

疾患ゲノム医学研究室

http://bsw3.naist.jp/courses/courses501.html



(写真左から)
特任教授：加藤 菊也 kkato@bs.naist.jp
特任准教授：久木田 洋児 yukukita@bs.naist.jp

疾患の遺伝構造を探る

研究を始めるのに必要な知識・能力

学びたい、研究をしたい、という欲求や意欲を求めます。実験等がうまくいかない時にもあきらめず、研究を続ける能力(心)があれば望ましいです。知識に関しては特に問いません。

研究室の指導方針

実験や解析への取り組みを通して、研究に必要な専門的知識・技術を修得できるよう指導します。実験では、予定していなかった現象に出くわすことが多々あります。初歩的な単純ミスやそもそも実験手順に論理的矛盾・飛躍があることが原因である場合が多いです。それらに自ら気づき、修正できる能力を身に付けることが出来るようにしたいと思っています。

この研究で身につく能力

本研究室では高度な遺伝子及びゲノム解析技術をベースにがんの遺伝的構造の解明と、その成果の臨床応用を共同研究者(医療機関、企業)と行っています。特に次世代シーケンサーに関する実験とバイオインフォマティクスの基礎を学ぶことができます。

修了生の活躍の場

化学・生物関連企業、治験業務企業、IT企業の研究開発職など

研究内容

私達は、大阪府立成人病センター(現大阪国際がんセンター)研究所で教育連携研究室として活動していましたが、2017年より寄附研究室として本学で再スタートしました。ヒトの疾患を分子遺伝学的側面から研究し、その成果を医療の現場に応用することを目指して下記の研究に取り組んでいます。

1) 非侵襲性個別化医療

個別化医療は、従来の診断法ではわからない薬剤感受性などの性質を遺伝子検査で明らかにして治療選択に結びつける、という現代医療の新しいコンセプトです。例えばイレッサという抗がん分子標的薬ではEGFRに変異のある肺癌患者さんへのみ投与しますが、この遺伝子検査は保険適用になり、既に個別化医療は現実のものとなっています。しかしながら、これらの検査にはがん組織の採取が必須であり、そのための生検はしばしば患者さんにとって大きな負担になっています。血液検査など非侵襲検査で代替できれば、医療に大きく貢献することになります。

そこで血中遊離DNAに着目し、その中の腫瘍由来DNA(血中腫瘍DNA、circulating tumor DNA)から肺がん細胞由来のEGFR変異の検出を試みました。しかしこのようなDNAは極微量であるため、通常の方法では検出できません。私達のグループではベンチトップ型次世代シーケンサーを用いて血漿DNAのEGFR遺伝子をPCR増幅し10万回以上の配列決定を行い、変異を探索する方法を確立しました。さらに、大阪国際がんセンター(旧大阪府立成人病センター)呼吸器内科との共同研究で実地臨床に使えるレベルであることを確認しました。現在、民間企業を加えた研究体制で実用化を進めています。

2) 新しいゲノム解析技術の開発

現在の塩基配列決定技術は配列決定精度に問題があり、とくに血中腫瘍DNA中の希少変異検出には不十分です。私達はこの問題を解決するために新しい塩基配列決定法NOIR-SeqS(non-overlapping integrated read sequencing system)を開発しました。塩基配列決定精度が通常の次世代シーケンシングと比較して60-100倍向上します。この方法で各種がん患者での血中腫瘍DNAの変異検出に応用しています。

また、免疫学分野におけるゲノム解析技術の開発など、がん領域以外でのゲノム解析、技術開発にも取り組んでいます。



図 個別化医療

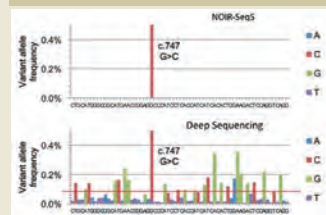


図 高精度塩基配列決定法NOIR-SeqSの例。上段、NOIR-SeqS。下段、通常の次世代シーケンシング。バックグラウンドエラーが抑えられ正確な塩基配列決定ができるようになっている。

研究設備

ベンチトップ型次世代シーケンサーなど

研究業績・共同研究・社会活動・外部資金など

最近の主な研究業績

- 1) Kukita Y. et al., Selective identification of somatic mutations in pancreatic cancer cells through a combination of next-generation sequencing of plasma DNA using molecular barcodes and a bioinformatic variant filter. PLoS One, 13, e0192611, 2018.
- 2) Segawa H. et al., HLA genotyping by next-generation sequencing of complementary DNA. BMC Genomics, 18, 914, 2017.
- 3) Kato K. et al., Transient appearance of circulating tumor DNA associated with de novo treatment. Sci Rep., 6, 38639, 2016.
- 4) Kukita Y. et al., Homozygous inactivation of CHEK2 is linked to a familial case of multiple primary lung cancer with accompanying cancers in other organs. Cold Spring Harb Mol Case Stud., 2, a001032, 2016.
- 5) Nakanishi K. et al., Characterization of the T-cell receptor beta chain repertoire in tumor-infiltrating lymphocytes.

Cancer Med., 5, 2513-2521, 2016.

- 6) Kato K. et al., Numerical indices based on circulating tumor DNA for the evaluation of therapeutic response and disease progression in lung cancer patients. Sci Rep., 6, 29093, 2016.
- 7) Uchida J. et al., Dynamics of circulating tumor DNA represented by the activating and resistant mutations in epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment. Cancer Sci., 107, 353-358, 2016.
- 8) Uchida J. et al., Diagnostic Accuracy of Noninvasive Genotyping of EGFR in Lung Cancer Patients by Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA. Clin Chem., 61, 1191-1196, 2015.
- 9) Kukita Y. et al., High-fidelity target sequencing of individual molecules identified using barcode sequences: de novo detection and absolute quantitation of mutations in plasma cell-free DNA from cancer patients. DNA Res., 22, 269-277, 2015.
- 10) Kukita Y. et al., Quantitative identification of mutant alleles derived from lung cancer in plasma cell-free DNA via anomaly detection using deep sequencing data. PLoS ONE, 8, e81468, 2013.