

令和4年3月15日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202080205

氏名 濱崎 甲賀

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

- 1 派遣先: 都市名 パリ (国名 フランス共和国)
- 2 研究課題名 (和文) : 遺伝的背景に依存する効果をもつ原因遺伝子の検出に効果的な新規GWAS手法の開発
- 3 派遣期間: 令和3年11月29日 ~ 令和4年3月1日 (93日間)
- 4 受入機関名・部局名: UMR MIA-Paris-Saclay, AgroParisTech, INRAE, Université Paris Saclay
- 5 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本計画では、トウモロコシ近交系を利用して、遺伝的背景特異的な原因変異の検出に有効な新規GWAS手法の開発を目的として研究を行った。トウモロコシ近交系はDentとFlintという2つの集団、およびそれらの間の交雑からなるAdmixedという、計3つの遺伝的背景からなり、これらの背景の間で効果が異なる変異を検出するのが本研究の主目的となる。なお先行研究として、受け入れ研究者のDr. Mary-Huardらがこの集団を用いて、背景特異的な変異の検出が可能なGWAS手法を提案している (Rio et al., PLoS Genet, 2020)。ここで、先行研究では事前に遺伝的背景について (どの個体がどの背景に属するか) の情報が既知であることを仮定している。しかし、こうした事前情報は必ずしも得られるとは限らないため、本研究では事前情報なしで背景特異的な変異の検出が可能な手法の開発を試みた。ここで、背景特異的な効果とは、遺伝的背景と変異の間の交互作用として捉えることができるため、従来のGWASモデルにこの交互作用項を加える形でモデルの拡張を行った。より具体的には従来のSNPベースのGWASモデル、および、ハプロタイプブロック (HB) ベースのモデル (Hamazaki and Iwata, PLoS Comp Biol, 2020; 報告者が以前開発したモデル) の2つについて、交互作用を組み込む拡張を行い、それぞれSNPxGB, HBxGBモデルと名付けた。遺伝的背景の事前情報に代わるものとして、SNPxGBモデルにおいては、ゲノム情報に基づくK-meansおよび主成分分析を用いてそれぞれ離散的、連続的な背景情報を推定し、これをモデルに組み込んだ。一方でHBxGBモデルにおいては、背景情報を個体間の類似度を示すゲノム関係行列に代表させ、HB内の局所的な関係性とゲノムワイドな関係性の間の交互作用をアダマール積によりモデルに組み込んだ。これらの提案モデルと先行研究のモデルをシミュレーション研究により比較するため、変異の場所と効果を設定することでゲノムから表現型を擬似生成した。変異の効果の種類として、背景間で共通する効果、背景特異的な効果 (Dent, Flint, Dent-Flint)、微働遺伝子との交互作用の5種類を仮定した。GWASの結果、まず全ての提案モデルが偽陽性を制御できていることが確認できた。また、再現率 (=真の変異のうち検出できたものの割合) によって検出力を比較したところ、背景特異的な効果については、提案モデルは先行研究と同等の検出力を示すことはできなかった。一方で、微働遺伝子との交互作用については、提案モデルのHBxGBモデルが最も高い検出力を示し、従来手法や先行研究と比較して効率的な検出が可能であることが示された。

6 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

上記の研究内容は、受け入れ研究機関でもある「UMR MIA-Paris-Saclay」のセミナーにて1時間程度発表した (<https://www6.inrae.fr/mia-paris/Seminaires/Seminaire-MIA-Paris>)。また時期は未定ではあるが、今後は国内の育種学会の講演会などにおいても、上記内容の発表を予定している。

一方で、上記内容は、特に目的としていた背景特異的な効果の検出において、先行研究と比較して大きな成果を上げることができていない。この理由の一つとして、今回のシミュレーションで仮定したモデルが、先行研究のモデルの仮定と極めて近いものであったことが挙げられる。しかし実際には、先行研究のようなモデルだけでなく、より複雑な事象についても考える必要があるケースがある。その一つが、ハプロタイプの存在である。ハプロタイプとは複数のアレルの組み合わせであり、今後の研究では変異の効果が、その変異が属するハプロタイプにも依存するようなケースを想定する。さらに、このようなハプロタイプベースの変異が背景特異的である場合を考えていくことで、先行研究のモデルと本研究で提案したHBxGBモデル(変異の存在をハプロタイプレベルで捉えることが可能)のどちらがこのような変異の検出に有効であるか評価していく予定である。また、今後の研究計画の方向性のもう一つとして、別の作物において提案モデルを適用していくことを考えている。本研究の目的は、背景特異的な変異の検出を行えるより汎用的なモデルを開発することであるが、他の作物種においても、トウモロコシのDentとFlintのように背景がはっきりと遺伝的に分かれているとは限らない。すなわち、集団構造がより連続的に変化するような作物種も存在する。そのような作物の集団の例として、USDAによって公開されているダイズのデータが存在する。そこで今後の研究計画では、このダイズデータを用いて同様のシミュレーション研究を行い、提案モデルの有用性について評価していく予定である。したがって、提案モデルを大きく変えるというよりも、提案モデルがより生きてくるような状況を想定し、シミュレーションの仮定を変えることで、提案モデルが有用であるような対象を探っていく予定である。こうした方向性に基づき提案モデルの有用性が示された場合には、同内容を論文として執筆し、海外の学術雑誌への投稿の準備を進めていく予定である。

7 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

報告者にとって、今回の留学が初めての海外留学であった。受け入れ研究者に連絡を取り、渡航の準備を進めるところから、実際に海外で生活をしながら、日本での指導教員の元を離れて研究を進めていくというのは、その準備や手続きも含めて非常に貴重な経験となった。

より具体的には、まず「統計学の専門家」が集まる研究機関に派遣された、ということが良い体験となった。もともと報告者も統計学・機械学習手法を農学に応用することを目的として研究を行っているが、あくまで農学側からの観点で、より実用面でモデルの開発などを行うことが多かった。一方で、派遣先の研究機関においては、生物学・農学のデータへの適用が多いものの、より統計学的な観点から手法開発を行っていた。例えば本研究でのモデル開発においても、単なる既存手法への当てはめに留まらず、その統計学的な妥当性などについて受け入れ研究者と頻りに議論を行いながら、モデル開発を進めることができた。また、毎週開催されていたセミナーでは、様々な最先端の統計学手法についての紹介が行われていた。多くがフランス語での発表であったため、そこまで内容を理解することはできなかったが、そのエッセンスを知ることができたように思う。また一番大きな収穫としては、彼ら「統計学の専門家」がどのような思考回路で物事を理解し捉えているのか、ということが理解でき、それを反映する形で自分の研究内容をセミナーにて紹介することができた。この経験は、今後こういった国内外の「統計学の専門家」と共同研究などを進めていく上で、大きな価値を持つと考えられる。

もう一点は、派遣先である「フランス」という国、およびそこに住む人々について少しだけ知ることができた、ということである。これは一見ネガティブな側面に聞こえるかもしれないが、先述の通り、セミナーのほとんどはフランス語で行われており、カフェ休憩の時間なども、皆がフランス語で話していた。これはある意味私たちが日本で留学生が見ている光景とほとんど同じものであり、普段我々の研究室の留学生が味わっているような体験をすることができた。そこで、自分が日本に戻った際には、より積極的に留学生と交流し、躊躇わず英語で交流していこうと思う。また具体的に説明をするのは難しいが、フランス人が大切にしているもの、文化や伝統、あるいは思考などが少し理解できたように思う。もちろん勘違いかもしれないし、全てのフランス人に当てはまるとは限らないが、今後フランス人の留学生などと会話する際には、その辺りを尊重しながら交流していきたい。このように、本プログラムに採用されることで、日本の研究室にいただけではなかなかできない貴重な体験ができたように思う。