

I-46

Web 環境を利用したバイオ実験室管理と
遺伝子診断システムのための RLGS 法の自動化

The Management of Biological Experimental Laboratories Using Web-based Environment
and Automation of the RLGS Method for Gene Diagnosis System

渡辺 弥寿夫^{†1} 中沢 政幸^{†2} 高橋 勝利^{†3} 山口 和男^{†4} 中野 幸一^{†5}
Yasuo Watanabe Masayuki Nakazawa Katsutoshi Takahashi Kazuo Yamaguchi Kouichi Nakano
河崎 哲男^{†6} 北野 景彦^{†6} 川島 寛爾^{†7} 上野 剛利^{†7} 西 和人^{†8}
Tetsuo Kawasaki Kagehiko Kitano Kanji Kawashima Taketoshi Ueno Kazuto Nishi

1. はじめに

ここ数年で様々な生命現象や生体機能が遺伝子レベルで解明されつつあり、ヒトゲノムのドラフトシーケンスはすでに明らかにされ、今やポストゲノムシーケンスの時代に入っている。医療においてヒト疾患、特にがん関連遺伝子のデータベース¹⁾が構築され、遺伝子診断・遺伝子治療は技術的にも社会的にも可能となってきた。我々は、遺伝子診断システムを目標にして、複数の遺伝子を網羅的に高速に調べることのできる RLGS (Restriction Landmark Genomic Scanning) 法²⁾に着目し、その解析を自動的に行えるようなシステムの構築を行ってきた³⁾。さらに、今回、Web カメラによるバイオ実験室の管理、RLGS 解析機器のデータ収集、RLGS 画像の解析・診断をネットワークを介して統合的に扱えるシステムの開発を行ったので報告する。

これは、新エネルギー・産業技術総合開発機構の平成12年度即効型地域新生コンソーシアム研究開発事業「分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発」で行った研究内容の一部である。

2. NonRI-RLGS 法による装置開発

これ迄、RLGS 法を利用して大規模にヒト DNA の解析を行ってきたのは、C. Plass のグループ⁴⁾で、日本では上田政和氏 (慶応大・医) のグループである。しかし、RLGS 法は、ゲノム DNA を2次元電気泳動法で展開・分画し、オートラジオグラフィを行うものであり、RI 標識のために特別な施設を必要とし、実験の各工程に高度なスキルを要する。また、すべての実験を手で行うと、結果を得るのに要する時間と経費、データの再現性と客観性に問題があった。

そこで、NonRI の標識法および信号検出法を新たに考案し、2次元電気泳動自動化装置とともに、泳動パターン読取装置を開発した。この装置は、メインラボからの指示により制御され、RLGS 画像パターンを送ることもできる。詳細は、紙面の都合上、省略。文献⁵⁾を参照されたい。

3. 分散バイオ実験環境

日本の現状では、当面、特に、バイオ情報の分野の人材

と研究設備を重要なリソースと考えなければならない。

そこで、本研究が想定している分散バイオ実験環境としては、図1のようにメインラボを置く研究機関のみならず、外部の研究機関にも分散して存在するバイオ実験室をネットワークで有機的につなぐ。もちろんインターネットを通して、外部のデータベースや関連の研究機関と接続されている。各実験で生成される大量のデータを能率よく処理するだけでなく、ラボ内の実験者 (テクニシャンあるいはアシスタント) との連絡や、実験機器の監視・制御を実現する。

コンピュータ上での操作は、図2にあるように Web ブラウザ画面上の矢印ボタンをマウスでクリックするだけで、各実験室に配置されているカメラ制御 (上下左右) を行うことができ、装置だけでなく、メインラボの指導者と Q&A ができる。また、電気泳動自動化装置や電気泳動パターン読取り装置の起動・停止などの操作も画面の下段にあるボタンをクリックすればよい。

また、ゲノム DNA 解析プロジェクト以外に、例えばプロテオーム解析などのラボと接続することで、これら関連する複数プロジェクトを連携させた分散ラボ環境も実現できる。

