

データ駆動・AI 駆動を中心としたデジタルトランスフォーメーションによる生命
科学研究の革新

2021 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

二階堂 愛

理化学研究所 生命機能科学研究センター
チームリーダー

ゲノムレジリエンス破綻の理解と未来予測

主たる共同研究者:

Frith Martin (東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授)

光山 統泰 (産業技術総合研究所 人工知能研究センター 研究チーム長)

研究成果の概要

本年度は「ゲノム不安定性の計測法の開発」と「ゲノム不安定性の同定ワークフローとアルゴリズムの開発と運用」、「ロボットによる自動化とアトラス構築」について進めた。昨年度までに開発してきたゲノム不安定性の計測法の性能を Human Brain, ヒト胎児腎細胞(HEK293T)、ヒト白血病細胞(K562)を用いて確認したところ、目標の性能に到達していることを確認できた。次に薬剤によりゲノム不安定性を誘導して、ゲノム不安定性計測法により *de novo* のゲノム変異を捉えられるかを確認した。その結果、薬剤の影響で生じた *de novo* のゲノム不安定性とその細胞集団からの除去を単一細胞レベルで計測することに成功した。この手法を免疫応答、初期発生に応用した論文を出版した(1,2)。

計測データから全ゲノム規模の *de novo* のゲノム不安定性を抽出するために、データ解析ワークフローを開発した。まず昨年度に引き続き標準ワークフロー言語 NextFlow を用いてデータ解析自動化プログラムを開発した。このシステムは企業1社に技術移転され受託解析サービスが開始された。これに既存のゲノム不安定性の計算ツールを組み込んだ。またシーケンスリードのミスアライメントなどを避けて非タンパク質コード領域からのゲノム不安定性を同定するために、確率的アラインメントを用いたリードアラインメント手法を開発した。この手法を用いてヒト白血病細胞から代表的なゲノム不安定性を検出できた。

ゲノム不安定性の計測法の自動化のため、自走式の単腕 6 軸協働ロボットとサーマルサイクラーを複数台設置できるステージ、微量分注装置などを組み合わせた自動実験装置を開発した。このシステムを構築するうえで、マイクロウェルプレートのグリッパーなど関連する治具の開発、分注装置の精度出しと調整、機器制御盤の開発などを行った。微量核酸の扱いができるよう本システム全体を自作のクリーンブースを作製し、その中にシステムを配置した。システム内に温度湿度等のセンサ配置し環境モニタリングシステムの構築を行った。さらに湿度を一定に保つため除湿システムを導入し、DNA 精製の精度向上を図った。これらの一部の機能を利用し、スモールスケールで実験を行ったところ、エキスパートによる実験結果と遜色ない結果を得ることができた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Hiromi Nishimura, Yayoi Ikawa, Eriko Kajikawa, Natsumi Shimizu-Mizuno, Sylvain Hiver, Namine Tabata-Okamoto, Masashi Mori, Tomoya Kitajima, Tetsutaro Hayashi, Mika Yoshimura, Mana Umeda, Itoshi Nikaido, Mineo Kurokawa, Toshio Watanabe, Hiroshi Hamada. Maternal epigenetic factors in embryonic and postnatal development. *Genes to cells*. 2023.
- 2) Johannes N Wibisana, Takehiko Inaba, Hisaaki Shinohara, Noriko Yumoto, Tetsutaro Hayashi, Mana Umeda, Masashi Ebisawa, Itoshi Nikaido, Yasushi Sako, Mariko Okada. Enhanced transcriptional heterogeneity mediated by NF- κ B super-enhancers. *PLoS genetics* 18(6) e1010235 2022
- 3) Maik Herbig, Akihiro Isozaki, Dino Di Carlo, Jochen Guck, Nao Nitta, Robert Damoiseaux, Shogo Kamikawaji, Eigo Suyama, Hirofumi Shintaku, Angela Ruohao Wu, Itoshi Nikaido, Keisuke Goda. Best practices for reporting throughput in biomedical research. *Nature methods* 19(6) 633-634 2022