

船井情報科学振興財団 留学報告書

Stanford University
School of Medicine
[Biomedical Informatics Ph.D. program](#)
[谷川洋介](#)

2019年11月17日



写真1 Santa Cruz 近郊の海岸で遊んでいる様子

PhD 生活4年目に突入しました

9月から大学院留学生活の4年目がはじまりました。まわりの皆様の様々なサポートに恵まれ、研究留学生活は概ね順調とあって良いと思います。博士論文を読んで審査して下さる先生方も無事に決まりました。夢のような恵まれた研究環境にいられる残された時間を大切に面白い・ワクワクするような研究を引き続き進めていきたいと思っています。



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。
ただし、写真や図表はこの限りではありません。

研究活動の様子 (1) 遺伝学の「色塗り」 -- DeGAs 法の論文が出版されました

大学院に来て最初となる、第一著者の論文が出版されました(1)。以前、[2018年12月の留学報告書](#)にて論文の投稿を報告させていただきましたが、これが無事に出版となったものです。論文では、いわゆる complex traits とよばれる遺伝基盤が複雑な病気（や病気ではない身長や体重などの形質）の遺伝的相関の様子を、わかりやすく整理する新手法（DeGAs - **D**ecomposition of **G**enetic **A**ssociations）を提案し、それを英国バイオバンクというデータに用いた応用例を示しています。

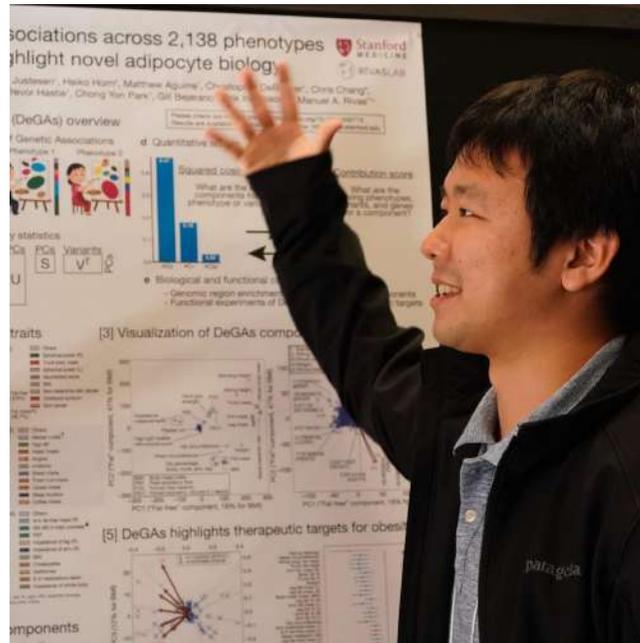


写真2 DeGAs 法をポスター発表している様子

とくに、肥満のモデルとして BMI (body mass index) という形質に着目した解析では、DeGAs 法を用いて特定された *GPR151* という遺伝子の働きを脂肪細胞で抑えたところ、細胞中の脂質の量が半分になるという結果を得ました(写真3)。

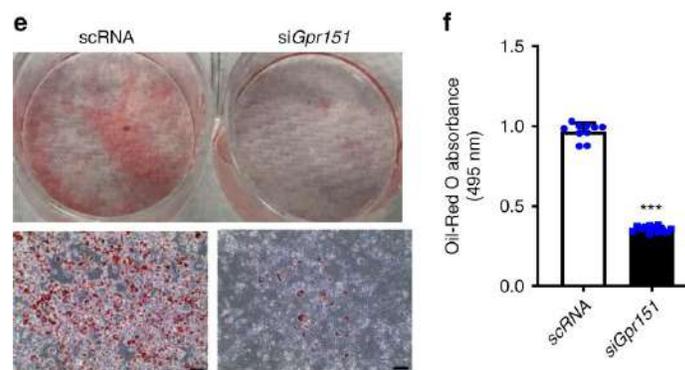


写真3 DeGAs 法で特定された *GPR151* 遺伝子の脂肪細胞における機能検証の様子
この遺伝子の働きをおさえると(siGpr151), そうでないもの(scRNA)と比べて、脂質（左の写真では赤く染められている）の量が約半分ほどになっている。(Y. Tanigawa*, J. Li* et al. 2019)



