

54 ゲノム情報を用いた疾患重症化の予測手法の開発	石垣 和慶
------------------------------	-------

【目的】 大多数の疾患の病態形成にはゲノムに内在する遺伝的素因（ゲノム因子）が強く関与する。そのため、個々の患者のゲノム情報を効率的に活用することで医療の質を改善できるという期待が世界的に高まっている。近年の大規模ゲノム研究は患者と健常人のゲノム情報を比較することで疾患発症に関与するゲノム因子を多数同定してきた。そして、これらのゲノム因子にもとづいて発症リスクの高い健常人を特定できることが示されている。しかし、臨床現場では既に発症した患者の診療が一般的であるため、発症リスクの予測の有用性は限定的である。むしろ、“発症”ではなく“重症化”リスクを予測することが医学的・社会的なニーズであり、重要な問いである。発症と重症化には異なる生物学的メカニズムが関与するため、重症化に関わるゲノム因子は重症と軽症の患者の比較によって初めて探索できるが、現状そのような研究は極めて稀である。本研究では、重症化の予測が臨床的に重要課題である全身性エリテマトーデス（SLE）を対象として、重症化に関わるゲノム因子の探索と、その因子にもとづく重症化の予測アルゴリズムを開発することを目指した。

【方法】 1. 正準相関分析を応用して、SLE の症例“間”の違いを網羅的に反映した transcriptome と、転写因子による遺伝子発現制御機構（TF-gene regulatory network : TF-GRN）とを有機的に統合する新しい解析手法を開発した。この解析手法を SLE の大規模ゲノム解析結果との統合解析に適応した。2. 最新の単細胞解析である CITE-seq の条件検討を行った。健常人の末梢血免疫細胞を用いて CITE-seq のパイロット実験を行った。3. イルミナ社のマイクロアレイを用いて LUNA コホートの SLE 症例の遺伝子型判定を行った。

【結果】 1. SLE の症例間の不均一性と関連するゲノム領域を同定し、その領域に SLE のリスク多型が集積していることを見出した。この結果から SLE の重症化に関わるゲノム因子の推定が可能となった。今後、これらのゲノム因子にもとづく重症化の予測アルゴリズムの開発を計画している。2. CITE-seq の各種実験条件が最適化され、末梢血の免疫細胞を高い解像度で評価できることを確認した。今後、CITE-seq を用いて SLE 患者の末梢血免疫細胞を対象とした高い解像度の transcriptome 情報を回収し、1. で開発した新しい解析手法に応用する計画である。3. アレル頻度情報などが適切であることを確認し、データの QC が完了した。今後、1. で開発する新しい予測アルゴリズムを適応し、臨床情報との関連を評価する計画である。

本研究構想の目標の概念図

