

**プロジェクト名：統計・情報技術を駆使した
ゲノム多型と表現型多様性の関連解析システムの開発**

1. プロジェクトディレクター

城石俊彦

2. サブテーマの構成

サブテーマ1：[表現型数値計測システムの開発と実験データの収集](#)

研究代表者：城石俊彦（国立遺伝学研究所）

共同研究者：

[国立遺伝学研究所] 倉田のり、伊藤幸博、小出 剛、岡 彩子、田村 勝、
春島嘉章、高田豊行、前野哲輝、永口 貢、堀内陽子、
梅森十三

[国立情報学研究所] 佐藤真一、北本朝展、藤山秋佐夫

[統計数理研究所] 樋口知之、江口真透、種村正美、田村義保、土谷 隆、
福水健次、池田思朗、栗木 哲、藤澤洋徳、川崎能典、
川喜田雅則

[新潟大学医学部] 木南 凌

[東京都精神医学総合研究所] 池田和隆

サブテーマ2：[生物多様性データ統計解析システムの開発](#)

研究代表者：栗木 哲（統計数理研究所）

共同研究者：

[統計数理研究所] 池田思朗、江口真透、川喜田雅則、川崎能典、種村正美、
田村義保、土谷 隆、樋口知之、藤澤洋徳、福水健次

[国立遺伝学研究所] 倉田のり、伊藤幸博、小出 剛、岡 彩子、城石俊彦、田村 勝、
春嶋嘉章、高田豊行、前野哲輝

3. H18年度の研究の進捗と成果

プロジェクト全体の課題である「ゲノム多型と表現型多様性の関連づけによるゲノム機能と遺伝子間相互作用の解明」のために、(1)表現型数値計測システムの開発と実験データの収集、(2)ゲノム多型と表現型多様性を関連づけるための統計データ解析システムの開発の二つのサブテーマに分けて融合研究を推進した。主な進捗を以下に列記する。

- a. 外部形態や生体内の表現型多様性の計測システムとして、CT画像からの脂肪組織領域自動抽出のためのデータを収集した。また、マウス下顎骨の画像データをもとに統計解析に用いるための二値化画像を作成し、形態解析用のフーリエ記述子に関するソフトウェアをホームページに公開した。
- b. マウス自発活動量データと社会行動パターンのトラッキングデータを収集し、統計数理モデルを当てはめて、系統による活動日周期の違いと社会性の特徴付けについて解析を行った。人間の観察により数値化したマウス社会性の度合いをデータにより説明した。
- c. マウス肥満形質とイネの穂形質と分けつ能について多数の系統のデータを収集した。
- d. イネとマウス用の Affymetrics 社製の GeneChip 上のプローブについて、各生物種について

遺伝的距離の大きなイネとマウスの系統間での SNP 情報を整備した。

e. イネ致死遺伝子座相互作用を検出する独立性カイ 2 乗統計量の最大を探索する際の多重性調整のため、格子点上のカイ 2 乗確率場の最大値分布の近似公式を与えた。致死遺伝子相互作用の遺伝的モデルをたて、統計量との対応関係、検出に必要な集団サイズを明らかにした。また、マウス X 染色体コンソミック系統雄の繁殖力低下の原因が X、1 番、1 1 番染色体の複数の遺伝子間不適合であることを明らかにした。(B6 x MSM)F2 マウス交配世代について肥満形質の QTL 解析を実施し複数の QTL を検出した。

4. H18 年度の研究レビュー

〔開催日時・場所〕

日時：11月30日 13時00分～17時00分

場所：国立遺伝学研究所研修室セミナー室

〔レビュー委員〕

池上 博司 近畿大学医学部・内分泌・代謝・糖尿病内科、教授

米川 博通 (財) 東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所、副所長

奥野 員敏 筑波大学大学院生命環境科学研究科 生物圏資源科学専攻、教授

松本 隆 農業生物資源研究所ゲノム研究グループ・植物ゲノム研究チーム、チーム長

〔レビュー結果〕

遺伝学、統計学、情報学分野について一流の研究機関が有機的に連携してこのようなプロジェクトを組織したことは、これまでにわが国ではほとんど例が無く独創的である。この点は高く評価できる。特に、表現型の数値計測化とゲノム多型の統合化という点は、ゲノム解読の次のステップとして、まさに時宜を得た野心的な試みである。一般的に研究機関の融合が具体的な形になりはじめており評価できる。ただし、テーマによっては、進捗の状況はいくぶん違うようであり、今後もさらに連携と融合を深めて研究を進展して欲しい。また、このようなプロジェクト研究では、最終的なゴール目標を明確にしておくことも必要ではある。例えば、表現型を決めている責任遺伝子の同定だけが目標なのか、あるいは別の目標があるかどうかを明確にしておいてはどうかと思う。現状ではマウスとイネが中心であるが、それ以外の生物種も含めてはどうか。一方、国立遺伝学研究所の長年の努力で育成してきた野生生物由来系統に焦点が絞られている点はむしろ評価できる。全国の大学や情報・システム研究機構に属さない他の研究機関との連携はこれからの課題である。次回には、統計学の専門家を評価委員に加えて欲しい。

