



皆さんこんにちは。

NASHIM 設立 30 周年おめでとうございます

今回の 30 周年記念シンポジウムにて発表する機会をいただき、ありがとうございます。



私は 2005 年に NASHIM プログラムに参加する機会をいただき、血液学・分子疫学の分野で医療研修を受けました。

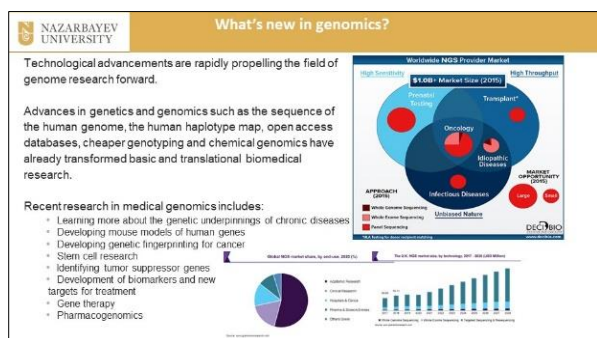
長崎大学では、山下教授、朝長教授、高村教授、関根教授がそれぞれの診療科の研究結果を発表され、また被爆者の治療や放射線障害研究の記録や指導について学ぶことができ、NASHIM にはとても感謝しています。

また、この写真にあるとおり、日本、特に長崎の医療制度に特化した病院やクリニックを訪問し、さまざまな医師をはじめ

とする方々にお会いすることができました。

長崎の人々は「平和」という言葉に特別な認識があり、1945 年に起こった広島・長崎の悲劇を繰り返さないための努力を続けています。

NASHIM がこの分野に関して与えた素晴らしい影響力は計り知れないものです。改めて、30 周年おめでとうございます！

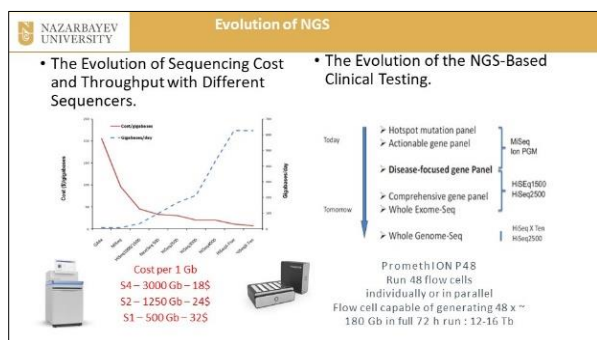


技術の進歩は、ゲノム研究の分野を急速に前進させています。ヒトゲノムの配列、ヒトハプロタイプマップ、オープンアクセスデータベース、安価なジェノタイピング、ケミカルゲノミクスなどの遺伝学とゲノミクスの進歩は、すでに基礎研究と橋渡し研究を一変させました。

最近のバイオメディカルゲノミクスの研究は、医学のほとんどすべての分野にわたります。

そして、出生前検査、腫瘍学、移植、感染症などにおいて、全ゲノム配列がより活躍していることを確認できます。

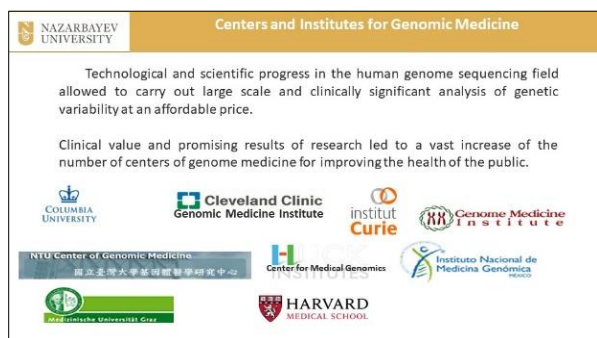
また、以前は学術的な研究ばかりでしたが、現在では大手製薬会社や民間企業でも、さまざまな実用的な目的でゲノム研究が増えています。



この10年、シーケンスプラットフォームの発展により、1ギガベースあたりのコストは低下しています。2003年に完成した全ゲノムが30億ドル近くでしたが、今はX-TenやNovaSeqを使えば1000ドルで全ゲノムシーケンス解析ができるようになりました。2017年に発売されたNovaSeq 6000は、S4フローセルを使うと1ギガベースあたりのコストがほぼ18ドルになります。さらに、48時間で3000ギガベースの情報を得ることができます。

NGSベースの臨床検査の進化も非常に有望です。

ホットスポット変異パネルやアクションナブル遺伝子パネルは、以前はMiSeqやIon Torrentの機械で行われていましたが、現在はHiSeqシリーズのプラットフォームを使って全エクソームシーケンス解析を行い、HiSeq X-TenやNovaSeqを使って全ゲノムシーケンス解析を行うことができるようになりました。また、PromethION 48は、Oxford Nanopore Technologiesの最高スループットプラットフォームで、48個のフローセルを個別または並行して動かし、72時間で最大12~16テラバイトの情報を得ることができ、DNAフラグメントに沿って生成されるため、大きなフラグメントDNA変更にも使用することができます。



