

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03550

研究課題名（和文）臨床応用を志向した自律型エピジェネティクス解析の確立

研究課題名（英文）Establishment of autonomous epigenetics analysis for clinical application

研究代表者

金子 修三（Kaneko, Syuzo）

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・ユニット長

研究者番号：10777006

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：ロボットを駆使した自律型エピジェネティクス解析システムのプロトタイプを確立した。具体的には、病理組織検体を用いた前処理の最適化を行い、200症例以上の肺がん凍結組織検体を用いてChIP-seq解析を実施した。得られたデータは一気通貫のパイプラインで解析され、高品質なデータを取得した。また、ゲノム3次元空間内立体構造解析（Hi-C解析）と全ゲノム解析を組み合わせ、エピジェネティクス異常と遺伝子発現の関係を解明した。さらに、自律型機械学習モデルの構築を試み、スパースなHi-C解析データからの創薬標的の予測を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的には、これらの成果により新たな創薬標的の発見が期待され、エピジェネティクス研究の進展に寄与する。社会的には、このシステムの実用化により、がんをはじめとする様々な疾患の早期診断や個別化医療の実現が加速され、医療の質の向上と患者の生活の質の改善が期待される。

研究成果の概要（英文）：A prototype of an autonomous epigenetics analysis system utilizing robotics was established. Specifically, the optimization of pretreatment for pathological tissue samples was performed, and ChIP-seq analysis was conducted on over 200 frozen lung cancer tissue samples. The obtained data was processed through an end-to-end pipeline, resulting in high-quality data. Additionally, the combination of three-dimensional genome structure analysis (Hi-C) and whole-genome sequencing elucidated the relationship between epigenetic abnormalities and gene expression. Furthermore, an autonomous machine learning model was constructed, attempting to predict drug targets from sparse Hi-C data.

研究分野：情報科学

キーワード：エピゲノム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヒトの全ゲノム解析が 1000 ドル、1~2 日で解読できる時代となり、今後は治療標的遺伝子 (ドライバー遺伝子) の同定を目的とした「クリニカルシーケンス」など医療への展開が期待されている。しかし、がんを始めとする様々な疾患の発症には、DNA のメチル化、クロマチン制御因子、ゲノム 3 次元空間内立体構造の異常が重要であることが報告されており、遺伝子異常のみならずエピジェネティクス異常の重要性に注目が集まっている。一方で、エピジェネティクス研究は依然として発展途上であり、その理由の一つとして現在の解析技術の限界が挙げられる。またエピジェネティクスは生物の可塑性に深く関与しており、塩基配列を解析するゲノム解読と比べて包括的な理解が難しく、実験手技としての難易度も高い。例えば、ヒストン修飾や転写因子結合に関しては、クロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-seq 解析) の登場により、網羅的解析が基礎研究においては十分可能になっているものの、臨床応用や創薬を志向した ChIP-seq 解析および Hi-C 解析では、クロマチン複合体を単離できる検体量に制限があり、ノイズによる誤った陽性結果が混入するなど様々な問題が顕在化していた。これにより、技術革新および新規解析手法の確立が世界的に待たれる分野となっていた。また Nature 誌 (Burger B et al. 2020, PMID: 32641813) に発表された自律型化学実験ロボット “A mobile robotic chemist” に代表されるように、AI 技術に基づく自律してデータを分析するロボットの開発が、今後の基礎研究推進においても世界的に大きな潮流となると予想される。これらの試みは、人手による実験では長時間を要していた最適化問題を大幅に短縮させる可能性を保持しており、学術的な知見を獲得するためのシステムとして期待されている。