5. H18 年度の研究成果

(1) 知見・成果物・知的財産権等

a. 形態の統計解析用の p 型フリーエ記述子の計算のためのツールをアップロードした。

(URL: <http://www.k4.dion.ne.jp/%7Ejudgepic/>)

(2) 成果発表等

<学術論文>

1. Oka A, Aoto T, Totsuka Y, Takahashi R, Ueda, Mita A, Sakurai-Yamatani N, Yamamoto H, Kuriki S, Takagi N, Moriwaki K and Shiroishi T. Disruption of genetic interaction between two autosomal regions and the X chromosome causes reproductive isolation between mouse strains derived from different subspecies.

- Genetics 175, 185-197, 2007.
2. Morita Y, Hirokawa S, Kikkawa Y, Nomura T, Yonekawa H, Shiroishi T, Takahashi S, Kominami R. Fine mapping of Ahl3 affecting both age-related and noise-induced hearing loss. *Biochem Biophys Res Commun.* 355(1), 117-121, 2007.
 3. Takahashi A, Kato K, Makino J, Shiroishi T, and Koide T: Multivariate Analysis of Temporal Descriptions of Open-field Behavior in Wild-derived Mouse Strains. *Behavioral Genetics*, 10,1-12, 2006.
 4. Blizard D. A, Takahashi A, Galsworthy M, Martin B, Koide T: Test standardization in behavioral neuroscience: a response to Stanford. *Journal of Psychopharmacology*, 21(2):136-9, 2007.
 5. Ammiraju, J. S. S., Luo, M., Goicoechea, J. L., Wang, W., Kudrna, D., Muller C., Talag, J., Kim, H., Sisneros, N. B., Blackmon, B., Fang, E., Tomkins, J. B., Brar, D., MacKilp, D., McCouch, S., Kurata, N., Lambert, G., Galbraith, D. W., Arumuganathan, K., Rao, K., Walling, J. G., Gill, N., Yu, Y., SanMiguel, P., Soderlund, C., Jackson S., Wing, R. A. The *Oryza* bacterial artificial chromosome library resource: Construction and analysis of 12 deep-coverage large-insert BAC libraries that represent the 10 genomes types of the genus *Oryza*. *Genome Research* 16:140-147, 2006.
 6. Nonomura, K-I., Nakano, M., Eiguchi, M., Suzuki, T. and Kurata, N. PAIR2, a protein binding to chromosome axes, is essential for homologous chromosome synapsis in rice meiosis I. *J Cell Sci.*:119:217-225, 2006.
 7. Kurata, N. and Yamazaki, Y. Oryzabase: an integrated biological and genome information database for rice. *Plant Physiol.* 140: 12-17, 2006.
 8. Kawakatsu, T., Itoh, J-I., Miyoshi, K., Kurata, N., Alvarez, N., Veit, B. and Nagato, Y. PLASTOCHRON2 regulates leaf initiation and maturation in rice. *Plant Cell* 18: 612-625, 2006.
 9. Ito, Y. and Kurata, N. Identification and characterization of cytokinin-signalling gene families in rice. *Gene* 382: 57-65, 2006.
 10. Miyabayashi, T., Nonomura, K., Morishima, H. and Kurata N. Genome size of twenty wild *Oryza* Species determined by flow cytometric and chromosome analyses. *Breeding Science* 57: 73-78, 2007.
 11. 江口真透, ゲノムデータ解析のための統計的方法を目指して, 特集:予測と発見, 統計数理54, 375-403, 2006.
 12. Fushiki, T., Fujisawa, H. and Eguchi, S., Identification of biomarkers from mass spectrometry data using a "common" peak approach, *BMC Bioinformatics* (2006) 7, 358.
 13. Takenouchi, T., Ushijima, M. and Eguchi, S., GroupAdaBoost: accurate prediction and selection of important genes, *IPSJ Transactions on Bioinformatics* (2007) 3, 1-8.

<会議録>

1. Kawasaki, Y., Koide, T., Nishi, A., and Umemori, J., Bayesian analysis of locomotor activities of wild mice strains, Valencia/ISBA 8th World Meeting

on Bayesian Statistics, Universita de Valencia, Spain, 2006, p.145.

<解説・総説>

1. 倉田のり、春島嘉章 「イネゲノムと生殖隔離」細胞工学別冊 植物細胞工学シリーズ 23「植物の進化」pp.97-101 清水健太郎、長谷部光泰監修、秀潤社、東京 (2007)
2. 倉田のり「生殖期染色体標本作製法：パキテン期染色体(ギムザ染色)」クロモソーム・植物染色体研究の方法 pp.32-33 福井希一・向井康比己・谷口研至 監修、養賢堂・東京 (2006)
3. 倉田のり まるごと生き物大集合ーバイオリソースプロジェクトーイネ 遺伝 60 pp.36-37 エヌ・ティー・エス、東京 (2006)

<研究ノート>

1. Mizuta, Y., Harushima, Y. and Kurata, N. Mapping of a pair of reproductive barriers observed in the cross of Nipponbare and Kasalath. Rice Genet, Newslet. 23: 33-35, 2006

<招待講演>

1. 城石俊彦「マウスモデルによるゲノム機能解析」ゲノム創薬フォーラム第15回談話会、日本薬学会長井記念館、東京、2006年5月16日
2. Toshihiko Shiroishi: Reproductive isolation in mouse inter-subspecific cross is caused by hybrid breakdown. 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June 19, 2006.
3. 岡 彩子「マウス生殖隔離に関する遺伝解析」第8回日本進化学会シンポジウム、国立オリンピック記念青少年総合センター、東京、2006年8月30日
4. 小出 剛「精神疾患に関連する行動の遺伝学：コンソミックマウスの解析」第14回日本精神・行動遺伝医学会シンポジウム「精神疾患の遺伝解析：マウスからヒトへ、ヒトからマウスへ」筑波、2006年11月18日
5. Toshihiko Shiroishi: Genome anatomy of C57BL/6J and exploration of SNPs for energy metabolism. EUMODIC First Annual Meeting, Serhs Campus, Brccelona, Feb. 23, 2007.
6. 城石俊彦「マウスモデルによるゲノム機能解析」第52回日本病理学会シンポジウム、和歌山、2006年11月23日
7. 城石俊彦「マウス亜種間ゲノム多型と表現型多様性の統合によるゲノム機能解析」日本分子生物学会シンポジウム、名古屋、2006年12月7日
Kurata, N., Suzuki, T., Kumamaru, T., Nagato, Y., and Satoh, H. Systematic survey of mutants for all rice genes. International Symposium on Rice Functional Genomics 2006, Daegu, Korea. 2006. April. 20-21.
18. 春島嘉章 「イネ生殖的隔離の遺伝解析」日本進化学会 2006年大会、2006年8月30日
19. 倉田のり、イネ多様性研究と育種機能解析を支えるイネリソース 日本育種学会第110回講演会シンポジウム、愛媛大学、松山、2006年9月22日。
20. 春島嘉章、水多陽子、栗木哲、藤澤洋徳、倉田のり 「イネ生殖的隔離の遺伝解析」日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006年12月6日

21. Harushima, Y., Kuriki, S., Mizuta, Y., Kurata, N. Detection of pairs of interactive reproductive barriers within gametophyte or zygote, The Fifth Okazaki biology conference:"Speciation and Adaptation" March 13th, 2007.
22. Eguchi, S., Statistical pattern recognition and genome data analysis, Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Dec. 16, 2006.
23. Eguchi, S., Statistical learning theory and bioinformatics, The 4th International Symposium on Ubiquitous Knowledge Network Environment 2007, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2007年3月7日.