ヒトゲノムシーケンス分野の技術的・科学的進歩により、大規模かつ臨床的に重要な遺伝的変異の解析を手頃な価格で実施することが可能になりました。

NGS技術はすでに多くの国で医学研究に不可欠な要素となっており、ほとんどの主要施設はゲノム配列決定の専門知識を利用することができます。

このスライドにあるのは、非常に強力なゲノムプラットフォームを持ついくつかのセンターと大学です。そのほとんどが、現在進行中の研究プロジェクトにおける私たちの共同研究者です。



このスライドでは、ナザルバエフ大学のキャンパスの写真をお見せしたいと思います。

白い矢印は、私たちの生命科学研究センターがある場所を示しています。そして、この写真は本学医学部の本館と大学医療センターです。

NAZARBAYEV UNIVERSITY  
NATIONAL LABORATORY OF ASTANA

Center for Life Sciences

- Laboratory of Genomic and Personalized Medicine
- Laboratory of Bioinformatics and Systems Biology
- Laboratory of Epidemiology and Public Health
- Laboratory of Human Microbiome and Longevity
- Laboratory of Translational Medicine and Life Sciences Technologies
- Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine
- Laboratory of Biophotonics Imaging
- Laboratory of Biosensors and Bioinstruments

Center for Energy and Advanced Materials Science

- Laboratory of Advanced Materials and Systems for Energy Storage
- Laboratory of Materials Processing and Applied Physics
- Laboratory of Computational Materials Science for Energy Application
- Laboratory of Advanced Solar Energy Materials and Systems

また、他の研究室との共同研究、学際的なプロジェクトも行っています。

NAZARBAYEV UNIVERSITY Background

- The understanding of genetic variation in the Kazakhstani population is a challenge due to the lack of a high-quality Kazakh reference genome.
- Our projects will enrich the current data by producing a reference genome database specific to Kazakhstan citizens and drive large scale scientific discovery.
- There has been a remarkable progress of personalized medicine in the scientific basis and clinical applications on cardiovascular diseases (CVDs) after its introduction in the late 1990s.
- Cardiovascular disease remains one of the leading causes of death worldwide, and therefore, it is a main focus of research and treatment.

#Isheneva A. *Genomic perspectives on Kazakhstan*. *Cent. Asian J. Glob. Health*. 2024;1(1):24-25. doi: 10.5389/CAJGH.2023.1.01.ecollection.2023.

2010年に生命科学センターが設立され、2015年にエネルギー・先端材料科学センターと統合し、アスタナ国立研究所を設立しました。現在、生命科学センターには8つの研究室が、エネルギー・先端材料科学センターには4つの研究室があります。

ゲノム・個別化医療研究室とバイオインフォマティクス・システムバイオロジー研究室は、共同プロジェクトにおいて密接に連携しています。

高品質のカザフ参照ゲノムがないため、カザフスタンの人々の遺伝的変異を理解することが課題となっています。

私たちのプロジェクトは、カザフスタン国民に特化した参照ゲノムデータベースを作成することで現在のデータを充実させ、大規模な科学的発見を推進するものです。

全ゲノムプロジェクトの目的は、健康管理を促進し、ナザルバエフ大学のオミックス主導型研究・イノベーションの拠点としての位置づけを図ることです。

個別化医療は1990年代後半に導入され、現在も研究が進められており、循環器疾患への臨床応用の分野では目覚ましい進展がありました。心血管疾患は、カザフスタンにおける主要な死亡・罹患原因の1つであるため、私たちのプロジェクトでも優先的に取り組んでいる研究分野の1つです。

NAZARBAYEV UNIVERSITY Laboratory of Genomic and Personalized Medicine Genomic studies

Our main achievements

NGS Whole Human Genome of KZ individuals TGS - 500 Clinical genomics

Population genetics (Y chromosome) - 3000 Whole exome - 114 Metabolo studies and functional genetics - 110

Kazakhstani Reference Genome Database

Genetic panel for Targeted NGS sequencing using Illumina's Infinium Genotyping BeadChip technology

Genetic Marker of Sudden Cardiac Death - 1750 variants

私たちの研究室での主な成果やプロジェクトの方向性は、最先端のシーケンス技術を使って、短いDNA断片、長いDNA断片両方のシーケンスを用いて包括的なゲノムデータを作成することです。また、これらの最新のバイオインフォマティクスツールを用いてゲノムデータを検出・解析し、優れたバイオインフォマティクスクラスとストレージシステムを構築し、大規模全ゲノムプロジェクトを推進します。

セマンティック技術を導入して、ゲノムデータを抽出し、臨床に役立つ情報に変換します。また、並行して腫瘍プロジェクト、カザフスタンオリンピック選手の心血管障害、様々な疾患における心臓突然死の素因の違い、さらに、冠動脈疾患の疫学において現在高い影響力を持つ細菌やウイルスの全ゲノムの研究などの臨床ゲノムプロジェクトを進めています。

NAZARBAYEV UNIVERSITY Aims and objectives of projects

Aim

to understand the relationship between genomics, disease and wellness in a way that is specific to the Kazakhstani population.

