

「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だ。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できた。現在はがん再発時の血清cfDNAを解析し、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かどうかを検証しつつある。

(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

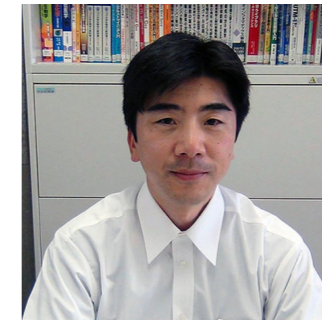
われわれはこれまでに、日本人ゲノム多型の地域差に関するデータベースを整備した。特にHLA遺伝子については、都道府県ごとの対立遺伝子頻度とハプロタイプ頻度を推定してある (Hashimoto et al. 2020 HLA)。これを手がかりとして、患者数の地域差が顕著な難病を対象として、その原因遺伝子の探索を試みている。網膜色素変性症は視力の低下・喪失を起こす遺伝性・進行性の疾患であるが、その患者の地理的分布が特定のHLA対立遺伝子の分布と「相関」することが判明している。そこでわれわれは、網膜色素変性症の患者ゲノムDNAを解析し、HLA遺伝子との関連を検証した。難病研究資源バンクより患者ゲノムDNA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。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。主な成果としては、短時間のうちに薬剤耐性菌の菌種を同定し、耐性プロファイルを決定できる技術の開発に成功した (Ohno et al. 2021)。また、ウシ乳房炎の原因微生物の解明をめざし、ウシ乳汁試料に対するメタ16S rDNA解析を行った (Shinozuka et al. 2021)。このほか、東海大学医学部付属病院における電子カルテの情報分析に取り組み、感染症患者の予後予測や抗菌薬処方戦略の最適化を試みた。さらに、COVID-19の感染状況に関する情報提供サイトを開発し、一般に公開した (Tanahashi et al. 2022)。



松前ひろみ
Matsumae Hiromi
分子生命科学 助教



プロジェクトリーダー：今西 規
Imanishi Tadasu

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



山田実俊
Yamada Sanetoshi
分子生命科学 特定研究員

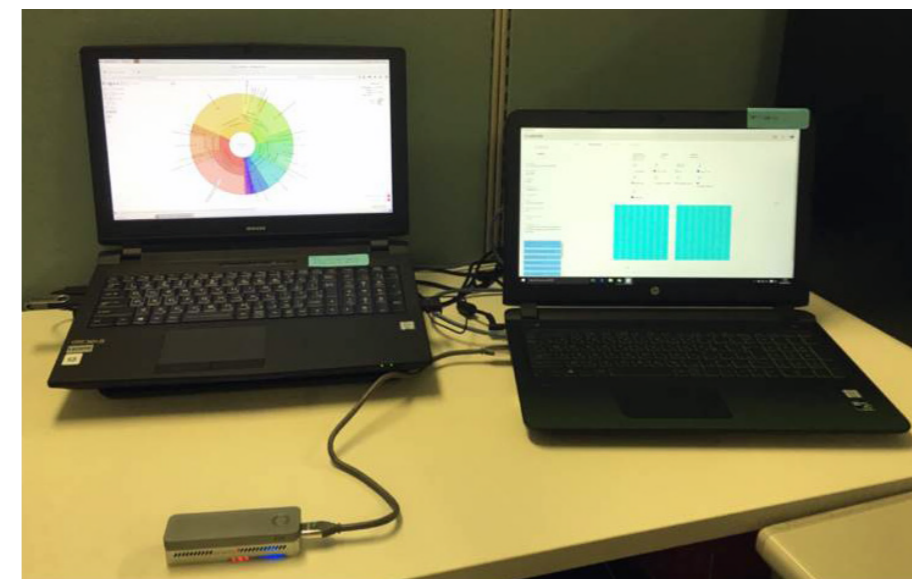


図1. 感染症診断のためのゲノム解析システム。ナノポア DNA シーケンサーと高性能のラップトップPC2台で構成され、持ち運びが容易である。

Selected Papers,

- 1) Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, Ono Tanaka C, Yu Z, Matsudaira I, Nouchi R, Imanishi T, and Kawashima R (2022) A psychiatric disorder risk polymorphism of ITIH3 is associated with multiple neuroimaging phenotypes in young healthy adults. *Psychiatry Clin Neurosci.* 76(6): 271-3.
- 2) Shinozuka Y, Suzuki N, Kaneko S, Kawai K, Kurumisawa T, Shimizu Y, Imanishi T, Ohno A, Takahashi M, and Isobe N (2022) Regression tree analysis of the relationship between the concentrations of antimicrobial components and the microbiota of normal milk from dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science* 84 (3): 310-8.
- 3) Yamaguchi R, Matsudaira I, Takeuchi H, Imanishi T, Kimura R, Tomita H, Kawashima R, and Taki Y (2022) RELN rs7341475 associates with brain structure in Japanese healthy females. *Neuroscience* 494: 38-50.
- 4) Cui G, Shimba A, Jin J, Ogawa T, Muramoto Y, Miyachi H, Abe S, Asahi T, Tani-Ichi S, Dijkstra JM, Iwamoto Y, Kryukov K, Zhu Y, Takami D, Hara T, Kitano S, Xu Y, Morita H, Zhang M, Zreka L, Miyata K, Kanaya T, Okumura S, Ito T, Hatano E, Takahashi Y, Watarai H, Oike Y, Imanishi T, Ohno H, Ohteki T, Minato N, Kubo M, Holländer GA, Ueno H, Noda T, Shiroguchi K, and Ikuta K (2022) A circulating subset of iNKT cells enhances antitumor and antiviral immunity. *Science Immunology* 7(76):eabj8760.