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。

この結果をもって、ただちに肥満やその進行を抑える薬ができるようになった、などと気軽に言えるほど、生命科学は単純なものではありませんが、今後の研究の発展に期待したいです。

この研究を無事に出版まで持っていくことができたことで、私もようやく、巨人の肩の上に立って研究を行う科学者コミュニティの一員になれたように感じられ、とても思い出深い一報になりました。

研究活動の様子 (2) WhichTF -- 実験生物学のための仮設生成ツール

生命の個体内にある（ほぼ）全ての細胞は、同じ遺伝子を持っています。しかし、筋肉や血液、神経などの細胞は、その形態や機能は大きく異なります。なぜでしょうか？

これは、それぞれの細胞の中で、異なる遺伝子が働くように、調節が行われているためです。たとえば、筋肉の筋細胞では、筋肉にあるようなタンパク質をつくる遺伝子や、その指令を出す遺伝子たちが「ON」になっています。

このような調節を行う生体内の分子の一つとして、「転写因子」(Transcription Factors) というタンパク質が知られています。それぞれの細胞を特徴づける転写因子がわかれば、それをターゲットとしたような詳しい解析や実験を行うことができます。ヒトでは、約1,500-2,000種類もの転写因子があることや、細胞の種類には多くのバリエーションがあることなどから、それぞれの細胞内でどの転写因子が重要な役割をになっているのか、網羅的に調べることは困難とされていました。

この謎に挑むため、我々は WhichTF という新しい手法を開発し、その論文の草稿を公開しました(2)。先にあげた問題は、ヒント無しで解くには難しいこともあり、(a) 特定の細胞を用いて実験を行うことにより得られるが、どの転写因子が寄与しているかわからない情報と (b) 細胞の種類についての情報は全くないが、個別の転写因子の DNA 上での機能に関連する情報、という2つを組み合わせるアプローチをとっています。

これは、私の副指導教員の Bejerano 先生たちとの研究で、草稿を公開できた最初のプロジェクトになります。良い査読結果が帰ってくることを願っています。

研究活動の様子 (3) 共著による研究活動の様子

これらに加え、まわりの学生やポスドクとの共同研究にも進展がありましたので、短く報告します。素晴らしい同僚と研究ができていることに感謝しています。

i) Global Biobank Engine の論文が出版されました

私の主指導教員の Rivas 先生とその研究室で、開発している Global Biobank Engine (<https://gbe.stanford.edu>, 写真4) に関する論文が出版となり、その後もアップデートを重ねています(3)。これは、英国バイオバンクなどを遺伝解析をした結果を公開し、広く活用してもらうためのプラットフォームで、先の DeGAs 法など我々が作った手法も、簡単に試せるようになっていきます。2018年12月の留学報告書にて論文の受理を報告させていただきましたが、それがついに出版となり、そして世界中の研究者に使っていただいているようで、とてもうれしいです。



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。

写真4 現在のGlobal Biobank Engine (<https://gbe.stanford.edu>)の様子最近、Biobank Japan の解析結果も追加され、“Global” なポータルに発展しつつあります。

iii) DeGAs 法をもとにした、個人の疾患リスクの色塗り

先のDeGAs 法で調べたような病気については、各個人の遺伝子の情報を調べることで、疾患の遺伝的なリスクが平均よりも高いのか・低いのか調べることができます。では遺伝的なリスクが高いとされる人たちは、皆同じような遺伝子変異を持っているのでしょうか？

この疑問にアプローチするために、DeGAs 法を応用し、各個人ごとに違う（かもしれない）疾患の遺伝的リスクのパターンを調べる、DeGAs polygenic risk score (dPRS) という手法を開発し、[論文の草稿を公開](#)しています(4)。

ii) Digital phenotyping

疾患の遺伝基盤を研究するときは、解析に用いる各個人について、病気に罹患しているかそうでないかを知る必要があります。これは、ごくあたりまえのことを言っているに過ぎないのですが、データに抜けや漏れがある実社会のデータセットを解析するときには、問題となりえます。我々のグループでは、複数のデータを組み合わせることにより、この問題を和らげることができるのではないかと考え、異なる情報源から得られたデータを用いた解析結果の整合性や、それらを組み合わせることによるベネフィットを調べました。結果、病院からの記録といった比較的扱いやすいデータに加え、質問票や家族歴などのデータも合わせて解析することが、遺伝学を考える際に有用であることがわかり、[論文の草稿も公開しています](#)(5)。

iv) テストステロン（男性ホルモン）の遺伝基盤の男女の違い

前回の[2019年6月の留学報告書](#)にて、血液や尿に含まれるバイオマーカーの遺伝学に関して、[論文の草稿を公開](#)中であることを報告しました(6)。これのフォローアップの研究を進め



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。

ただし、写真や図表はこの限りではありません。

るなかで、テストステロン（いわゆる男性ホルモン）の遺伝的な基盤が、男女で大きく異なることがわかり、これに関する[論文の草稿を公開しました](#)(7)。疾患や、バイオマーカー、またその他の形質について、男女間の性差がある（たとえば平均身長は男女で異なる）のは珍しいことではありませんが、その背景となる遺伝的な要因まで大きく異なるというケースは稀だと思います。



写真5 ヨセミテ国立公園に観光に行きました

生活の様子

留学4年目ということで、日々に生活には大きな変化はありません。大学近辺にて、充実した生活を送っています。先日、日本から友人が遊びに来た際に、ヨセミテに行きました(写真5)。週末だけの滞在となりましたが、また訪れてもう少し長く滞在したいと思いました。また、学会等の参加にあわせて、日本、フィンランド、ヒューストンなどを訪れる機会を得ました。いろいろな土地を訪ねて、さまざまな人と話す機会があることは、普段あまり考えないことにも思いを巡らせる良い機会になり楽しいです。

最後になりましたが、常日頃から支援を頂いている[船井情報科学振興財団](#)に感謝して、この報告書の結びとさせていただきます。素晴らしい環境に恵まれていることに感謝し、在学中の残された時間内にできる限りの研究成果をあげられるよう引き続き頑張ります。



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](#)で提供されています。ただし、写真や図表はこの限りではありません。

参考文献

1. **Y. Tanigawa***, J. Li*, J. M. Justesen, H. Horn, M. Aguirre, C. DeBoever, C. Chang, B. Narasimhan, K. Lage, T. Hastie, C. Y. Park, G. Bejerano, E. Ingelsson, M. A. Rivas, Components of genetic associations across 2,138 phenotypes in the UK Biobank highlight adipocyte biology. *Nat. Commun.* **10**, 4064 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11953-9>
2. **Y. Tanigawa***, E. S. Dyer*, G. Bejerano, WhichTF is dominant in your open chromatin data? *bioRxiv* (2019). <https://doi.org/10.1101/730200>
3. G. McInnes, **Y. Tanigawa**, C. DeBoever, A. Lavertu, J. E. Olivieri, M. Aguirre, M. A. Rivas, Global Biobank Engine: enabling genotype-phenotype browsing for biobank summary statistics. *Bioinformatics* (2018). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty999>
4. M. Aguirre, **Y. Tanigawa**, G. Venkataraman, R. Tibshirani, T. Hastie, M. A. Rivas, Polygenic risk modeling with latent trait-related genetic components. *bioRxiv* (2019). <https://doi.org/10.1101/808675>
5. C. DeBoever, **Y. Tanigawa**, M. Aguirre, G. McInnes, A. Lavertu, M. A. Rivas, Assessing digital phenotyping to enhance genetic studies of human diseases. *bioRxiv* (2019). <https://doi.org/10.1101/738856>
6. N. Sinnott-Armstrong*, **Y. Tanigawa***, D. Amar, N. J. Mars, M. Aguirre, G. R. Venkataraman, M. Wainberg, H. M. Ollila, J. P. Pirruccello, J. Qian, A. Shcherbina, FinnGen, F. Rodriguez, T. L. Assimes, V. Agarwala, R. Tibshirani, T. Hastie, S. Ripatti, J. K. Pritchard, M. J. Daly, M. A. Rivas, Genetics of 38 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *bioRxiv* (2019). <https://doi.org/10.1101/660506>
7. E. Flynn, **Y. Tanigawa**, F. Rodriguez, R. B. Altman, N. Sinnott-Armstrong, M. A. Rivas, Sex-specific genetic effects across biomarkers. *bioRxiv* (2019). <https://doi.org/10.1101/837021>



© Yosuke Tanigawa 2019

この作品は、[クリエイティブ・コモンズの表示 - 非営利 - 継承 4.0 国際ライセンス](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)で提供されています。ただし、写真や図表はこの限りではありません。