

## ホモ接合ハプロタイプ法の改良と、それによる疾患遺伝子解析

●萩原 弘一

埼玉医科大学呼吸器内科

### <研究の目的と進め方>

ホモ接合ハプロタイプ法は、我々が開発した新たな疾患遺伝子解析法である。本研究では、ホモ接合ハプロタイプ法のアルゴリズムを改良し、さまざまな疾患遺伝子同定研究に耐えるものとするとともに、実際の SNP タイピングデータを使用して、疾患遺伝子解析を行うことを目的とする。

まず、ホモ接合ハプロタイプを誰でも容易に施行可能なものとするために、MacOS X のユーザーインターフェースを装着する。これは、現在完成している家系解析版のアルゴリズムに対して施行する。

次に、ホモ接合ハプロタイプ法を拡張し、全ゲノム関連解析を可能なものへと改良する。この段階では、200 名 of 全ゲノム SNP データを使用したシミュレーションにより、アルゴリズムの performance を検討することにする。プログラム自体は汎用性を考慮し、UNIX 上の C にて記載することにする。

### <2008 年度の研究の当初計画>

2008 年は、以下の研究計画を立てた。

1. ホモ接合ハプロタイプ家系解析版に Mac OS X 上で動くユーザーインターフェースを装着し、容易に使用可能なものとする。
2. ホモ接合ハプロタイプ全ゲノム関連解析版アルゴリズムを確立し、数千年前の most recent common ancestor から生じた founder gene effect を検出可能なものへ改良する。

### <2008 年度の成果>

2008 年の当初計画のそれぞれに関して成果を述べる。

1. ホモ接合ハプロタイプ家系解析版に Mac OS X 上で動くユーザーインターフェースを装着し、容易に使用可能なものとする。

本計画に関しては、Cocoa base のプログラム環境にて動作するプログラムを作成した。ユーザーインターフェース上のバグがいくつか残っているものの、解析アルゴリズムは順調に作動しており、本計画は達成されたと考えている。

2. ホモ接合ハプロタイプ全ゲノム関連解析版アルゴリズムを確立し、数千年前の most recent common ancestor から生じた founder gene effect を検出可能なものへ改良する。

RCHH cutoff を各染色体領域で可変とするアルゴリズムを使用するように改良した。その結果、染色体上でホモ接合ハプロタイプの多様性の大きい部位 (RCHH cutoff が 0.5 cM 以下) の部分では、5000 年を超える most recent common ancestor からの founder gene を検出できるようになった。

また、ホモ接合ハプロタイプを共有する被験者集団の割合を

0.05, 0.40 の 2 種類とすることにより、most recent common ancestor の存在する解析標的年代を 1000 年以下、1000 年以上の 2 通りに分け、founder gene を共有している解析対象者の解析集団での割合が 0.4 であっても解析できるようになった。

現在シミュレーションの最終段階 (解析対象者数の影響) を行っている。終了次第論文を提出する予定である。

### <国内外での成果の位置づけ>

ホモ接合ハプロタイプ法を用いると、SNP ハプロタイプのサブセットが一意決定できる。ハプロタイプの相は完全に決定しており、曖昧さはない。これを利用して、効率的な non-parametric 疾患遺伝子解析が可能となった。連鎖解析で行なえることはほぼ全て、より正確、迅速に行なえると考えられる。

現在、多くの多因子疾患の疾患遺伝子の検索に、全ゲノム関連解析が頻用される。しかしながら、それぞれの SNP を個々に扱うアルゴリズムが基本であるため、tagSNP の選択の方法に大きく効率が左右される。

例えば検索対象となる人種により適切な tagSNP は異なるため、汎用 SNP array に使用されている SNP は必ずしも最適の結果を与えない。SNP の major allele 頻度が 1 に近く、疾患遺伝子が major allele と関連している場合は、有意差を得るために多数を解析する必要が生じる。SNP allele 頻度により有意水準が左右されるため、有意設定水準が難しい、などである。

ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析は、多数の SNP から取得されるハプロタイプを基本情報としているため、個々の SNP の相違に左右されることが少ない。また、ホモ接合ハプロタイプを決定する過程で、SNP のミスタイピングの多くが自動的に除去されるため、誤りの少ない解析が可能である。

ホモ接合ハプロタイプ法による全ゲノム関連解析は、SNP6.0 を用いた場合 (全ゲノムで 100 万 SNP 使用) 約 150 世代前の共通先祖由来の疾患遺伝子の同定が可能である。本法は独自の手法であり、他に同様の研究はない。

本手法は現在シミュレーションにてその有用性、解析能力を検討しているが、間もなく終了する予定である。プログラムは無償公開とする予定であり、その際は国内外で広く使用されるようになると思われる。

### <達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

本研究は現在順調に施行されている。その有用性、解析能力を検討するシミュレーションは間もなく終了する予定であり、本アルゴリズムは、当初想定された以上の能力があることが明らかとなりつつある。

そのような理由により、本研究には現在予想外の困難、その理由などはない。

#### <今後の課題>

計画が順調に施行していることより、早期にシミュレーションを終了し、論文提出することが今後の課題である。

#### <成果公表リスト>

##### 【特許】

産業財産権（PCT出願）：PCT/JP2007/062368

萩原弘一 ホモ接合ハプロタイプ法 JST指定国移行支援が決定

産業財産権（国内特許出願）：特願2006-214300

萩原弘一 ホモ接合ハプロタイプ法