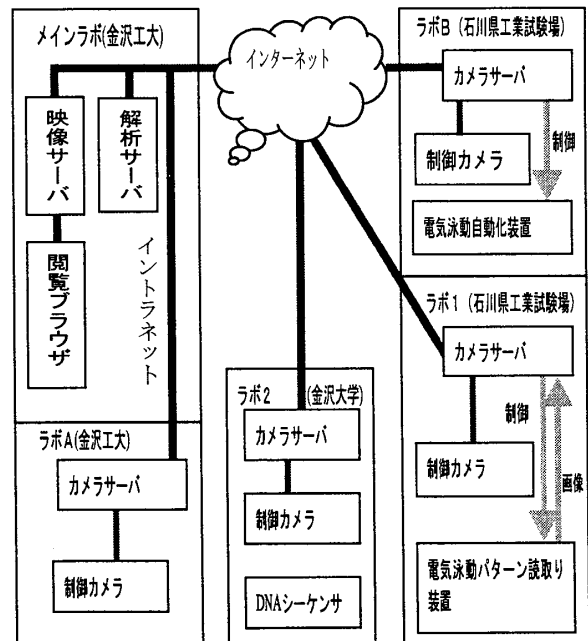


図1. Web カメラとネットワークによるバイオ実験環境

^{†1} 金沢工業大学 ^{†2} 金沢工業高等専門学校
^{†3} 産業技術総合研究所生命情報科学研究センター
^{†4} 金沢大学遺伝子実験施設 ^{†5} 石川県工業試験場
^{†6} インテック・ウェブ・アンド・ゲノム・インフ
オマティクス(株)
^{†7} (株)コスモサミット
^{†8} (株)エンバイオテック・ラボラトリーズ

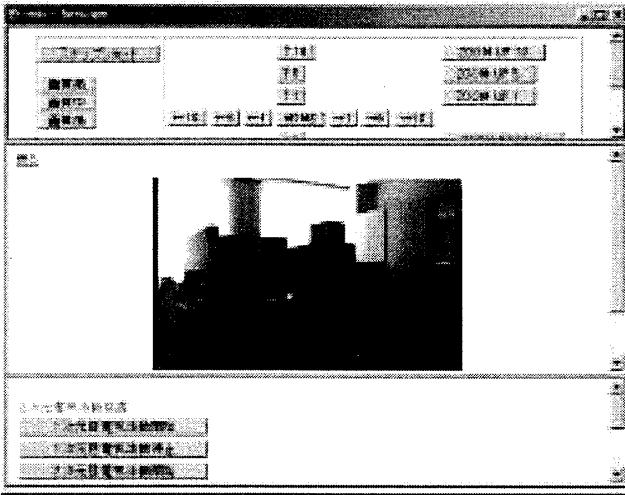


図2. Webカメラと二次元電気泳動装置の制御画面

4. 遺伝子診断システム

本システムは、実験により取得された2次元電気泳動画像データと患者等の属性データを関連付けて管理するデータベースシステム、2次元電気泳動画像データから抽出したスポット情報を管理するデータベースシステム、これらのデータベースシステムを利用して、特定のがんの特異的なスポットを選別する解析ソフトから構成される。システムは、図3のように機能的に分割した複数のサブシステムが連携して動作する形態をとり、ユーザーインターフェースはWWWブラウザを通して行われる。

このシステムの診断ロジックは、パターンの学習(分類)と認識(識別)という典型的なパターン認識問題にもとづく。すなわち、いくつかの症例に基づいて、ほぼ共通した特徴的なパターンを学習することによりマスタースポットパターンを作り、新たな診断対象パターンに対して、どのカテゴリかを識別する。しかし、限られた条件で、しかも患者の同意のもとで検体を利用させていただくので、文字パターンのように、いくらでも学習のためのデータが入手できるわけではない。現在、データの収集および、本システムの検証を行っているところである。また、複数遺伝子のスクリーニングだけでなく、基礎医学研究において、新規の遺伝子を発見できる道具としても、有用である。

WWWブラウザ上から入力されたRLGS画像に付帯する各情報と画像解析サブシステムによって解析されたスポット情報をもとに、疾病に特異的なスポットの抽出を行う。このためには、画像診断サブシステムは、条件を満たすデータをもとに複数のRLGSパターンのスポット情報を集約したマスタースポットパターンを生成する解析サブシステムに処理を投げかけ検索

