

「生命情報学を活用した疾患リスク予測とゲノム診断技術の開発」

【研究概要・成果】

(1) がんゲノム解析によるがん診断およびリスク予測の技術開発

がん患者のゲノム配列を決定しその情報解析を行うことにより、新しいがんの診断法やリスク予測を行うための技術の開発に取り組んでいる。特に、子宮頸がんではヒトパピローマウイルス (HPV) のゲノムがヒトゲノムに挿入されるが、その挿入サイトのDNA塩基配列を特定し、これを標的とするリキッドバイオプシーを使った再発の検出技術の開発に取り組んでいる。これまでに、子宮頸がん組織のゲノムDNAと患者の血清cfDNAに対して、次世代シーケンサーを使ったゲノム配列解析を行い、両者に共通の挿入サイト配列が存在することを確認した。この挿入サイト配列は患者固有のがんマーカーとなると考えられる。そこで、がん再発時の血清cfDNAを解析したところ、挿入サイト配列が存在を確認することに成功した。以上の結果から、リキッドバイオプシーによるがん再発検査が実現可能であることを証明した。

(2) 日本人ゲノム多型の地域差を手がかりとした難病の原因遺伝子探索

われわれはこれまでに、日本人ゲノム多型の地域差に関するデータベースを整備した。特にHLA遺伝子については、都道府県ごとの対立遺伝子頻度とハプロタイプ頻度を推定してある (Hashimoto et al. 2020 HLA)。これを手がかりとして、患者数の地域差が顕著な難病を対象として、その原因遺伝子の探索を試みている。網膜色素変性症は視力の低下・喪失を起こす遺伝性・進行性の疾患であるが、その患者の地理的分布が特定のHLA対立遺伝子の分布と「相関」することが判明している。そこでわれわれは、網膜色素変性症の患者ゲノムDNAを解析し、HLA遺伝子との関連を検証した。難病研究資源バンクより患者ゲノムDNAを入手し、クラスIおよびクラスIIのHLA遺伝子 (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1) のタイピングを行った。その詳細な解析が現在進行中であるが、いくつかのHLA対立遺伝子は患者群で有意に高頻度であることを確認した。

(3) 感染症の迅速な診断のためのゲノム解析技術開発

ナノポア技術を使った一分子DNAシーケンサーを使い、ごく短時間のうちに試料中のDNA塩基配列を解析して感染微生物の生物種を同定できるシステムを構築している (図1)。本システムの臨床での実用化をめざし、実験プロトコルの改良と解析用ソフトウェアおよびゲノム情報データベースの開発を継続して行っている。このシステムを活用し、世界的に深刻な問題となっている薬剤耐性菌について、短時間のうちに薬剤耐性菌の菌種を同定し、同時に耐性プロファイルを決定できる実験プロトコルの開発に成功した (Ohno et al. 2021)。現在は8種類の臨床分離株に対して本実験プロトコルの検証を進めている。このほか、東海大学医学部附属病院における電子カルテの情報分析に取り組み、機械学習を使った感染症患者の予後予測や抗菌薬処方戦略の最適化に関する研究を行っている。



プロジェクトリーダー：今西 規
Imanishi Tadashi

医学部医学科基礎医学系分子生命科学 教授
大学院医学研究科ゲノム多様性解析センター長
医学部付属病院診療情報部次長

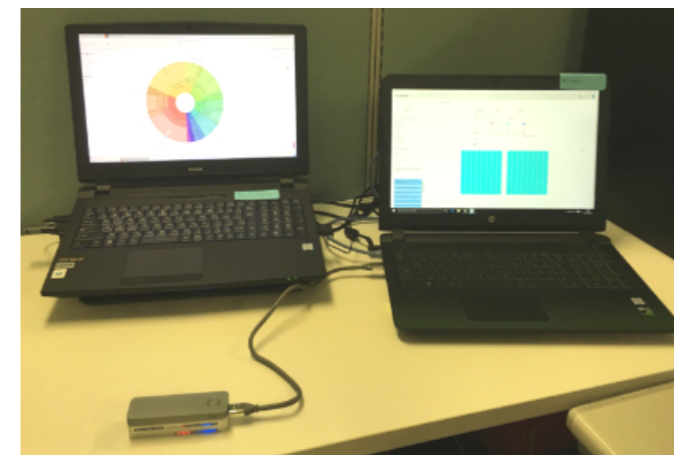


図1. 感染症診断のためのゲノム解析システム。ナノポアDNAシーケンサーと高性能のラップトップPC2台で構成され、持ち運びも容易である。

B ラジャラクシュミ	医学部奨励研究員
鈴木 優	医学研究科先端医科学専攻 (博士)
嶽石 あや	医学研究科先端医科学専攻 (博士)
大谷内 梨聖	医学研究科先端医科学専攻 (修士)
窪松 大和	理学研究科数理科学専攻 (修士)

Selected Papers.

- 1) Kryukov K, Imanishi T, and Nakagawa S (2023) Nanopore sequencing data analysis of 16S rRNA genes using GenomeSync-GSTK system. *Methods in Molecular Biology* vol 2632, Nanopore Sequencing, Methods and Protocols, 215-226.
- 2) Jin JF, Ogawa T, Hojo N, Kryukov K, Shimizu K, Ikawa T, Imanishi T, Okazaki T, and Shiroguchi K (2023) Robotic data acquisition with deep learning enables cell image-based prediction of transcriptomic phenotypes. *PNAS* 120(1):e2210283120.
- 3) Onizuka M, Imanishi T, Harada K, Aoyama Y, Amaki J, Toyosaki M, Machida S, Kikkawa E, Yamada S, Nakabayashi K, Hata K, Higashimoto K, Soejima H, and Ando K (2023) Donor cord blood aging accelerates in recipients after transplantation. *Scientific Reports* 13(1): 2603.
- 4) Shiraishi Y, Harada K, Maeda C, Ogino F, Suzuki Y, Okada N, Tomomatsu K, Sekine Y, Yanagi U, Imanishi T, Oguma T, and Asano K (2023) A method to evaluate and eliminate fungal contamination in household air conditioners. *Indoor Air* 2023: 8984619.
- 5) Kryukov K, Nakagawa S, and Imanishi T (2024) GenomeSync: a synchronizable database of genome sequences. *iDarwin* 4: 4-23.