa S, Toyama T, Shimada M. FKBP52 and FKBP51 Differentially Regulate the Stability of Estrogen Receptor in Breast Cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 19(15), e2110256119, 2022
3. Onoyama I, Nakayama S, **Shimizu H**, Nakayama KI. Loss of Fbxw7 impairs development of and induces heterogeneous tumor formation in the mouse mammary gland. *Cancer Res.*, 80(24), 5515-5530, 2020
4. Kodama M, Oshikawa K, **Shimizu H**, Yoshioka S, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Tateishi C, Tomonaga T, Matsumoto M, Nakayama KI. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to malignant progression of cancer. *Nature Commun.*, 11(1), 1320, 2020
5. **Shimizu H**, Nakayama KI. A 23 gene-based molecular prognostic score precisely predicts overall survival of breast cancer patients. *EBioMedicine*, 46, 150-159, 2019
6. **Shimizu H**, Takeishi S, Nakatsumi H, Nakayama KI. Prevention of cancer dormancy by Fbxw7 ablation eradicates disseminated tumor cells. *JCI Insight*, 4(4), e125138, 2019

## 要 旨

基礎医学研究の成果が患者に迅速に届けられることは非常に少なく、基礎と臨床の間には大きなギャップが存在する。その大きな要因は、創薬には今なお膨大な時間・労力・コストがかかることが挙げられる。現在の技術をもってしても1つの薬を開発するのに10年の歳月と100億円の研究資金が必要と言われており、それゆえ特に難病に対する医薬品開発は大きく遅れをとってきた。

日本人の死因のトップはがんであり、がんの中では死者数の観点では肺がんが最も多い。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬など近年目覚ましい進歩をとげた非小細胞肺癌とは異なり、小細胞肺癌は未だほとんど治療法が存在せず、その5年生存率はわずか7%にとどまる。難病である小細胞肺癌の治療薬創出を目指し、我々はまず多階層にわたるオミクスデータを取得し、その詳細な解析から小細胞肺癌の有望な治療標的分子を見出した。分子生物学実験にてその分子の阻害が有望な治療成績をもたらすことが明らかになったが、阻害薬が存在しないという課題があった。そこで次にアミノ酸配列から阻害剤を見つけ出すAI創薬プラットフォームを開発し、有望な化合物を見出すことに成功した。さらに、AIによる構造展開を行ったところ、従来の治療薬であるシスプラチンをベースにした化学療法よりも優れた薬効を得た（投稿準備中）。

さらに次の段階として、近年大いに注目されているペプチドや核酸といった中分子創薬の実現に向けて新たな取組を始めた。その1つとしてペプチドの標的タンパクへの結合についてはほぼ正確に予測できる段階にあり、説明可能なAIの技術を用いて具体的にどこの部位と結合しているのかも可視化できるようになっている（未発表データ）。また、その先の段階として我々が考えていることも少しだけ示し討論の機会とさせていただきたい。

### 参考文献

1. Shimizu H, Kodama M, Matsumoto M, Orba Y, Sasaki Y, Sato A, Sawa H, Nakayama KI. LIGHTHOUSE illuminates therapeutics for a variety of diseases including COVID-19. *iScience*, 25(11), 105314, 2022
2. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, Yoshioka S, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Tateishi C, Tomonaga T, Matsumoto M, Nakayama KI. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to malignant progression of cancer. *Nature Commun.*, 11(1), 1320, 2020

..... MEMO .....



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団  
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2  
千里ライフサイエンスセンタービル20階  
TEL:06-6873-2001 FAX:06-6873-2002  
E-mail:smp-2022@senri-life.or.jp