2. 研究の目的

エピジェネティクスに関連した創薬開発に資するエビデンスを、人手を介さず自律的に取得できるシステムの構築を目指す。

3. 研究の方法

産業用ロボットを駆使した難易度の高い実験を可能とする自律型エピジェネティクス解析システムのプロトタイプを確立する。まず、臨床研究および創薬開発を志向した学術研究のためには、手術検体および生検検体を用いた解析が必要不可欠である。基礎研究で用いる培養細胞では「生きた状態」でサンプリング可能であるが、ヒト臨床検体においては、組織摘出直後に解析を実施することは現実的ではない。臨床検体を保管する方法としては、全ゲノム解析が主流になりつつあることを理由に、安定して核酸を保存できる極低温下での凍結保存も実施されている。そこで本研究課題では、本邦オリジナルのロボティクス技術を駆使した、臨床検体を用いた ChIP-seq および Hi-C 解析の自律型解析システム基盤の構築を試みる。具体的には、以下の 3 つの主要な取り組みを行う。(1) 病理組織検体を用いた前処理の最適化: 病理組織検体を対象とした解析においては、適切な前処理が解析の精度を左右する。本研究では、病理組織検体に対する前処理方法を最適化し、効率的にクロマチンを単離し、精度の高い解析を目指す。(2) 病理組織検体を用いたゲノム 3 次元空間内立体構造解析 (Hi-C 解析): ゲノムの 3 次元構造を解析する Hi-C 解析は、エピジェネティクスの理解に重要である。そこで病理組織検体を用いた Hi-C 解析を実施し、ゲノムの立体構造を高解像度で解析することで、エピジェネティクスの異常がどのように疾患発症に関与するかを明らかにする。(3) 創薬標的を予測するための自律型機械学習モデルの構築: 自律型機械学習モデルを構築し、得られたデータをもとに創薬標的を予測する。このモデルは、高精度でエピジェネティクスデータを解析し、潜在的な創薬標的を特定するために用いる。具体的には、異常なエピジェネティクスパターンを識別し、それがどの遺伝子に関連しているかを予測することにより、創薬の可能性を広げる。

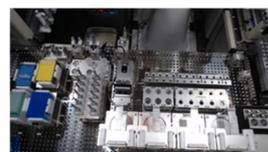
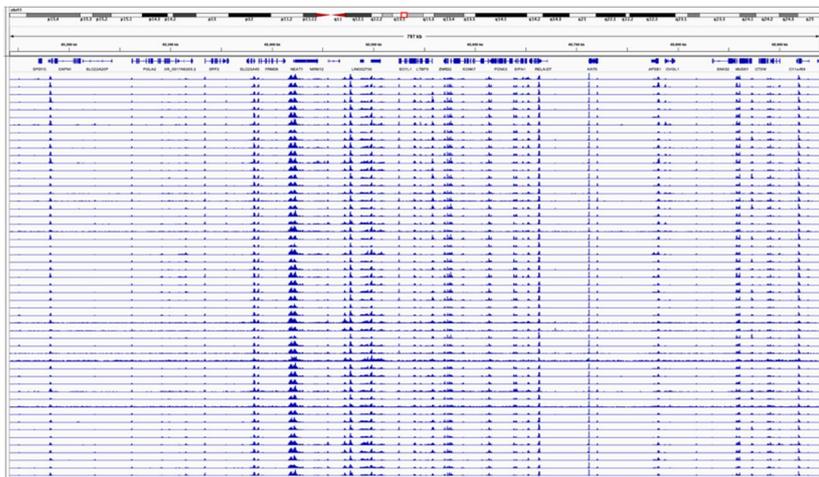


図 1 左: 200 症例を上回る肺がん凍結検体を用いて解析を行った結果の一部を示す。Integrative Genomics Viewer (IGV) を使用し、ヒストン修飾 (H3K27ac) のゲノム上のステータスを視覚化した。右: 実験の自動化の際に用いた LabDroid 「まほろ」。

4. 研究成果

病理組織検体を用いた前処理の最適化を進めながら、LabDroid「まほろ」の開発元であるロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社 (RBI 社) と共同で、肺がん凍結組織検体を用いた ChIP-seq 自動化の技術支援を行い、200 症例を上回る大規模 ChIP-seq 解析を実施した (図 1)。次に得られたデータから nf-core パッケージ (<https://nf-co.re/pipelines>) を用いて、fastq データから bam ファイルの生成、ピークコール、品質管理まで一気通貫のパipeline で解析を実施し、精度の高いデータを取得した (図 2)。以上の結果は、第 81 回日本癌学会 学術集会 (2022 年) で報告した。さらに、この技術を基にした共同研究成果として複数の論文報告を行った (Bolatkan A. et al. International Journal of Oncology 2022; Dozen A. et al. Journal of Personalized Medicine 2022; Machino H. Experimental & Molecular Medicine 2023; Ohata H. et al. Cell Reports 2023)。

次に、肺がん凍結組織検体を用いたゲノム 3 次元空間内立体構造解析 (Hi-C 解析) を実施した。同一症例の全ゲノム解析も実施し、ゲノムの構造変異とクロマチンの相互作用を明らかにした (図 3)。これにより、エピジェネティクス異常と遺伝子発現の関係をより詳細に解明した。

最後に、創薬標的を予測するための自律型機械学習モデルの構築を目的として、Hi-C 解析から得られたスパースなデータから高精細なデータが得られるかどうかを、人工知能技術の一つである GAN を用いて予測を試みた。その結果、比較的近距離な相互作用である enhancer-promoter interaction は高精度な結果が得られた一方、転座などの大規模なゲノム構造変異の予測には課題が残った。以上の研究により、エピジェネティクスに関連する創薬開発に資するエビデンスを、自律的に取得できるシステムのプロトタイプを確立した。

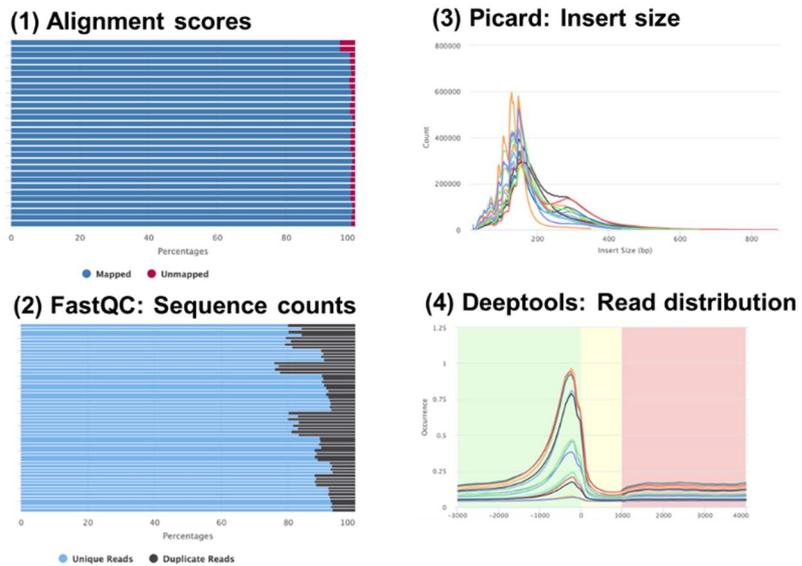


図 2: nf-core パッケージを用いた H3K27ac ChIP-seq データの品質管理の結果の一部を示す。

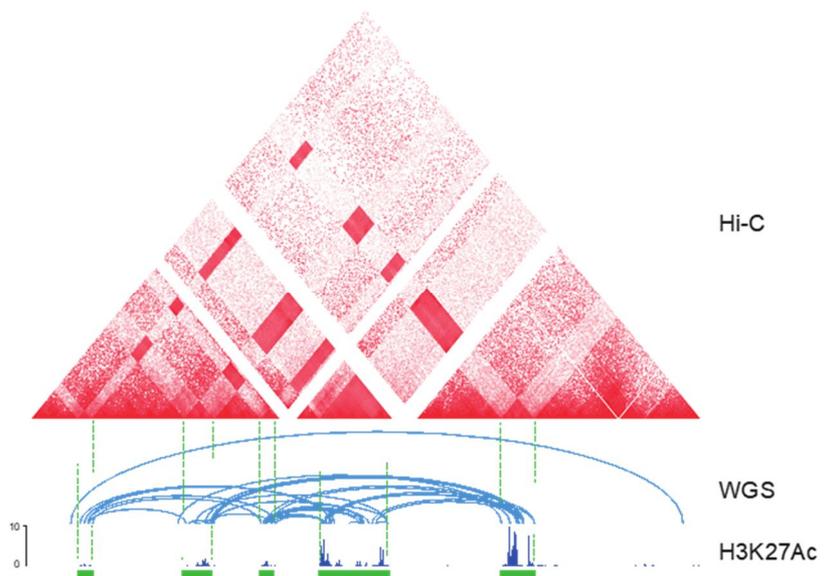


図 3: H3K27Ac ChIP-seq、全ゲノムシーケンシング (WGS) および Hi-C 解析に基づく統合的な理解を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Ohata Hirokazu, Shiokawa Daisuke, Sakai Hiroaki, Kanda Yusuke, Okimoto Yoshie, Kaneko Syuzo, Hamamoto Ryuji, Nakagama Hitoshi, Okamoto Koji	4. 巻 42
2. 論文標題 PROX1 induction by autolysosomal activity stabilizes persister-like state of colon cancer via feedback repression of the NOX1-mTORC1 pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112519 ~ 112519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machino Hidenori, Dozen Ai, Konaka Mariko, Komatsu Masaaki, Nakamura Kohei, Ikawa Noriko, Shozu Kanto, Asada Ken, Kaneko Syuzo, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Nakayama Kentaro, Saloura Vassiliki, Kyo Satoru, Hamamoto Ryuji	4. 巻 55
2. 論文標題 Integrative analysis reveals early epigenetic alterations in high-grade serous ovarian carcinomas	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 2205 ~ 2219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-023-01090-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiraishi Kouya, Takahashi Atsushi, Momozawa Yukihide, Daigo Yataro, Kaneko Syuzo et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Identification of telomere maintenance gene variations related to lung adenocarcinoma risk by genome wide association and whole genome sequencing analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Communications	6. 最初と最後の頁 287 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cac2.12498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takasawa Ken, Asada Ken, Kaneko Syuzo et al.	4. 巻 56
2. 論文標題 Advances in cancer DNA methylation analysis with methPLIER: use of non-negative matrix factorization and knowledge-based constraints to enhance biological interpretability	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Experimental & Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 646 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-024-01173-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamamoto Ryuji, Takasawa Ken, Machino Hidenori, Kobayashi Kazuma, Takahashi Satoshi, Bolatkan Amina, Shinkai Norio, Sakai Akira, Aoyama Rina, Yamada Masayoshi, Asada Ken, Komatsu Masaaki, Okamoto Koji, Kameoka Hirokazu, Kaneko Syuzo	4. 巻 23
2. 論文標題 Application of non-negative matrix factorization in oncology: one approach for establishing precision medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Briefings in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bib/bbac246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamamoto Ryuji, Koyama Takafumi, Kouno Nobuji, Yasuda Tomohiro, Yui Shuntaro, Sudo Kazuki, Hirata Makoto, Sunami Kuniko, Kubo Takashi, Takasawa Ken, Takahashi Satoshi, Machino Hidenori, Kobayashi Kazuma, Asada Ken, Komatsu Masaaki, Kaneko Syuzo, Yatabe Yasushi, Yamamoto Noboru	4. 巻 11
2. 論文標題 Introducing AI to the molecular tumor board: one direction toward the establishment of precision medicine using large-scale cancer clinical and biological information	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology & Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40164-022-00333-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kukita A, Sone K, Kaneko S, Kawakami E, Oki S, Kojima M, Wada M, Toyohara Y, Takahashi Y, Inoue F, Tanimoto S, Taguchi A, Fukuda T, Miyamoto Y, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Iriyama T, Matsumoto Y, Nagasaka K, Wada-Hiraike O, Oda K, Hamamoto R, Osuga Y	4. 巻 14
2. 論文標題 The Histone Methyltransferase SETD8 Regulates the Expression of Tumor Suppressor Genes via H4K20 Methylation and the p53 Signaling Pathway in Endometrial Cancer Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5367 ~ 5367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14215367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shozu Kanto, Kaneko Syuzo, Shinkai Norio, Dozen Ai, Kosuge Hirofumi, Nakakido Makoto, Machino Hidenori, Takasawa Ken, Asada Ken, Komatsu Masaaki, Tsumoto Kouhei, Ohnuma Shin-Ichi, Hamamoto Ryuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Repression of the PRELP gene is relieved by histone deacetylase inhibitors through acetylation of histone H2B lysine 5 in bladder cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-022-01370-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Dozen Ai, Shozu Kanto, Shinkai Norio, Ikawa Noriko, Aoyama Rina, Machino Hidenori, Asada Ken, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Hamamoto Ryuji, Kaneko Syuzo, Komatsu Masaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Tumor Suppressive Role of the PRELP Gene in Ovarian Clear Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 1999 ~ 1999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12121999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamamoto Ryuji, Takasawa Ken, Shinkai Norio, Machino Hidenori, Kouno Nobuji, Asada Ken, Komatsu Masaaki, Kaneko Syuzo	4. 巻 -
2. 論文標題 Analysis of super-enhancer using machine learning and its application to medical biology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Briefings in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bib/bbad107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Machino Hidenori, Kaneko Syuzo, Komatsu Masaaki, Ikawa Noriko, Asada Ken, Nakato Ryuichiro, Shozu Kanto, Dozen Ai, Sone Kenbun, Yoshida Hiroshi, Kato Tomoyasu, Oda Katsutoshi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki, von Keudell Gottfried, Saloura Vassiliki, Hamamoto Ryuji	4. 巻 5
2. 論文標題 The metabolic stress-activated checkpoint LKB1-MARK3 axis acts as a tumor suppressor in high-grade serous ovarian carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 39-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02992-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bolatkan Amina, Asada Ken, Kaneko Syuzo, Suvarna Kruthi, Ikawa Noriko, Machino Hidenori, Komatsu Masaaki, Shiina Shuichiro, Hamamoto Ryuji	4. 巻 60
