

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 東北メディカル・メガバンク計画
(英語) Tohoku Medical Megabank Project

補助事業課題名： (日本語) 東北メディカル・メガバンク計画 (岩手医科大学) 一般会計分
(英語) The Tohoku Medical Megabank Project (Iwate Medical University)
General Accounting

補助事業担当者 (日本語) 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構・
機構長・佐々木真理

所属 役職 氏名： (英語) Iwate Tohoku Medical Megabank Organization, Iwate Medical University・
Executive Director・Makoto Sasaki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

【和文】

本年度は平成 26、27 年度の特定健診相乗り型調査への参加者のうち、生理機能検査を希望する方々 1,067 人に対して、矢巾センター、及び久慈・宮古・気仙・釜石のサテライトの計 5 か所で追加調査を実施した。また昨年度に続き緊急対応医師、登録型ゲノムメディカルリサーチコーディネーターをサテライトに派遣し、矢巾センターで 3 回、久慈サテライトで 10 回、気仙サテライトで 9 回、合計 22 回のサテライト型健康調査を実施した。

解析研究については、単核球の主要成分である単球と CD 4 陽性 T リンパ球のエピゲノム解析の結果から、エピゲノム多様性 (RI: Reference Interval) の大きな部分が疾患との関連性が強いことを見出した。そこで、DNA メチル化と疾患等の表現型との網羅的な関連解析 (EWAS: epigenome-wide association study) を精度良く、かつ効率良く実施するための解析基盤整備として、すでに公開済の多層オミックスデータベース (iMETHYL) にて RI として追加公開した。さらに、全血での EWAS 研究を加速するため、本年度サテライトで生理機能検査を希望した方々から採血を行い、セルソーターにて好中球を分取し、100 人規模のゲノム、DNA メチル化、遺伝子発現の多層オミックス解析を行い、同様に iMETHYL にて公開した。また、第二段階で予定している末梢血単核球 (PBMC) の大規模遺伝子

発現解析に向けて、小規模な全ゲノム遺伝子発現解析 (RNA-seq) を行い、大規模化に際する検体処理、解析手法などの技術的検討を行なった。その結果、疾患と関連すると報告されている複数の遺伝子座 (eQTL: expression trait loci) を同定した。

【英文】

During this fiscal year, we conducted the additional survey for 1,067 people among the participants of the 2014-2015 joint surveys on the specific health checkups, who wished to have the physiological function test at five locations: the Yahaba Center, Kuji, Miyako, Kesen, and Kamaishi satellites. As in the last year, we dispatched emergency response doctors and Genomics and Medical Research Coordinators to these satellites, and conducted satellite health survey three times at Yahaba center, ten times at Kuji satellite, and nine times at Kesen satellite, which accounted for a total of 22 times.

Based on the epigenome analysis of monocytes and CD4+ T lymphocytes (the main components of mononuclear cells) in the analytical study, we found a strong connection between a large part of epigenomic diversity (RI: reference interval) and disease. To prepare an analytical infrastructure for precise, efficient, and comprehensive association study of DNA methylation and disease phenotypes (EWAS: epigenome-wide association study), we published the RI data in the previously published multilayer omics database (iMETHYL). Furthermore, to accelerate whole blood EWAS study, we sampled blood from those who wanted the physiological function test at the Yahaba Center and satellites this year, fractionated neutrophils with a cell sorter, and performed multilayer omics analysis of the genome, DNA methylation, and gene expression of 100 people. We also published these omics data of neutrophils in iMETHYL. For conducting large-scale gene expression analysis of peripheral blood mononuclear cell (PBMC) in 2nd period, we performed whole gene transcription analysis (RNA-seq) by a small sample size, followed by sample processing for large-scale analysis, and technical examination. As a result, we identified multiple loci reported to be associated with diseases (eQTL: expression trait loci).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 3件)

1. Furukawa R, Hachiya T, Ohmomo H, Shiwa Y, Ono K, Suzuki S, Satoh M, Hitomi J, Sobue K, Shimizu A. Intraindividual dynamics of transcriptome and genome-wide stability of DNA methylation. *Scientific Reports*. 2016, 6, 26424.
2. Hachiya T, Kamatani Y, Takahashi A, Hata J, Furukawa R, Shiwa Y, Yamaji T, Hara M, Tanno K, Ohmomo H, Ono K, Takashima N, Matsuda K, Wakai K, Sawada N, Iwasaki M, Yamagishi K, Ago T, Ninomiya T, Fukushima A, Hozawa A, Minegishi N, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Kita Y, Tanaka K, Iso H, Kitazono T, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Kiyohara Y, Yamamoto M, Sobue K, Shimizu A. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke: A Polygenic Risk Score. *Stroke*. 2017, 48, 253-8.
3. Hachiya T, Furukawa R, Shiwa Y, Ohmomo H, Ono K, Katsuoka F, Nagasaki M, Yasuda J,

Fuse N, Kinoshita K, Yamamoto M, Tanno K, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Hitomi J, Sobue K, Shimizu A. Genome-wide identification of inter-individually variable DNA methylation sites improves the efficacy of epigenetic association studies. NPJ Genomic Medicine. 2017, 2, 11.

4. Furukawa R., Shimizu A. Progress of Japanese Omics Reference Panels in Iwate Tohoku Medical Megabank Project. Journal of Japanese Biochemical Society. 2016, 88, 36-43.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. iMethyl: an integrative human DNA methylation variation database, ポスター, Shiwa Y, Furukawa R, Hachiya T, Ohmomo H, Satoh M, Hitomi J, Sobue K, Sasaki M, Shimizu A, BLUEPRINT/IHEC conference, Brussels, Belgium, 2016/9/8-9, 国外.
2. Establishment of blood sample collection protocols and procedures for DNA methylation and RNA analyses in genome cohort studies, ポスター, Shimizu A, Furukawa R, Hachiya T, Shiwa Y, Ohmomo H, Satoh M, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Sobue K, Sasaki M, The American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, Vancouver, Canada, 2016/10/21, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし