

報道関係各位

平成30年4月11日

国立大学法人 東京医科歯科大学

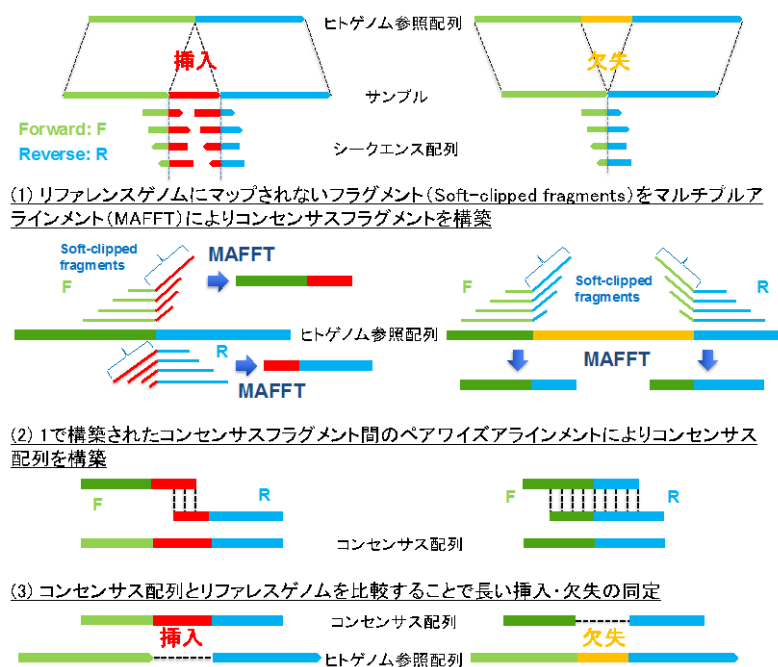
## 「正確な中間サイズのゲノムへの DNA 塩基配列挿入・欠失同定手法の開発」 — 新たな疾患原因遺伝子同定の可能性 —

### 【ポイント】

- ショートリードの次世代シーケンサーのデータから正確な中間サイズのゲノムへの DNA 塩基配列挿入・欠失（インデル）同定手法「IMSindel」を開発しました。
- 478 サンプルの全エクソームシーケンスデータに適用した結果、遺伝子機能に影響を与える可能性が高い中間サイズインデルが1 サンプルあたり6 個程度存在することを明らかにしました。
- 疾患原因遺伝子不明のサンプルへの新たなアプローチとして期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・医学数理分野の重水大智非常勤講師（現：国立長寿医療研究センター・メディカルゲノムセンター・ユニット長）、角田達彦教授らの研究グループは、ショートリードの次世代シーケンサーのデータから正確な中間サイズのゲノムへの DNA 塩基配列挿入・欠失（インデル）同定手法「IMSindel」を開発しました（図 1）。この研究は文部科学省科学研究費補助金(16K19068)、科学技術振興機構 CREST(JPMJCR1412)「ビックデータ応用」、金原一郎記念医学医療振興財団、学長裁量優秀若手研究者奨励賞などの支援のもと遂行され、その研究成果は、国際科学誌 Scientific

Reports(サイエンティフィック リポーツ )に、2018 年 4 月 4 日午前 10 時(英国 時間)にオンライン版で発表されました。



## 【研究の背景】

ゲノム変異は大きく一塩基多型(SNP : Single Nucleotide Polymorphisms、スニップ)と挿入・欠失(InDel : Insertions and Deletions、インデル)に分類され、健常者と発症者間のゲノム変異の差異を調べることで、疾患原因変異は同定されます。近年、次世代シーケンス技術の目覚ましい発展によりゲノム配列のシーケンスが低コスト、短い時間で解析が可能になってきています。しかしながら、次世代シーケンサーで読まれたショートリードのデータからスニップと短いインデル(50残基未満)に関しては同定可能ですが、長いインデルに関しては同定困難と言われています。多くの発症者から疾患原因変異が同定されない原因のひとつとして、この長いインデルの関与が指摘されており、新たな同定手法の開発に期待が高まっています。

## 【研究成果の概要】

次世代シーケンサーで読まれたショートリードのデータからスニップや短いインデルは同定可能ですが、長いインデルに関しては同定困難でした。今回、研究グループは、ヒト参照配列にマップされなかったリード(部分配列のリアライメントと*de novo*アセンブリの技術を組み合わせることで正確な中間サイズインデル同定手法IMSindel(intermediate-size indel detection tool)を開発しました(図1)。

478サンプルの全エクソームシーケンスデータにIMSindelを適応したところ、新たに18,192のインデル(14,216欠失と3,976挿入)が同定されました(図2a)。さらに12種類の機能分類(intronic, intergenic, UTR3, UTR5, ncRNA, nonframeshift deletion, nonframeshift insertion, splicing, frameshift deletion, frameshift insertion, stop gain and stop loss)を行い、その中で最も遺伝子機能に影響を与える可能性が高い5種類(ncRNA, splicing, frameshift insertion, frameshift deletion, stop gain and stop loss)について詳しく調べた結果、1サンプルあたり6個程度の疾患原因変異候補が存在することを明らかにしました(図2b,c)。

これまでの次世代シーケンス解析では疾患原因変異が同定されないサンプルは多々ありますが、それらのサンプルから新たな疾患原因変異を同定する新たな解析手法として、今回の開発手法は高く期待されます。

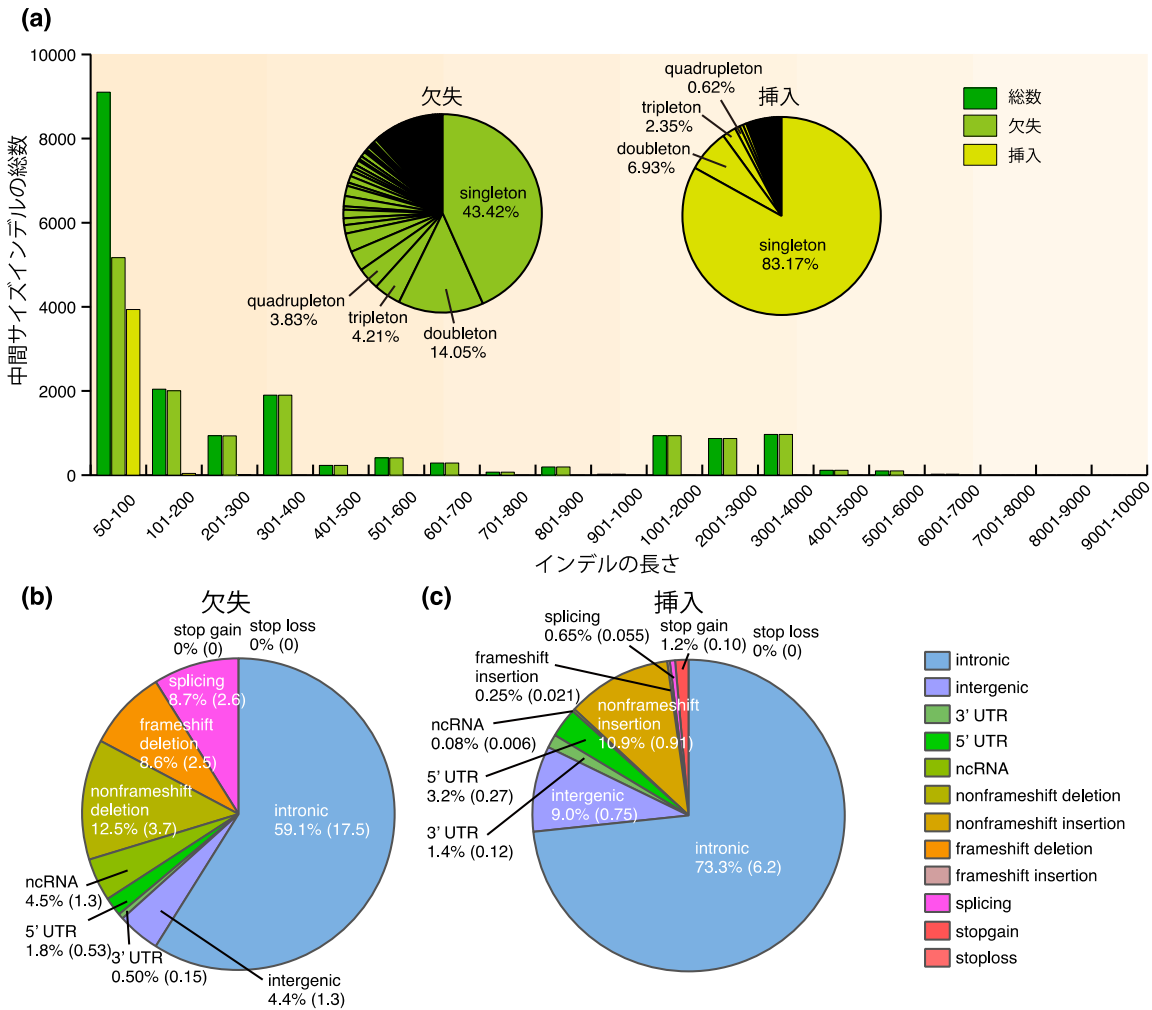


図 2: 478 サンプルの全エクソームシーケンスデータに IMSindel を適応した結果

### 【研究成果の意義】

今回開発した中間サイズインデル同定手法IMSindelにより、ショートリードの次世代シーケンスデータから新たに中間サイズのインデルが網羅的に解析可能になりました。従来の手法より、正確かつ多くの中間サイズインデルが同定可能であるため、これまでの次世代シーケンス解析では同定されなかった新たな疾患原因変異が明らかになるものと期待されます。

### 【論文情報】

掲載誌: *Scientific Reports*

論文タイトル: IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis

### 【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所

医科学数理分野 氏名 角田 達彦(ツノダ タツヒコ)

氏名 重水 大智(シゲミズ ダイチ)

TEL:03-5803-4175 FAX:03-5803-0182

E-mail:tsunoda.mesm@mri.tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp