

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名 : (日本語) 真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型  
情報データベースの創成  
(英語) Pathogenic Variant Database Directly Applicable to Clinical Service

研究開発担当者 (日本語) 小崎 健次郎  
所属 役職 氏名 : 慶應義塾大学医学部・教授  
(英語) Kenjiro Kosaki  
Keio University School of Medicine  
Professor

実施期間 : 平成 28 年 12 月 6 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 総括・病的バリエーションとデータベースの構築  
開発課題名 : (英語) Pathogenic database  
研究開発分担者 (日本語) 小崎 健次郎  
所属 役職 氏名 : 慶應義塾大学医学部・教授  
(英語) Kenjiro Kosaki  
Keio University School of Medicine  
Professor

分担研究 (日本語) 病的遺伝子変異データベースの開発及び拡張に関する病的バリエーションの  
開発課題名 : 標準化、技術的調査  
(英語) Technical survey and standardization of pathogenic variants for  
developing a database of disease genes.

研究開発分担者 (日本語) 片山 俊明  
所属 役職 氏名 : ライフサイエンス統合データベースセンター 特任助教  
(英語) Toshiaki Katayama  
Database Center for Life Science,

Project Assistant Professor

- 分担研究 (日本語) 疾患関連モデル動物情報のヒト応用に関する調査 (表現型) とその報告  
開発課題名: (英語) Investigations of application of phenotype data of model animals to  
researches of disease.
- 研究開発分担者 (日本語) 榎屋 啓志  
所属 役職 氏名: 理化学研究所バイオリソースセンター ユニットリーダー  
(英語) Hiroshi Masuya  
RIKEN BioResource Center,  
Unit Leader
- 分担研究 (日本語) 難病関連のデータベースに関する国内外の動向調査とデータ収集の促進お  
よびバイオインフォマティクスツールの開発  
開発課題名: (英語) Investigation of trends in intractable disease-related databases,  
promotion of mutations data collection and development of  
bioinformatics tools for database construction
- 研究開発分担者 (日本語) 宮 冬樹  
所属 役職 氏名: 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 医科学数理分野 助教  
(英語) Fuyuki Miya  
Department of Medical Science Mathematics,  
Medical research Institute, Tokyo Medical and Dental University  
Assistant Professor
- 分担研究 (日本語) 長鎖シーケンサーの技術の発展等と NGS 技術の進歩に関する調査  
開発課題名: (英語) Research for the development of long read sequencing technologies  
and next generation sequencing advancement
- 研究開発分担者 (日本語) 吉浦孝一郎  
所属 役職 氏名: 長崎大学原爆後障害医療研究所 教授  
(英語) Koh-ichiro Yoshiura  
Nagasaki University, Atomic Bomb Disease Institute,  
Professor
- 分担研究 (日本語) 変異解析と臨床検査現場での利用に関する調査  
開発課題名: (英語) Survey of variant analysis technologies and their utilization for  
clinical examination practice.
- 研究開発分担者 (日本語) 三嶋 博之  
所属 役職 氏名: 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学 助教  
(英語) Hiroyuki Mishima

Nagasaki University Atomic Bomb Disease Institute  
Assistant Professor

- 分担研究 (日本語) 臨床病理医ユーザーとしてのフィードバックと DNA メチル化状態のアノテーションへの提言
- 開発課題名 : (英 語) Proposal for clinical genome database, particularly for DNA methylation database, from anatomical and clinical pathologists
- 研究開発分担者 (日本語) 金井 弥栄
- 所属 役職 氏名 : 慶應義塾大学医学部・病理学教室・教授  
(英 語) Yae Kanai  
Professor, Department of Pathology,  
Keio University School of Medicine.
- 分担研究 (日本語) 遺伝カウンセラーのバックグラウンドを有するキュレーター育成とアノテーションの実践
- 開発課題名 : (英 語) Training as curator with background of genetic counselling and annotation practice.
- 研究開発分担者 (日本語) 沼部 博直
- 所属 役職 氏名 : 国立お茶の水女子大学・教授  
(英 語) Hironao Numabe  
Faculty of Core Research, Ochanomizu University, Professor
- 分担研究 (日本語) 遺伝カウンセラーのバックグラウンドを有するキュレーター育成とアノテーションの実践
- 開発課題名 : (英 語) Training and implementation of curation/annotation skills for the students in genetic counseling programs and for certified genetic counselors.
- 研究開発分担者 (日本語) 川目 裕
- 所属 役職 氏名 : 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 教授  
(英 語) Hiroshi Kawame  
Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University  
Professor
- 分担研究 (日本語) 病的遺伝子変異データベースの開発及び拡張に関する表現型情報と病的バリエーション情報統合の標準化、技術的調査
- 開発課題名 : (英 語) Standardization and technical survey on integration of phenotypic and disease variant data regarding development and expansion of database of disease gene variations
- 研究開発分担者 (日本語) 荻島 創一
- 所属 役職 氏名 : バイオバンク事業部統合データベース室 准教授・室長

