

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2022A - 3				
研究開発課題名	周産期医療に資する系統的症例収集体制構築とクリニカルシークエンス・クリニカルメタゲノミクス基盤整備による臨床研究の推進				
分類*	<input checked="" type="checkbox"/> ①	<input checked="" type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input checked="" type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input checked="" type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> S
主任研究者	所属	周産期センター 産科			
	役職	医員			
	氏名	鈴木 朋			
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年3月31日				

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

※ 今年度の研究実績及び成果に関して、500～1000字、文字の大きさ11ポイント程度で作成ください。

※ 計画書に記載された計画に対応して、どのような結果が得られたか記載してください。

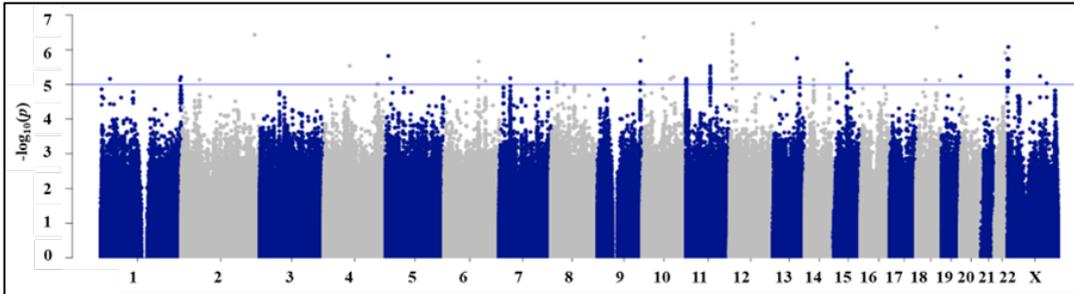
※なお、総括研究報告書は、国立成育医療センターホームページに掲載致しますのでご承知おきください。知財等の都合により、総括研究報告書のホームページへの掲載に不都合がある場合は事前に事務局にご相談ください。

日本人周産期細菌叢リファレンスデータの構築は、当院周産期センター・早産ハイリスク外来を中心に症例収集を進め、日本人早産ハイリスク妊婦の膣内菌叢の変化を妊娠時期による個体内の変化ならびに各妊娠時期での個体間比較目的に、2023年11月時点で、膣分泌物検体をそれぞれ妊娠初期、中期、中後期、後期、産後の5ポイントで、合計約200検体を収集した。今後分娩に至る症例が多数あり、最終的に300検体程度の収集が確実に見込まれる。また、生

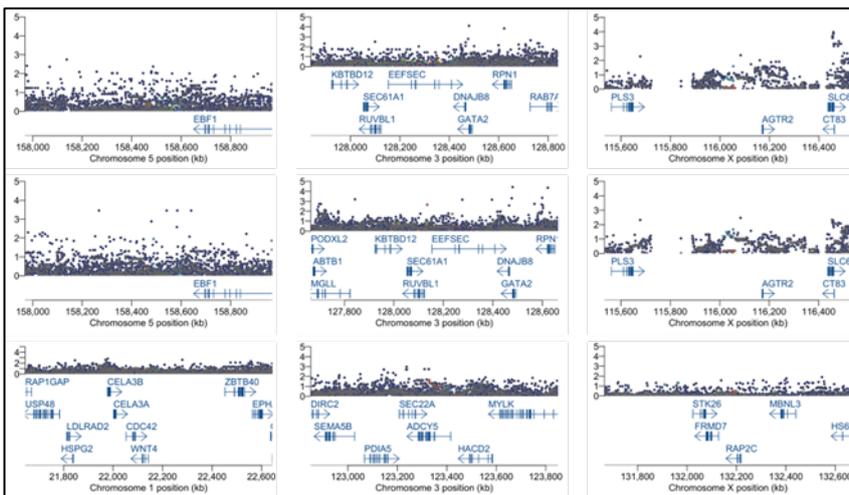
殖異常・周産期異常を呈する症例は合計 27 症例について成育バイオバンクの包括的同意を取得してバイオバンクで末梢血・臍帯・胎盤等の生体試料を収集するとともに、主に遺伝学的解析を進めた。以下、具体的な成果 3 例を挙げる。

#### 成果 1) 妊娠合併症の分子病態解明：早産の遺伝学的背景解析（論文 1）

本研究班の体制を利用し、本センター病院の早産群を中心に、早産群 403 例と正常産群 675 例を収集し、ゲノムワイド関連解析を行った。その結果、早産群で有意に高頻度のバリエーション ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ) は認められなかった（下図参照）。



また、早産、妊娠週数と関連する既知のバリエーションの周辺領域に注目したが、有意なバリエーションは認めなかった（下図参照）。



本解析では、早産特異的な関連多型を同定するには至らなかったものの、これらのデータは当初計画通り、日本人正常妊婦リファレンスデータとして極めて有用であり、論文発表 (*Hum Genome Var.* 2023;10:19) と共に、成育メディカルゲノムセンターホームページ上で公開する。

#### 成果 2) 安価かつ高速な DNA メチル化解析法(EMCap 法)の開発

従来、DNA メチル化解析は、バイサルファイト処理により約 99%のゲノム DNA が断片化されるため、網羅的配列解析の際の効率が低く、原理的に高コストになることが避けられなかった。そこで、TET2 / APOBEC 酵素処理を行うことで、高分子 DNA のまま高品質のライブラリーが作成が可能となり(Enzymatic Methyl-seq Capture, EMCap 法と命名)、その結果、従来より少ない網羅的配列解析データ量 (≒少ない次世代シーケンサーの試薬コスト) での解析が可能となり、コストを従来法の約 1/4 にしつつ、高精度の網羅的 DNA メチル化データを取得することに成功した (下図参照、*BMC Res Notes.* 2023;16:141.)