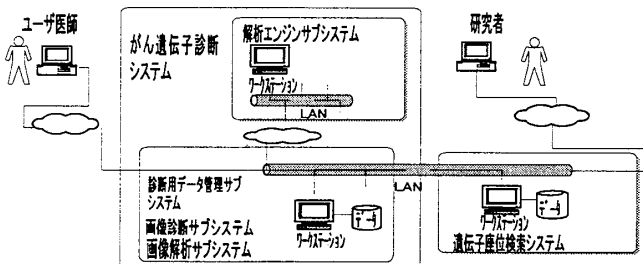


図3. 機能分散された遺伝子診断システム

条件に当てはまるスポット情報を取得する(図4参照)。臨床の現場では、PC上でWebブラウザにより、遺伝子診断サービスを受けることができる。さらに、遺伝子座位検索システムにより、配列データからの座位検索や座位近傍の遺伝子などの検索も行えるようになっている。

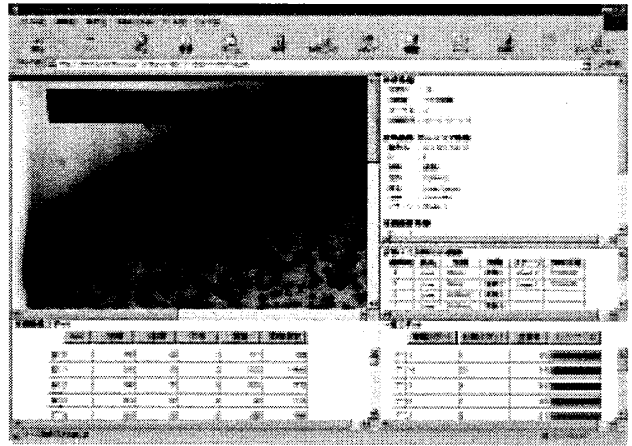


図4. WWWブラウザによる処理例

5. おわりに

WWW環境によるバイオ実験室・装置を統合的に管理、制御するシステム、およびWWWインターフェースを用いて大量のRLGS画像を解析、管理して、遺伝子診断に有用な情報を提供するシステムについて述べた。このシステムを用いることによってDNA抽出から遺伝子診断までを統合的に管理・運用することが可能となり、良い評価を得た。

今後は、RLGS画像をはじめとするデータの収集・蓄積や、コンピュータおよびネットワーク環境の進展に伴うシステムの更新を行い、また、医療情報を扱うことから、特に強力なセキュリティ機構を導入する必要がある。さらに、DNAチップとの市場性評価や新規技術の導入による装置開発を行う予定である。

なお、本研究を行うにあたり、上田政和先生(慶応義塾大学医学部)、源利成先生(金沢大学がん研究所)、町田雅之氏(産総研分子細胞工学研究部門)、浅井潔氏(産総研生命情報科学研究センター)には、アドバイザーとしてご指導いただいた。また、大村幸敬氏(㈱インテック)にはソフト開発、平間淳司先生(金沢工業大学)、米沢祐司氏、井上智実氏(石川県工業試験場)には、装置開発に貢献していただき、さらに、北川治恵さんには多くのバイオ実験をしていただいた。以上の方々とは本研究に携わった多くの研究員ほか、管理法人としての労を担っていただいた(財)北陸産業活性化センターの皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) http://www.cancer.gov/cancer_information/
- 2) Hatada,I.,Hayashizaki, et al.: *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 88,pp.9523-9527,1991
- 3) Takahashi,K., Nakazawa,M., Watanabe,Y.: *DNAinsight:A Web Based Image Processing System for Large Scale RLGS Analysis*, *Genome Informatics*,12,pp.212-221,2001
- 4) Costello,J.F. et al. *Nature Genet.* 24,pp.132-138,2000
- 5) 渡辺ほか、平成12年度即効型地域新生コンソーシアム事業「分散バイオ実験環境の情報統合化と遺伝子診断システムの開発」成果報告書,NEDO,2002.3.