2. 論文標題 Downregulation of METTL6 mitigates cell progression, migration, invasion and adhesion in hepatocellular carcinoma by inhibiting cell adhesion molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 4-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2021.5294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asada Ken, Takasawa Ken, Machino Hidenori, Takahashi Satoshi, Shinkai Norio, Bolatkan Amina, Kobayashi Kazuma, Komatsu Masaaki, Kaneko Syuzo, Okamoto Koji, Hamamoto Ryuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Single-Cell Analysis Using Machine Learning Techniques and Its Application to Medical Research	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1513 ~ 1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9111513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asada Ken, Komatsu Masaaki, Shimoyama Ryo, Takasawa Ken, Shinkai Norio, Sakai Akira, Bolatkan Amina, Yamada Masayoshi, Takahashi Satoshi, Machino Hidenori, Kobayashi Kazuma, Kaneko Syuzo, Hamamoto Ryuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Application of Artificial Intelligence in COVID-19 Diagnosis and Therapeutics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 886 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11090886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Syuzo, Takasawa Ken, Asada Ken, Shinkai Norio, Bolatkan Amina, Yamada Masayoshi, Takahashi Satoshi, Machino Hidenori, Kobayashi Kazuma, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Epigenetic Mechanisms Underlying COVID-19 Pathogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1142 ~ 1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9091142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asada Ken, Kaneko Syuzo, Takasawa Ken, Machino Hidenori, Takahashi Satoshi, Shinkai Norio, Shimoyama Ryo, Komatsu Masaaki, Hamamoto Ryuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Integrated Analysis of Whole Genome and Epigenome Data Using Machine Learning Technology: Toward the Establishment of Precision Oncology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 666937-666937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.666937	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子修三、浜本隆二
2. 発表標題 ゲノムコピー数異常を指標とした創薬標的予測モデルの構築
3. 学会等名 第5回日本メディカルAI学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子修三、浜本隆二
2. 発表標題 ゲノムコピー数異常を指標とした創薬標的予測モデルの構築に向けた試み
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Syuzo Kaneko and Ryuji Hamamoto
2. 発表標題 Emerging approaches to the identification of driver mutations in lung cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Syuzo Kaneko and Ryuji Hamamoto
2. 発表標題 Integrated analysis of ChIP-seq and whole-genome sequencing in lung cancer
3. 学会等名 第4回日本メディカルAI学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Syuzo Kaneko and Ryuji Hamamoto
2. 発表標題 Large-scale lung cancer ChIP-seq analysis using robots
3. 学会等名 日本メディカルAI学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Syuzo Kaneko and Ryuji Hamamoto
2. 発表標題 Large-scale ChIP-seq analysis in pan-negative lung cancer
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2023年研究論文刊行成果 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_modification_and_cancer_biology/paper/132/20230418184713.html 2022年研究論文刊行成果 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_modification_and_cancer_biology/paper/131/20170908150849.html 医療AI研究開発分野 研究室の紹介 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_modification_and_cancer_biology/index.html 2021年研究論文刊行成果 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_modification_and_cancer_biology/paper/130/20170908150849.html 医療AI研究開発分野 研究室の紹介 https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/molecular_modification_and_cancer_biology/index.html
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------