<一般講演>

1. 梅森十三、湯浅茂樹、小出剛 「遺伝的不適合により生じる神経発達異常」日本分子生物学会 2006 フォーラム 2006年12月6-8日 名古屋
2. 小出剛、飯野雄一：「行動を司る遺伝的基盤の解明に向けて」 オーガナイザー、第29回日本神経科学大会 2006年7月19-21日 京都
3. 高橋阿貴、西明紀、城石俊彦、小出剛「行動多様性に関わる遺伝子の探索：B6-MSM コンソミック系統を用いて」第29回 日本神経科学大会シンポジウム「行動を司る遺伝的基盤の解明に向けて」2006年7月19-21日 京都
4. 高田豊行、三田晃彦、前野哲輝、岡彩子、田村勝、坂井隆浩、設楽浩志、吉川欣亮、森脇和郎、米川博通、城石俊彦：多因子表現型の遺伝解析系としてのマウス亜種間コンソミック系統の樹立と応用、日本遺伝学会、2006、9.25-27、つくば.
5. Takada, T., Mita, A., Maeno, A., Moriwaki, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T. Association analysis of obesity-related traits and liver gene expression profiles using inter-subspecific consomic strains. 20th International Mammalian Genome Conference, Charleston, USA. Nov. 12-15, 2006.
6. 高田豊行、三田晃彦、前野哲輝、森脇和郎、米川博通、城石俊彦：マウス亜種間コンソミック系統を基盤としたゲノム機能解析：エネルギー代謝関連表現型と遺伝子発現プロファイルデータの統合、日本分子生物学会 2006 フォーラム. 12.6-8, 名古屋.
7. 高田豊行：B6. MSM コンソミック系統を用いた代謝関連表現型解析. 国立遺伝学研究所研究集会「多因子疾患の遺伝解析：糖尿病・メタボリックシンドロームを中心に」2007, 3.16-17, 国立遺伝学研究所.
8. 春島嘉章、栗木哲、水多陽子、藤澤洋徳、倉田のり、配偶体内または接合体内の異なる遺伝子座間の相互作用による生殖的隔離障壁の検出、日本育種学会第110回講演会、愛媛大学、松山、2006年9月22-23日
9. 堀内陽子、春島嘉章、川喜田雅則、望月孝子、江口真透、倉田のり、Affymetrix Rice Genome arrayを用いたイネ遺伝子発現量検出における塩基配列差の補正と適用、日本育種学会第110回講演会、愛媛大学、松山、2006年9月22-23日.
10. 宮林登志江、野々村賢一、森島啓子、倉田のり、遺伝研が保有するイネ属野生イネ系統のゲノムサイズ評価、日本育種学会第110回講演会、愛媛大学、松山、2006年9月22-23日.
11. 佐野幸恵、金森裕之、並木信和、山崎由紀子、宮林登志江、倉田のり、野生イネ *Oryza*

- punctataおよび*Oryza officinalis*由来ESTの比較解析, 日本育種学会第110回講演会, 愛媛大学, 松山, 2006年9月22-23日.
12. 大坪久子, 土本卓, 程朝陽, 徐建紅, 田村浩一郎, 倉田のり, 大坪榮一, レトロエレメントを通してイネゲノムを見る, 第78回日本遺伝学会, 筑波大学, つくば, 2006年9月
 13. Kurata, N., Suzuki, T., Eiguchi, M., Kumamaru, T., Moriguchi, K., Nagato, Y., and Satoh, H. A simple TILLING and High Frequency Mutations Suitable for Approaching All Gene Function in Rice. 4th International Rice Functional Genomics Symposium. Montpellier, France, 2006, October 9-11.
 14. Ito, Y., and Kurata, N., KNOX LEAF EXPRESSION1 (KLE1), a rice gene required for KNOX gene suppression in leaf. 4th International Rice Functional Genomics Symposium. Montpellier, France, 2006, October 9-11.
 15. 山中慎介, 江花薫子, 倉田のり, 呉健忠, 松本隆, D. A. Vaughan, 大川安信, 奥野員敏, 福岡修一, 河瀬真琴, イネAゲノム近縁野生種の Diversity Research Set 作成に向けた多様性解析 II. 候補系統の選定, 日本育種学会第111回講演会, 茨城大学, 水戸, 2007年3月30日
 16. 江口 真透, アレイデータ解析からの統計学の新しい方向, 統計学関連学会, 2006年9月6日.
 17. Kawakita, M., Fujisawa, H., Eguchi, S., Ushijima, M., Ishikawa, Y., and Matsuura, M., A novel variable selection method in gene expression profiling for the classification of the distinct two histological types of high-grade neuroendocrine lung carcinomas, Pacific Symposium of Biocomputing 2007, Grand Wailea, Maui, Hawaii, Jan. 7, 2007.
 18. Kawasaki, Y., Koide, T., Nishi, A., and Umemori, J., Bayesian analysis of locomotor activities of wild mice strains, Valencia/ISBA 8th World Meeting on Bayesian Statistics, Grand Hotel Bali, Benidorm, Spain, June 3, 2006.
 19. 栗木哲, 直積型の相関構造を持つカイ2乗確率場の最大値の分布, 日本数学会2007年度年会統計数学分科会, 2007年3月29日, 埼玉大学, さいたま市(講演アブストラクト, 89-90).

<著書等>

1. 岡彩子, 城石俊彦 (執筆): 「マウス亜種間コンソミック系統から種分化の謎を探る」、遺伝 60 特集「まるごと生き物大集合—バイオリソースプロジェクト」pp.64-67、NTS 東京 (2006)
2. 城石俊彦 (執筆): 「体質関連遺伝子をマウスに探る」、大学と科学 (印刷中)
3. 小出 剛 (執筆): 「野生由来マウス系統の遺伝的多様性を利用した行動の遺伝学的解析」. 岡山実験動物研究会 23: 10-16, 2006.
4. 小出 剛 (執筆): 「野生由来マウスの行動遺伝学」 バイオニクス 11月号 24, 46-51, 2006