

令和 6 年 4 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07408

研究課題名(和文)メタゲノムによる新意義を持つ臨床細菌検査の開発とそれへのDNAメチル化解析の応用

研究課題名(英文) Development of Novel Clinical Bacterial Tests with Innovative Implications through Metagenomic Approaches and the Application of DNA Methylation Analysis

研究代表者

西村 基 (Nishimura, Motoi)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80400969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：バイサルファイト法によるDNAメチル化解析でターゲットとなる変性DNAのみを選択的に増幅することに成功し従来型(サンガー法)の16S rDNA解析や菌種横断的な16S rRNA遺伝子の次世代シーケンサーによるバイオーム解析に、DNAメチル化解析を同時に組み合わせることが可能となった。薬剤耐性株や細菌叢において本解析を進めたところ、未報告のDNAメチル化や新規DNA修飾酵素の存在が確からしいことが判明した。そしてフェカリス菌陽性の臨床細菌叢に見られる細菌叢(マイクロバイオーム)解析にも成功し、DNAメチル化パターンが多様であり、複数の株が混在しているとも解釈できる結果が得られている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンシングの普及に伴って、検体中の核酸断片を網羅的に解析することによるバイオーム解析、いわゆるメタゲノム解析が可能となり、もっとも先進的な解析では1分子シーケンサーなどによるDNAメチル化解析と並行的に行われるようになってきている。しかしながらこれら核酸断片に由来する配列情報は、多く由来する菌種が不明で、細菌種同定を柱とする感染症臨床検査としては非効率的で相性が悪かった。

本研究成果は臨床検査と相性が良くその延長として可能な従来なかった"16S rDNA meta-epigenetics"とでも呼ぶべき分野の登場を示している。

研究成果の概要(英文)：We have successfully achieved selective amplification of denatured DNA targeted for DNA methylation analysis using the bisulfite method, enabling the simultaneous integration of DNA methylation analysis with metagenomic analysis of bacterial communities across species using next-generation sequencing of 16S rRNA genes.

Upon analysis using the newly developed method, we have found evidence suggesting the presence of unreported DNA methylation and novel DNA-modifying enzymes in drug-resistant strains and bacterial communities. Additionally, we have successfully conducted microbiome analysis of clinical bacterial specimens, revealing diverse DNA methylation patterns in *Enterococcus faecalis* and suggesting the coexistence of multiple strains.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：臨床検査 microbiome bacterial epigenetics 細菌検査 薬剤耐性 DNAメチル化 エピゲノム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細菌検査は質量分析法の導入など、臨床検査分野の中でももっとも技術革新の進んでいる分野である。しかしながら質量分析法の活躍は、現在のところ主に分離培養された検体に限られている。研究代表者らはこれまで、髄液検体 (Clin Chim Acta. 2014 Aug 5;435:59-61.)、尿検体、血液培養検体といった臨床検体より直接、または分離培養を経ずに質量分析を行う研究を行ったが、数々の強力なメリットの一方、培養困難菌、混合感染の検出、菌種の同定に留まり株の鑑定は困難であるなど、弱点はやはりあった。

近年はメタゲノムといわれる細菌を網羅的、分子生物学的に検出する手法が次世代シーケンサー (NGS) の普及に伴って研究的に広く行われるようになってきている。メタゲノム的手法を臨床検査に採用する利点として培養に依存しない事、単菌種というより複数菌の検出をそもそも目的とした手法であるといった、質量分析法を補完しうる点が挙げられる。

申請者らは 16S rRNA 遺伝子 (16S rDNA) の菌種横断的シーケンシングによるバイオーム解析を臨床検体に応用することを構想し、基礎検討を行い、「メタゲノム的手法の導入による、さらなる意義を持つ臨床細菌検査」の開発に本科研費助成を受け、平成 30 年度より着手した。

16S rDNA 解析の細菌検査への導入は、質量分析によるルーチン検査の弱点を広く補いうるものではあり、混合感染の正確な検出や、感染源不明の症例で感染門戸の推定を行う事が可能であるなど確かに新意義を有するものではあった。しかしながら共通する問題点として「菌種の同定に留まり株の区別は全く困難である」点は単に 16S rDNA 解析を導入するだけでは解決していない。この開発においては、DNA メチル化解析を組み合わせることで株情報を取得することを試みている。

2. 研究の目的

つまり、申請者らは 16S rDNA 解析によるメタゲノム手法を臨床検体に応用することにより質量分析による細菌検査の弱点を補い、さらに網羅的解析が新たな意義を細菌検査に産むかを検討することを目的とする研究を構想した。さらに単にメタゲノム的手法を臨床検査に取り入れるだけでは、「○菌種の同定に留まり株の区別は全く困難である、○薬剤感受性の判定までは難しい」といった弱点はなお克服できないことから、NGS を用いた解析ではしばしば行われている DNA メチル化解析をバイオーム解析に組み合わせる事で、メタゲノム解析によって、さらなる「新たな意義」を臨床細菌検査に産みだすことができるかを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) **手法の開発と克服すべき課題の出現** 16S rDNA 解析の細菌検査への導入は、質量分析によるルーチン検査の弱点を広く補いうるものではあり、感染源不明の症例で感染門戸の推定を行う事が可能であるなど確かに新意義を有するものではあった。例えば千葉大医学部附属病院においての臨床所見からは不明熱の診断で、通常の血液培養検査では *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) のみが検出された症例では、この血液培養検体につき分離培養を行わず直接、DNA を抽出し 16S rDNA バイオーム解析を行った所、*Klebsiella pneumoniae* の他に *Klebsiella variicola*、*Serratia marcescens*、*E.coli* といった全て腸内細菌科に属し通常、腸内から分離される菌 DNA が検出された。よって本例においてはメタゲノム解析から感染門戸は消化器である可能性が高いと推定できた。

このような細菌由来の DNA についてバイサルファイト法によるメチル化解析を行ってそれを菌種横断的 16S rDNA 解析に組み合わせ得るかについて手法の開発を初年度より開始した。予備検討において、大腸菌 K12 株のような極めて実験用に標準化された株では、由来 DNA によってはメチル化解析は可能であった。

しかしながら克服すべき課題があった。それは微量の DNA からのバイオーム解析を念頭に、16S 領域の PCR 増幅をメチル化解析に組み込もうとすると、ノイズ的な増幅がしばしばコンタミネーションしてしまう点である。この点は、最終的なゴールを高精度な解析に置くのであれば、大きな問題になる点であった。

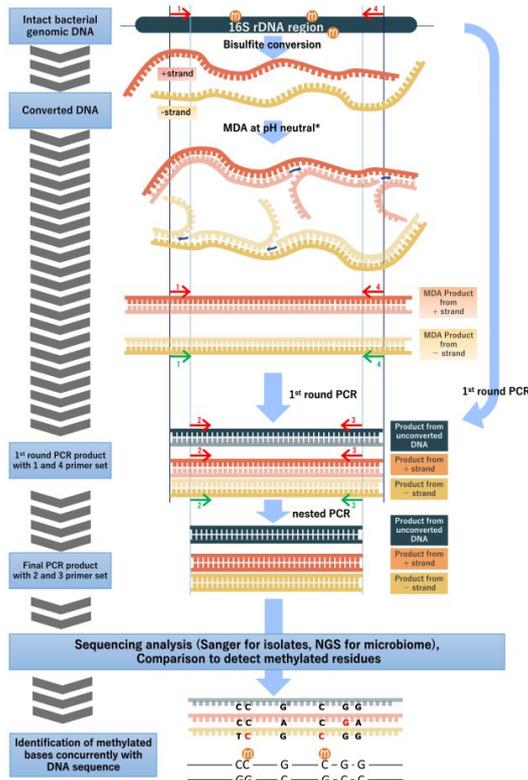
この点についてはいくつかの方策が考えられた。

メチル化解析の対象とする DNA 量を増やして、PCR 増幅を回避するというのは根本的な解決手法である。実際にメタゲノム解析に 1 分子シーケンサーを組み合わせるような大規模解析においては、湖水中微生物の解析において成功例の報告がなされている。しかしながら 16S rDNA 横断的シーケンシングによるバイオーム解析がここまで急速に発展しているのは PCR 増幅により微量・多様な DNA で解析がスタートできるという事が理由のであり、また臨床検体はそもそもに微量であり、この手法は採用できない。

よって、まずは PCR 条件や増幅領域の再設定、さらにはサンプルの preparation 工程の見直しによりノイズ増幅の混入を極限できないか、まず検討した。結果、ノイズ増幅の低減は可能ではあったが、極限とは言いにくい程度であり、さらなる手法の改善が必要と思われた。

(2)課題の克服 (MDA at pH neutral の導入) バイサルファイト法によるメチル化解析は原理的に DNA を変性させ、一本鎖 DNA が産物となる。これに着目し通常はアルカリ条件で DNA を変性させて行う MDA 増幅 (multiple displacement amplification) を中性条件で行うこと (MDA at pH neutral (図 1)) により、バイサルファイト法による DNA メチル化解析でターゲットとなる変性 DNA のみを選択的に増幅できることを見出した。

図 1 MDA at pH neutral による PCR 前処理



MDA は操作簡便かつ増幅効率の高い方法であり、微量な臨床検体からの検査応用に非常に適した増幅法でもある。PCR 増幅の前処理として MDA at pH neutral を採用することにより従来型 (サンガー法) の 16S rDNA 解析や菌種横断的 16S rDNA 解析に DNA メチル化解析を同時に組み合わせることが可能となった。

4. 研究成果

「3. 研究の方法」で示した通り MDA at pH neutral による PCR 前処理により、16S rDNA 解析において同時並行的に DNA メチル化解析を同時に組み合わせることが可能と考えられた。

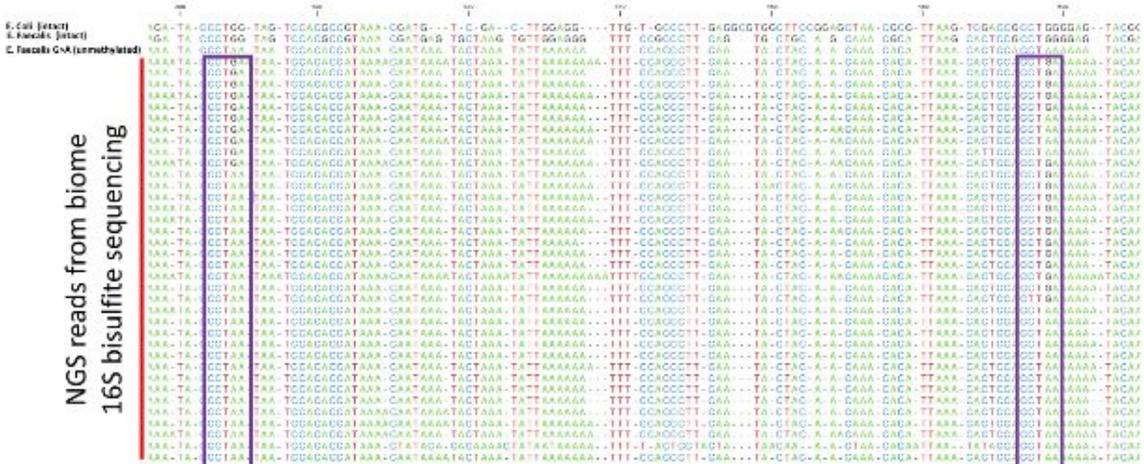
実際、臨床から分離された薬剤耐性株や臨床検体中の細菌叢において、そのゲノムの DNA メチル化状態を解析できるデータが得られつつある。しかしながら、特に NGS (次世代シーケンサー) 解析によって得られる状態は大量であり、かつ、その中には未報告の現象と思われるものも相当にあり、その真偽の判定や確からしさの検討を、まずは推進し現在行っている解析の工夫が妥当なものであるか検討を行う必要があった。実際に検証を行ったところ、新規 DNA メチル化配列パターンや新規 DNA 修飾酵素の存在

が確からしいことが判明し現在、知財として成立するか検討中である。

そしてフェカリス菌陽性の臨床検体に見られる細菌叢を横断的 16S rDNA シーケンシングと DNA メチル化解析を同時並行的に行うことで解析したところ、DNA メチル化パターンが多様であり、複数の株が混在しているとも解釈できる結果が得られている (図 2)。

図 2 フェカリス菌バイオームのメチル化は多様である。以前にはフェカリス菌で観察されることが知られていなかった DNA メチル化パターンも検出される。

E. faecalis positive biome sample



この同時並行的な横断的 16S rDNA シーケンシング + DNA メチル化解析は、臨床検体よりダイレクトに行ったものであり、多くのバイオーム解析同様、培養を経ずに可能であった。

研究代表者らは、このような解析を「16S rDNA meta-epigenetics」解析と名付けた。既に本解析の開発について、BioRxiv にて公開 (Nishimura et al., Extension of bacterial rDNA

sequencing to concurrent epigenetic analysis and its application to 16S meta-epigenetics <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.480630>) した上、期間中に英文査読誌に投稿した。

期間終了後に、他の研究結果と併せる形で *Scientific reports* 誌より研究代表者を第一著者として出版した (Scientific Reports volume 13, Article number: 5731 (2023))。

また研究代表者らの所属する千葉大医学部附属病院検査部から得られる様々な感染症検体について本解析を進行させている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Akizue Naoki, Okimoto Kenichiro, Arai Makoto, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Oura Hiroataka, Kaneko Tatsuya, Tokunaga Mamoru, Ishikawa Kentaro, Ohta Yuki, Taida Takashi, Saito Keiko, Maruoka Daisuke, Matsumura Tomoaki, Nakagawa Tomoo, Nishimura Motoi, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive mutational analysis of background mucosa in patients with Lugol voiding lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3545 ~ 3555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3905	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 Ishikawa Kentaro, Okimoto Kenichiro, Matsumura Tomoaki, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Kishimoto Takashi, Akizue Naoki, Ohta Yuki, Saito Keiko, Maruoka Daisuke, Nishimura Motoi, Matsushita Kazuyuki, Mochizuki Hitoshi, Arai Makoto, Kato Jun, Yokosuka Osamu, Omata Masao, Kato Naoya	4. 巻 66
2. 論文標題 Comprehensive Analysis of Barrett's Esophagus: Focused on Carcinogenic Potential for Barrett's Cancer in Japanese Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 2674 ~ 2681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-020-06563-1	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 -

1. 著者名 Tokunaga Mamoru, Okimoto Kenichiro, Akizue Naoki, Ishikawa Kentaro, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Ota Masayuki, Matsusaka Keisuke, Nishimura Motoi, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic profiles of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in Japanese patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-97249-9	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 Matsubara Mirai, Imaizumi Yuri, Fujikawa Tatsuki, Ishige Takayuki, Nishimura Motoi, Miyabe Akiko, Murata Shota, Kawasaki Kenji, Taniguchi Toshiumi, Igari Hidetoshi, Matsushita Kazuyuki	4. 巻 530
2. 論文標題 Tracking SARS-CoV-2 variants by entire S-gene analysis using long-range RT-PCR and Sanger sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 94 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2022.03.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Kenji, Yokota Hajime, Hirano Shigeki, Nishimura Motoi, Mukai Hiroki, Horikoshi Takuro, Sawai Setsu, Yamanaka Yoshitaka, Yamamoto Tatsuya, Kakeda Shingo, Kuwabara Satoshi, Tanaka Tomoaki, Uno Takashi	4. 巻 2022
2. 論文標題 DRD2 Taq1A Polymorphism-Related Brain Volume Changes in Parkinson's Disease: Voxel-Based Morphometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/8649195	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 Ochiiwa H, Ailiken G, Yokoyama M, Yamagata K, Nagano H, Yoshimura C, Muraoka H, Ishida K, Haruma T, Nakayama A, Hashimoto N, Murata K, Nishimura M, Kawashima Y, Ohara O, Ohkubo S, Tanaka T.	4. 巻 40
2. 論文標題 TAS4464, a NEDD8-activating enzyme inhibitor, activates both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways via c-Myc-mediated regulation in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 1217-1230.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-020-01586-4.	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 Ishikawa Kentaro, Okimoto Kenichiro, Matsumura Tomoaki, Hirotsu Yosuke, Amemiya Kenji, Kishimoto Takashi, Akizue Naoki, Ohta Yuki, Saito Keiko, Maruoka Daisuke, Nishimura Motoi, Matsushita Kazuyuki, Mochizuki Hitoshi, Arai Makoto, Kato Jun, Yokosuka Osamu, Omata Masao, Kato Naoya	4. 巻 -
2. 論文標題 Comprehensive Analysis of Barrett's Esophagus: Focused on Carcinogenic Potential for Barrett's Cancer in Japanese Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	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) 10.1007/s10620-020-06563-1	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 -

1. 著者名 Ishige T, Murata S, Taniguchi T, Miyabe A, Kitamura K, Kawasaki K, Nishimura M, Igari H, Matsushita K.	4. 巻 507
2. 論文標題 Highly sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA by multiplex rRT-PCR for molecular diagnosis of COVID-19 by clinical laboratories.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 139-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.04.023.	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 Kakinuma S, Beppu M, Sawai S, Nakayama A, Hirano S, Yamanaka Y, Yamamoto T, M Chigusa, Aisihær X, Aersilan A, Gao Y, Sato K, Sakae I, Ishige T, Nishimura M, Matsushita K, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S, Tanaka T	4. 巻 19
2. 論文標題 Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100239 ~ 100239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2020.100239	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 Akizue, N; Okimoto, K; Arai, M; Hirotsu, Y; Amemiya, K; Oura, H; Kaneko, T; Tokunaga, M; Ishikawa, K; Ohta, Y Taida, T; Saito, K; Maruoka, D; Matsumura, T; Nakagawa, T; Nishimura, M ; Chiba, T; Matsushita, K; Mochizuki, H; Yokosuka, O; Omata, M; Kato, N	4. 巻 -
2. 論文標題 Comprehensive mutational analysis of background mucosa in patients with Lugol-voiding lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	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) なし	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 Kakinuma S, BeppuM, Sawai S, Akitoshi Nakayama A, Hirano S, Yamanaka Y, Yamamoto T, Chigusa M, Aisihær X, Aersilan, A,Y Gao Y, Sato K, Itoga S, Ishige T, Nishimura M, Matsushita K, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S, Tanaka T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci.	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) なし	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 Nakagomi A, Imazeki F, Nishimura M, Sawabe Y, Matsushita K, Murata A, Watase M, Okada S, Kobayashi Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 Central blood pressure and pulse wave velocity in young and middle-aged Japanese adults with isolated systolic hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0364-x	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 Ishige T, Itoga S, Kawasaki K, Sawai S, Nishimura M, Nomura F, Matsushita K.	4. 巻 587
2. 論文標題 Multiplex PCR and multicolor probes melting for the simultaneous detection of five UGT1A1 variants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 113448 ~ 113448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.113448	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 Yao Y, Nishimura M, Murayama K, Kuranobu N, Tojo S, Beppu M, Ishige T, Itoga S, Tsuchida S, Mori M, Takayanagi M, Yokoyama M, Yanagata K, Kishita Y, Okazaki Y, Nomura F, Matsushita K, Tanaka T*	4. 巻 9
2. 論文標題 A simple method for sequencing the whole human mitochondrial genome directly from samples and its application to genetic testing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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) 10.1038/s41598-019-53449-y	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 Mamoru Satoh, Yui Miyabayashi, Masanori Seimiya, Takahiro Kazami, Takayuki Ishige, Toshihiko Yoshida, Motoi Nishimura, Kazuyuki Matsushita, Makio Shozu, Fumio Nomura.	4. 巻 3
2. 論文標題 Development and validation of the simultaneous measurement of estrone and 17- estradiol in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Mass Spectrometry	6. 最初と最後の頁 19-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24508/mms.2019.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishige T, Satoh M, Itoga S, Nishimura M, Matsushita K, Nomura F.	4. 巻 487
2. 論文標題 High-throughput genotyping of GC (vitamin D-binding protein) by melting analysis with locked nucleic acid-incorporating dual hybridization probe for improving mismatch discrimination.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 126-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2018.09.034.	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 Ihara H, Kiuchi S, Ishige T, Nishimura M, Matsushita K, Satoh M, Nomura F, Yamashita M, Kitajima I, Tsugawa N, Okano T, Hirota K, Miura M, Totani M, Hashizume N.	4. 巻 55
2. 論文標題 Surveillance evaluation of the standardization of assay values for serum total 25-hydroxyvitamin D concentration in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Clin Biochem.	6. 最初と最後の頁 647-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563218765570.	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 Tsuchida S, Satoh M, Umemura H, Sogawa K, Takiwaki M, Ishige T, Miyabayashi Y, Iwasawa Y, Kobayashi S, Beppu M, Nishimura M, Kodera Y, Matsushita K, Nomura F.	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry of the Effects of Preanalytical Variables on Serum Peptidome Profiles Following Long-Term Sample Storage.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proteomics Clin Appl.	6. 最初と最後の頁 e1700047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prca.201700047.	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 Ishige T, Itoga S, Utsuno E, Nishimura M, Yoshikawa M, Kato N, Matsushita K, Yokosuka O, Nomura F.	4. 巻 55
2. 論文標題 Variant in C-terminal region of intestinal alkaline phosphatase associated with benign familial hyperphosphatasaemia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Genet.	6. 最初と最後の頁 701-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104964.	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 力石浩志、日野もえ子、山下喜晴、奥主朋子、宇津野恵美、西村基、松下一之、服部真也、市川智彦、濱田洋通
2. 発表標題 小児横紋筋肉腫に対するがん遺伝子パネル検査(NCCオンコパネル)でLi-Fraumeni症候群と診断された2例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 基、村田 正太、石毛 崇之、松原 未来、藤川 樹、宮部 安規子、北村 浩一、根川 真実、古家 若葉、梅谷 友輔、堀田 恵海、吉田 俊彦、川崎 健治、松下 一之
2. 発表標題 当院で検出された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のRNA配列の解析
3. 学会等名 日本遺伝子診療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原未来、藤川樹、石毛崇之、西村基、村田正太、谷口俊文、猪狩英俊、川崎健治、松下一之
2. 発表標題 SARS-CoV-2 S-gene sequencing and its mutational dynamics at the Chiba University Hospital
3. 学会等名 日本遺伝子診療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 基、石毛 崇之、吉田 俊彦、川崎 健治、松下 一之
2. 発表標題 当院で検出された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のRNA配列の解析
3. 学会等名 日本臨床化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原未来、藤川樹、石毛崇之、西村基、村田正太、谷口俊文、猪狩英俊、川崎健治、松下一之
2. 発表標題 変異株同定のためのサンガー法によるSARS-CoV-2のS遺伝子の塩基配列解析
3. 学会等名 日本臨床微生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田正太、宮部安規子、斎藤知子、瀬川俊介、堀田恵海、山下晃司、松原未来、鈴木真、川崎健治、西村基、松下一之
2. 発表標題 SARS-CoV-2抗原定性検査(イムノクロマト法)
3. 学会等名 日本感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤川樹、石毛崇之、西村基、松原未来、村田正太、谷口俊文、猪狩英俊、川崎健治、松下一之
2. 発表標題 新型コロナウイルスの全ゲノム解析におけるMinIONの性能評価
3. 学会等名 日本医療検査科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村 浩一、藤澤陽子、川崎 健治、西村 基、松下 一之
2. 発表標題 デジエを用いた多職種連携のためのがん遺伝子プロファイリング検査管理システムの構築
3. 学会等名 日本医療検査科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村基、村田正太、石毛崇之、宮部安規子、北村浩一、根川真実、藤川樹、古家若葉、梅谷友輔、堀田恵海、吉田俊彦、川崎健治、松下一之
2. 発表標題 当院で検出された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のRNA配列の解析
3. 学会等名 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村基、楯真一、錦見恭子、松岡歩、生水真紀夫、太和田暁之、新井誠人、滝口裕一、藤木亮次、金田篤志、宇津野恵美、市川 智彦、太田昌幸、松坂恵介、佐伯 宏美、藤澤陽子、石毛崇之、北村浩一、小林崇平、中津川智子、清水直美、松下一之
2. 発表標題 腫瘍部組織のみを調べるがん遺伝子パネル検査で二次的所見が疑われた3症例の当院における取り扱い
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村基、土田祥央、石毛崇之、浅野はるな、吉田俊彦、川崎健治、糸賀栄、澤部祐司、野村文夫、松下一
2. 発表標題 千葉大学医学部附属病院検査部における教育業務の担当と、そこからバンキングされた検体の研究への活用
3. 学会等名 日本臨床検査医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 基、江畑 亮太、小林 弘信、近藤 祐介、仲野 美代、上田 希彦、石川 亜貴、水上 都、澤井 撰、下条 直樹、小林 欣夫、野村 文夫、松下一之、市川 智彦
2. 発表標題 遺伝学的にdefinitiveなQT延長症候群とてんかん様症状の合併症例の3例とそれらの考察
3. 学会等名 日本遺伝カウンセリング学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 基、村田 正太、姚 躍、土田 祥央、田中 知明、松下一之
2. 発表標題 血液培養陽性検体よりの複数菌由来の核酸検出
3. 学会等名 第25回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	佐藤 守 (Sato Mamoru) (20401002)	千葉大学・医学部附属病院・特任准教授 (12501)	
研究分担者	田中 知明 (Tanaka Tomoaki) (50447299)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	別府 美奈子 (Beppu Minako) (70623669)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	
研究分担者	松下 一之 (Matsushita Kazuyuki) (90344994)	千葉大学・医学部附属病院・准教授 (12501)	
研究分担者	土田 祥央 (Tsuchida Sachio) (90410422)	日本大学・医学部・助手 (32665)	

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
---------	---------