

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07888

研究課題名(和文)人工知能・次世代シーケンサーを用いたファブリー病の統合データベース構築

研究課題名(英文) Integrated database construction of Fabry disease using artificial intelligence / next generation sequencer

研究代表者

小林 博司 (Kobayashi, Hiroshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：90266619

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)：ファブリー病男性患者群を心疾患の有無で分類。この2群(計28名)に健常成人コントロール群(5名)を加えて、全員から採血しRNAを採取。CAGE解析を行い、3群間で発現量に有意差の見られた遺伝子を抽出した。発現に有意差のある候補遺伝子10個選出し発現量に関して正常群を除いたFabry病23名の心MRIをAIで解析(segmentation)、Fabry病で心臓合併所見の有・無の2群間で差が出る遺伝子CHN1とCOX6CP1の2つを検出した。散布図からは逆相関の傾向であり、この2遺伝子発現の組み合わせ、もしくは単独の発現でFDの心合併症の予後予測が可能かどうかを検証し、論文投稿を準備している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ファブリー病で最も死因として多い循環器系合併症の予後予測因子を遺伝子レベルで確認する意味は大きく、統計学的に有意であれば、今後はCAGE法より安価な方法で臨床応用が可能となる。更に近い将来に遺伝子治療を施行した場合の遺伝子変異の変化を同じ集団で調査し、ウイルスベクターの影響を調査する基礎資料とすることや、遺伝子環境・臨床環境の変化の違いも総合分析し、新しい診療支援システムの構築も視野に入れている。

研究成果の概要(英文)：A group of male patients with Fabry disease were classified according to the presence or absence of cardiac disease. CAGE analysis was performed and genes with significant differences in expression levels between the three groups were extracted. Ten candidate genes with significant differences in expression were selected, and the cardiac MRIs of 23 patients with Fabry disease, excluding the normal group in terms of expression level, were analyzed by AI (segmentation) to detect two genes, CHN1 and COX6CP1, that showed differences between the two groups of patients with Fabry disease with or without cardiac complications. The scatter plot shows an inverse correlation trend, and we are preparing to submit a paper to verify whether the combination or single expression of these two genes can predict the prognosis of cardiac complications in FD.

研究分野：遺伝子治療

キーワード：Fabry病 AI 次世代シーケンサー 循環器系合併症 CAGE 予後予測因子

## 1. 研究開始当初の背景

ファブリー病はライソゾーム関連酵素 GLA ( $\alpha$ -galactosidase A) の遺伝子変異による機能不全により、全身の血管内皮、腎糸球体足細胞などに基質である糖脂質 Gb3 (Globo-tri-aosylceramide) が蓄積することにより、細胞機能障害による四肢疼痛、低汗症、被角血管腫、角膜混濁、腎障害、心障害、脳血管障害など多彩な症候を呈する。

このファブリー病をはじめとするライソゾーム病は単一遺伝子病であり、その診断と治療は病因遺伝子の同定とその酵素発現の改善が基本となるが、十分な酵素補充を施行してもその多彩な臨床病像が改善しない場合が多い。これらの原因として若年期からの長期投与が出来ていなかった点以外の要素、たとえば GLA 遺伝子変異による二次的な変化がゲノムレベルで起こっていることも報告されている。(David F Moore et al. Acta Paediatrica 2008) また、遺伝子治療などの介入により患者の遺伝子環境の変化でどのような二次的な変化が起こるかもゲノムレベルから臨床レベルに至るまで検討する必要がある、その基礎的なデータベース構築にも貢献すると思われる。さらにこの診断データベース構築に従来用いられなかった人工知能(AI)を導入させることによって、臨床現場でより簡便な予後診断につながる可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

ファブリー病における

病原遺伝子以外のゲノム・遺伝子環境

各患者における臨床情報との相関性

AIによる統合的診断アルゴリズム・データベースの構築

酵素補充・遺伝子治療などの治療介入による詳細な変化

遺伝子発現量の変化による心合併症などの予後予測

## 3. 研究の方法

まず東京慈恵会医科大学小児科外来におけるファブリー病男性患者群を心疾患の有無で分類。この場合、心疾患有りという分類は画像(MR,超音波)上変化があるもの、不整脈などあきらかな臨床症状のあるものと定義した。

この2群(計28名)に健常成人コントロール群(5名)を加えて、全員から採血し大学研究室でRNAを採取。これを提携しているダナフォーム社に送付し、ここでCAGE解析を行い、3群間で発現量に有意差の見られた遺伝子を抽出した。(候補10遺伝子)

さらにファブリー病患者28名の心臓MRI画像をAIにて分析し、MRIにおける各パラメータで遺伝子との相関性を検出し、有意に相関のある候補遺伝子を2つまでに絞り、統計解析により有意性などを検定し、ファブリー病における予後予測因子としての有用性を検討した。

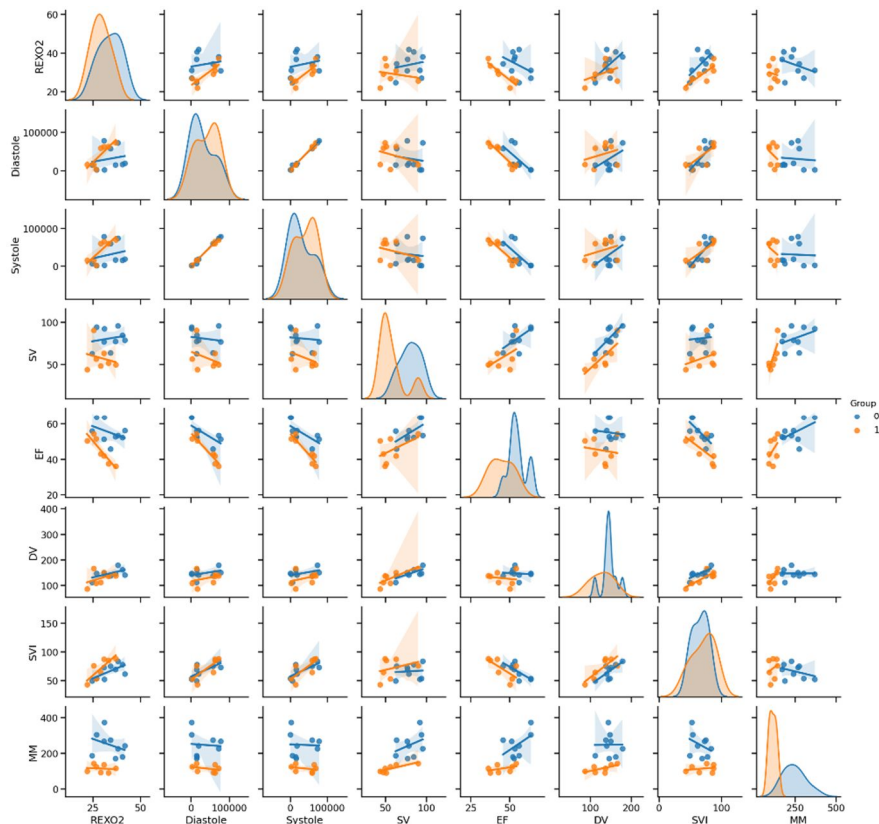
#### 4. 研究成果

正常、ファブリー病、3 群間で有意差検定し、候補遺伝子 10 個選出、この 10 遺伝子の発現量に関して正常群を除いた Fabry 病 23 名の心 MRI を AI で解析し ( Segmentation ) 各パラメータにおいて Fabry 病で心臓合併所見の有・無の 2 群間で差が出る遺伝子を 2 つ検出した。

- CHN1 (MRI 解析における Stroke volume と相関)
- COX6CP1 (Stroke volume, Ejection Fraction, Myocardiac Mass と相関)

遺伝子発現散布図からは CHN1 は 心合併症あり > なし > 正常 の順で多く発現、COX 6 CP1 は 正常 > 心合併症なし > あり の順で多く発現と逆相関の傾向。この 2 遺伝子発現の組み合わせ、もしくは単独の発現で FD の心合併症の予後予測が可能かどうかを検証。

ファブリー病の心合併症を予測する候補遺伝子として統計学的優位性を検証できれば、論文投稿を準備する予定となっている。



候補遺伝子に対して MRI 画像の各パラメータとの相関を AI で分析した結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	中田 典生  (Nakata Norio)  (80237297)	東京慈恵会医科大学・放射線科学講座・准教授   (32651)	
研究協力者	大橋 十也  (Ohashi Toya)  (60160595)	東京慈恵会医科大学・医学部看護学科健康科学・教授   (32651)	
研究協力者	西川 正子  (Nishikawa Masako)  (50373395)	東京慈恵会医科大学・臨床研究支援センター・教授   (32651)	

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