(英 語) Soichi Ogishima,  
Associate Professor,  
Group Leader of Integrated Database Systems,  
Biobank and Databases Sector

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

#### 1. 病的バリエントデータベースの構築

既に試行版として公開していた病的バリエントデータベース Database for Pathogenic Variants (DPV) の拡張開発を行った。

小崎健次郎教授（慶應義塾大学・臨床遺伝学センター）を中心にデータベースの開発を行った。榎屋啓志ユニットリーダー（理化学研究所・バイオリソースセンター）、宮冬樹助教（東京医科歯科大学・難治疾患研究所 医科学数理分野）、吉浦教授（長崎大学・原爆後障害医療研究所）三嶋博之助教（長崎大学・原爆後障害医療研究所）、金井 弥栄教授（慶應義塾大学医学部・病理学教室）萩島准教授（東北大学・東北メディカルメガバンク機構）によって、難病希少疾患領域における病的バリエントデータベース構築に資する調査を行い、ゲノム医療に資するデータベースの要件、疾患やゲノム変異に関する医科学データベースの調査、国内外の表現型情報の表記に関する標準化や動向について調査、表現型オントロジーの調査、長鎖シーケンサーに関する動向、病的バリエントデータに関する調査を行った。

平成 28 年度は Phase 1 の開発と位置づけ、主な追加機能は、日本国内の既存のバリエントデータの登録受付を可能とするための HGVS 表記バリエントを次世代シーケンサー解析パイプラインで利用するためのゲノム座標への変換、登録されたバリエントへの自動アノテーション機能等のバリエント登録機能、キュレーション結果承認機能である。

#### 2. 病的バリエントデータの受け入れ

平成 28 年度の研究期間中に、臨床ゲノム情報統合データベース事業の研究者や本研究班の班員や中心に、約 2500 件の病的バリエントデータを DPV からの公開の準備が整った。これらの病的バリエントは、各研究者が管理する病的バリエントデータベースから抽出された既存バリエント、協力研究者による論文発表済みの病的バリエントデータであり、病的なバリエントとして可能性の高いものを中心に寄託を依頼した。

#### 3. キュレーション支援システム開発への協力

各研究者が所有する既存または新規のバリエントの提出を選択しやすいように、複数行からなる VCF ファイルから、遺伝子名の情報等を利用してフィルタし、病的バリエント DPV に登録しやすい加工用ツールの開発を行った。加工用ツールは、Web サービスやコマンドラインツールに不慣れた研究者が利用しやすいインターフェースを備え、且つ Windows や MacOS 上で動作可能な Java アプリケーションとして開発し、公開した。

希少・難治性疾患領域以外の疾患領域のデータベース開発を請け負う京都大学グループと情報共有会議しながら、キュレーション支援システムの仕様方針やユーザー要望について共有した。バリエーション情報の Web インターフェースからの受付のフォーマットに関しては、ClinVar の Light 版をベースとすることを合意し、これを両者が構築するシステムに適用することとした。

#### 4. 人材育成

沼部 博直教授(お茶の水女子大学)、川目 裕教授(東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)は、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど遺伝医療関連職種がデータのキュレーション、アノテーションの能力向上を目的として、グラフィカルユーザーインターフェースを有するアノテーションソフトウェアの評価を行った。評価結果をもとに、NGS による病的バリエーション解釈の人材育成のために、平成 29 年度の実践を通じたアノテーションソフトウェアの講習会や演習を立案した。

### 英文

#### 1. Pathogenic Variant Database

We have functionally improved the pathogenic variant database, DPV that was originally developed as a prototype.

Existing pathogenic variant databases and related biomedical databases were evaluated. Standardized phenotypic data format based on human phenotype ontology and long-read sequencers were taken into consideration. Additional functions included convertor from HGVS to genomic coordinate, automated annotations of variants, registration of curated variants.

#### 2. Curation of Pathogenic Variants

We have registered 2500 pathogenic variants which are ready to be made publically available. There pathogenic variants were obtained with in-house data and publications that were obtained with appropriate informed consent.

#### 3. Development of Software Applications

We have developed a tool to choose single line from a multi-line VCF file so as to protect confidentiality. The tool had graphic user interface and can run as Java application on multiple computer system. We closely communicated with Kyoto University group so that our operation will be integrated. The basic format for pathogenic variant database will follow that of minimal data set of the ClinVar database.

#### 4. Human Resource Development

We have started to offer on-the-job training in interpretation and curation of raw variant data to medical geneticists and genetic counselors. We have designed e-learning course in variant interpretation and curation.

### 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 14 件）

1. 清水佳奈, 山本奈津子, 川嶋実苗, 片山俊明, 荻島創一. 改正個人情報保護法でゲノム研究はどう変わるか? 一個人識別符号・要配慮情報としてのゲノムデータ 実験医学 2017年3月号
2. Shigemizu D, Iwase T, Yoshimoto M, Suzuki Y, Miya F, Boroevich KA, Katagiri T, Zembutsu H, Tsunoda T. The prediction models for postoperative overall survival and disease-free survival in patients with breast cancer. *Cancer Med.* (in press, 2017)..
3. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCAID syndrome with ASH1L mutation. *Am. J. Med. Genet.* (in press, 2017)
4. Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Med. Genet.* 18, 4 (2017)
5. Nishitani S, Ikematsu K, Takamura T, Honda S, Yoshiura KI, Shinohara K. Genetic variants in oxytocin receptor and arginine-vasopressin receptor 1A are associated with the neural correlates of maternal and paternal affection towards their child. *Horm Behav.* 2017;87: 47-56.
6. Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, Yoshiura K-i, Oufadem M, Beck TJ, McGowan R, Magee AC, Altmüller J, Dion C, Thiele H, Gurzau AD, Nürnberg P, Meschede D, Mühlbauer W, Okamoto N, Varghese V, Irving R, Sigaudy S, Williams D, Ahmed SF, Bonnard C, Kong MK, Ratbi I, Fejjal N, Fikri M, Elalaoui SC, Reigstad H, Bole-Feysot C, Nitschké P, Ragge N, Lévy N, Tunçbilek G, Teo ASM, Cunningham ML, Sefiani A, Kayserili H, Murphy JM, Chatdokmaiprai C, Hillmer AM, Wattanasirichaigoon D, Lyonnet S, Magdinier F, Javed A, Blewitt ME, Amiel J, Wollnik B, Reversade B. De novo mutations in SMCHD1 abrogate nasal development. *Nat Genet.* 2017; 49(2): 249-255
7. Shaw ND, Brand H, Kupchinsky ZA, Bengani H, Plummer L, Jones TI, Erdin S, Williamson KA, Rainger J, Stortchevoi A, Samocha K, Currall BB, Dunican DS, Collins RL, Willer JR, Lek A, Lek M, Nassan M, Pereira S, Kammin T, Lucente D, Silva A, Seabra CM, Chiang C, An Y, Ansari M, Rainger JK, Joss S, Smith JC, Lippincott MF, Singh SS, Patel N, Jing JW, Law JR, Ferraro N, Verloes A, Rauch A, Steindl K, Zweier M, Scheer I, Sato D, Okamoto N, Jacobsen C, Tryggstad J, Chernausek S, Schimmenti LA, Brasseur B, Cesaretti C, García-Ortiz JE, Buitrago TP, Silva OP, Hoffman JD, Mühlbauer W, Ruprecht KW, Loeys BL, Shino M, Kaindl AM, Cho CH, Morton CC, Meehan RR, van Heyningen V, Liao EC, Balasubramanian R, Hall JE, Seminara SB, Macarthur D, Moore SA, Yoshiura KI, Gusella JF, Marsh JA, Graham JM Jr, Lin AE, Katsanis N, Jones PL, Crowley WF Jr, Davis EE, FitzPatrick DR, Talkowski ME. SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome. *Nat Genet.* 2017; 49(2): 238-248.
8. Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Takashi Murakami, Kentaro Yoshida, Hiroyuki Mishima,

- Tetsuya Fukuoka, Hiroki Kimoto, Risa Sakamoto, Takafumi Ohkusa, Takeshi Aiba, Akihiko Nogami, Naokata Sumitomo, Wataru Shimizu, Koh-ichiro Yoshiura, Hiroshi Horigome, Miunoru Horie, Naomasa Makita: Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. *Heart Rhythm Journal*, 2017 in-press.
9. Kuramoto J, Arai E, Tian Y, Funahashi N, Hiramoto M, Nammo T, Nozaki Y, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Ojima H, Sukeda A, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. *Carcinogenesis* 38: 261–270, 2017
  10. Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Tsuta K, Kushima R, Tsuda H, Ojima H, Fujimoto H, Watanabe SI, Katai H, Kinoshita T, Shibata T, Kohno T, Kanai Y. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. *Carcinogenesis* 38: 241–251, 2017.
  11. Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, Motegi SI, Arai E, Daniwijaya EW, Hazama D, Washio K, Saito Y, Kotani T, Ohnishi H, Oldenborg PA, Garcia NV, Miyasaka M, Ishikawa O, Kanai Y, Komori T, Matozaki T. Anti-SIRP $\alpha$  antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2: e89140, 2017.
  12. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, Saito H. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci*, 2017.
  13. Shimoda M, Yoshida H, Mizuno S, Hirozane T, Horiuchi K, Yoshino Y, Hara H, Kanai Y, Inoue S, Ishijima M, Okada Y. Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism. *Am J Pathol*, 2017.
  14. Shirasawa H, Matsumura N, Shimoda M, Oki S, Yoda M, Tohmonda T, Kanai Y, Matsumoto M, Nakamura M, Horiuchi K. Inhibition of PDGFR signaling prevents muscular fatty infiltration after rotator cuff tear in mice. *Sci Rep*, 2017.
  15. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, Foster E, McMurry J, Aymé S, Baynam G, Bello SM, Boerkoel CF, Boycott KM, Brudno M, Buske OJ, Chinnery PF, Cipriani V, Connell LE, Dawkins HJ, DeMare LE, Devereau AD, de Vries BB, Firth HV, Freson K, Greene D, Hamosh A, Helbig I, Hum C, Jähn JA, James R, Krause R, F Laulederkind SJ, Lochmüller H, Lyon GJ, Ogishima S, Olry A, Ouwehand WH, Pontikos N, Rath A, Schaefer F, Scott RH, Segal M, Sergouniotis PI, Sever R, Smith CL, Straub V, Thompson R, Turner C, Turro E, Veltman MW, Vulliamy T, Yu J, von Ziegenweid J, Zankl A, Züchner S, Zemojtel T, Jacobsen JO, Groza T, Smedley D, Mungall CJ, Haendel M, Robinson PN. The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45(D1), D865-D876.

1. 口頭, 片山俊明, 文部科学省 科学研究費 新学術領域研究「先進ゲノム支援」国際シンポジウム 2017/1/11, 国内
2. 国内発表現型情報の統合と利活用向上を目指す J-Phenome プロジェクト, 口頭, 柁屋啓志, 第 10 回 NBRP データベース研究会, 2017/03/09, 国内
3. RDF based integration of biological phenotype data produced in Japan, 口頭, Masuya H., International Symposium on Designing Semantics, 2017/03/15, 国内
4. 堤 真紀子、横井 摂理、宮 冬樹、宮田 昌史、加藤 光広、岡本 伸彦、角田 達彦、山崎 麻美、金村 米博、小崎 健次郎、齋藤 伸治、倉橋 浩樹. 小頭症患者で同定された PLK4 遺伝子の新規ミスセンス変異が中心小体複製に与える影響. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2016 年 12 月, 口頭発表
5. 齋藤伸治, 堀いくみ, 宮冬樹, 家田大輔, 根岸豊, 岡本伸彦, 服部文子, 加藤光広, 角田達彦, 山崎 麻美, 金村米博, 小崎健次郎, 倉橋浩樹. ASXL3 遺伝子変異が同定された Bainbridge-Ropers 症候群の 2 例. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2016 年 12 月, 口頭発表
6. Integrated Database and Knowledge Base for Genomic Prospective Cohort Study: Lessons Learned from the Tohoku Medical Megabank Project, 口頭, Ogishima S., 2017/1/3, Pacific Symposium on Biocomputing 2017, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願