

留学開始 1 年間の研究成果・経過
ゲノミクスデータ解析手法開発による免疫疾患病態解明

ハーバード大学ブリガムアンドウィメンズ病院
坂上 沙央里

2020 年度アステラス病態代謝研究会海外留学補助に採択いただき、心より感謝申し上げます。コロナウィルスの世界的流行に伴いビザの発給停止など予想外のことがありましたが、留学先研究室の強力なサポートにより、2020 年 9 月 21 日より着任し、研究生生活を開始することができました。以下にこの 1 年間の主な研究成果と経過をご報告します。

1. ハーバード大学研究者との共同研究成果の投稿・出版

- ・ 日本から継続し実施してきたハーバード大学 Prof. Mark J. Daly、スタンフォード大学 Dr. Manuel Rivas との共同研究である、日本・イギリス・フィンランドのバイオバンクデータを網羅的に解析したゲノムワイド関連解析研究を 2020 年 10 月に投稿、査読・リバイスを経て 2021 年 10 月に Nature Genetics 誌に出版されました。

Sakaue S#, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021 Oct;53(10):1415-1424.

- ・ 現在の研究室の主任研究者である Prof. Soumya Raychaudhuri と実施した関節リウマチのゲノムワイド関連解析研究の論文がまとまり、journal に投稿、プレプリントとして公開しました。

Ishigaki K*, **Sakaue S***, Terao C*, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *medRxiv.* doi.org/10.1101/2021.12.01.21267132

- ・ 査読対応中だった現在の研究室の主任研究者である Prof. Soumya Raychaudhuri の HLA の人種集団横断的解析リファレンスパネルの論文のリバイスを留学開始後に手伝い、Nature Genetics 誌に出版されました。

Luo Y, Kanai M, Choi W, Li X, **Sakaue S**, et al. A high-resolution HLA reference panel capturing global population diversity enables multi-ancestry fine-mapping in HIV host response. *Nat Genet.* 2021 Oct;53(10):1504-1516.

2. 新たに始めた研究プロジェクトの進捗

- ・ 米国の Accelerated Medical Partnership (AMP) のリウマチ研究部門に加わり、リウマチ患者の関節組織から取得した大規模シングルセル CITE-seq データ (RNA 発現とタンパク質発現の同時測定データ) の解析に関わりました。また、このデータとゲノムデータを基にした解析を主導し、AMP 主催のミーティングで発表を行いました。

- Prof. Soumya Raychaudhuri と Prof. Alkes L. Price と共に、ゲノム上の 98%を占めゲノムワイド関連解析研究で同定された原因変異の首座であるノンコーディング変異の細胞組織特異的な機能的解釈(functional annotation)を実施するための数理解析手法の開発を行っています。具体的には最近開発された single- cell multimodal data や epigenetics data を利用することでノンコーディング変異のターゲット遺伝子をより効率的に同定する解析手法を提案しようとしています。
- 上記にすでに出版された Luo et al. *Nature Genetics* 2021 論文に関連し、人種集団横断的 HLA リファレンスパネルによる HLA アレルの推測手法の予測効率のさらなる改善を行い成功したため、近日中に新しいリファレンスパネルとして公開する予定です。また、この新規リファレンスパネルを基に関節リウマチにおける HLA アレルファインマッピングを実施し機能的な解釈を行う予定です。

3. 日本での研究成果を継続して出版

日本から継続して査読対応をしていた論文のいくつかが出版されました。以下に主なものを挙げます。

- **Sakaue S**, Hosomichi K, Hirata J et al. Decoding the diversity of killer immunoglobulin-like receptors by deep target sequencing and a high-resolution imputation method. Accepted in *Cell Genomics*.
- Sonehara K*, **Sakaue S***, Maeda Y, et al. Genetic architecture of microRNA expression and its link to complex diseases in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2021 Dec 17:ddab361.
- **Sakaue S**, Yamaguchi E, Inoue Y, et al. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun.* 2021 Feb 15;12(1):1032.

アステラス病態代謝研究会からの温かいご支援により、生活上の不安なく研究・研鑽に励むことができいております。重ね重ね深くお礼を申し上げてご報告とさせていただきます。