Objectives and Expected results

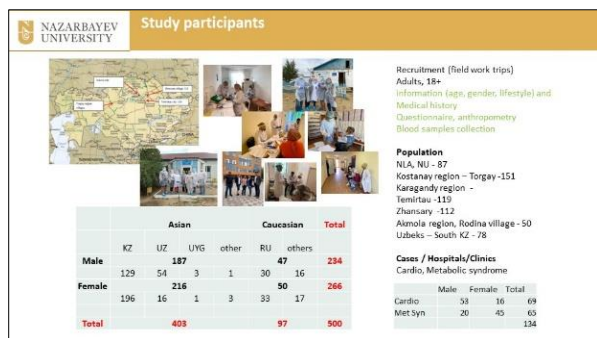
- To create Kazakhstani reference genome database to assist in the health of the population.
- To equip scientists, physicians and other healthcare practitioners with high quality information and knowledge.
- To enable advanced diagnosis and treatment options based on genomic data
- To deliver personalized and prevention programs tailored to an individual's unique genetic makeup.
- To build a capacity to employ large scale sequencing and massive data analysis
- To raise intellectual potential
- To introduce new technologies

このプロジェクトの全体的な目的は、カザフスタンの人々に特化した形でゲノムと病気や健康との関係を理解することです。私たちはカザフスタン国民の健康管理を支援するため、カザフスタンの参照ゲノムデータベースを作成したいと考えています。

科学者、医師、その他の医療専門家に質の高い情報と知識を提供し、ゲノムデータに基づく高度な診断と治療の選択肢を可能にし、個人特有の遺伝子構成に合わせた個別化・予防プログラムを提供し

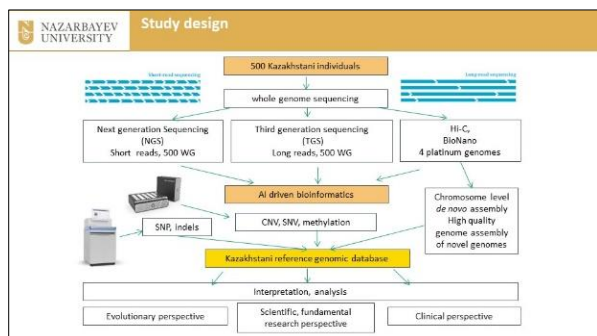
たいと思います。

そしてもちろん、大規模なシーケンスやバイオインフォマティクス解析を行う能力を構築し、本学だけでなくカザフスタンの知的ポテンシャルを高めることです。そしてもちろん、新しい技術を導入することです。



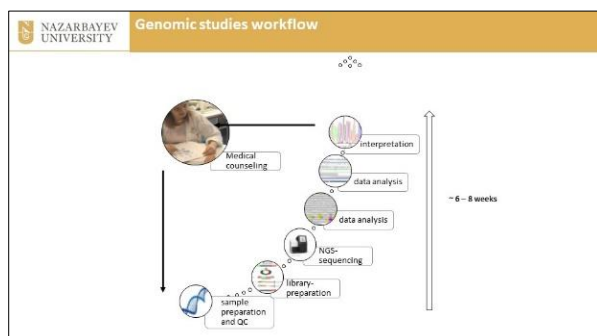
私たちのプロジェクトでは、通常フィールドワークを行い、カザフスタンのさまざまな地域から研究参加者を募集しています。ここでは、カザフスタンの中央アジア地域に住むアジア系とコーカサス系を含む 500 人のコホートを作成したフィールドワークの様子を写真でご覧ください。

また、病院や診療所と協力して、心臓病、代謝症候群、糖尿病などの患者さんの臨床コホートも作成しています。



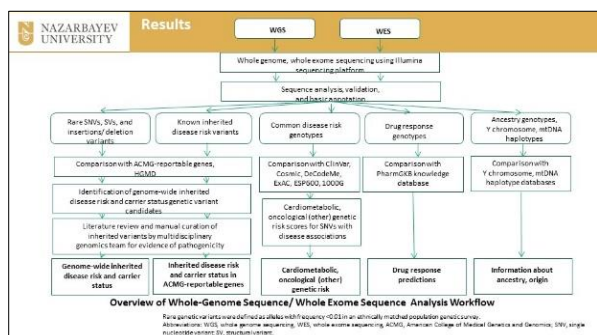
研究デザインとしては、次世代シーケンシング、第3世代シーケンシングを用いた全ゲノムシーケンスを行い、これらの技術によって得られた全データを解析し、カザフスタンの参照ゲノムデータベースを形成する予定です。

解析の結果、進化的視点、科学的視点、基礎的視点、臨床的視点からの研究が可能になります。



ゲノム研究のワークフローには検体の準備、ライブラリーの準備、シーケンシング、データ解析などいくつかの順序がありますが、私たちの研究で最も重要なのは、解釈したデータをすべて医師に渡し、医師が患者さんとそのご家族に診断、治療、今後の管理について話をする、医療カウンセリングも含まれることです。

疾患によって異なりますが、通常6~8週間かかります。



全ゲノムデータおよび全エクソームシーケンスデータの解析の全体的なワークフローには、稀な SNV、構造変異、挿入/欠失変異、既知の遺伝性疾患リスク変異、一般的疾患リスク遺伝子型、薬剤反応遺伝子型、家系遺伝子型、Y染色体、ミトコンドリア DNA ハプロタイプの解析も含まれます。

これらの部分をすべて解析しながら、ヒト遺伝子変異データベース (HGMD)、ACMG ガイドライン、ClinVar、Cosmic、DecodeMe などの国際的に存在するデータベースとの比較、すべての薬理遺伝学研究成果を蓄積した PharmGKB 知識データベースとの比較などを行い、様々なデータベース

を利用しています。

その結果、ゲノムワイドな遺伝性疾患リスクやキャリアステータス、ACMG 報告対象遺伝子における遺伝性疾患リスクやキャリアの状態、心代謝系、腫瘍系遺伝リスク、あるいは他の合併症疾患リスク、薬剤反応予測、



**Summary: predispositions**

1. Watch out for high fat in diet (PPARG)
2. No smoking (FASLG)
3. Predisposition to Hypertension: 1.8x increased risk for high blood pressure (ADD1)
4. High probability of dark hair and skin. If European ancestry—dark hair (SLC45A2)
5. Rheumatoid arthritis: 1.9x increased risk (ITGAV, STAT4)
6. Coronary Artery Disease: 1.9x increased risk (rs1333049)
7. Prostate cancer (RFK6, rs6983267, ELAC2)
8. Macular degeneration (ARMS2, HTRA1)
9. Heart diseases (rs2943654, rs10757278, rs2393206)
10. Increased risk of type 2 diabetes (CDKAL1, SLC30A8)
11. Increased risk of male pattern baldness (rs2180439)
12. Ribavirin-induced anemia during anti-hepatitis C virus therapy (ITPA)
13. Lower risk of dementia and Alzheimer's disease (CETP)
14. Dry earwax – likely Asian ancestry (ABCC11)
15. No body odour (ABCC11)
16. Extra tasting ability (TAS1R3, TAS2R38)
17. May be better long-term memory (PRNP)
18. Advantage in memory and attention tasks (COMT)

そして、このサマリーの後に、それぞれの患者さんに対して健康やライフスタイルの改善についての提案を行うための結論が出るのです。

**High admixture and genetic heterogeneity of Kazakh individuals**

the PCA analysis of Kazakh individuals with several Central Asians and other Eurasians in HGDP and Jorde genomic projects to show position of the Kazakh samples in genetic maps of human populations in Eurasia

The first and second principal component mainly reflect the geographic distribution of the populations, with the majority of genetic variations is explained by their locations (Xing et al., 2010).

ゲノム解析は、私たちの遺伝的背景を理解するチャンスでもあるのです。カザフ人には、高い混血と遺伝的異質性が見られました。

Jorde ゲノムプロジェクトやヒト遺伝子データベースプロジェクトの中央アジア集団やユーラシア集団との PCA 比較分析を行い、ユーラシア大陸の人類集団の遺伝地図におけるカザフサンプルの位置づけを明らかにしました。第一主成分と第二主成分は、主に集団の地理的分布を反映しています。また、カザフ

フスタン人の集団は中央アジアに集積していることから、世界地図を反映していることがわかります。

また、ADMIXTURE は、ゲノム解析において、集団の SNP データを解析するための全般的なツールです。ここでは異なるデータセットから得られた 3,000 以上の全ゲノムを用いて ADMIXTURE 解析を行ったところ、5 から 10 の祖先グループが我々の集団を形成していることがわかり、カザフ人種の遺伝的異質性を示すことができました。そして、カザフ人種は非常に異質であり、ハザラ人、ウイグル人、キルギス人と非常に近いことがわかります。アフリカや東アジア人口は、私たちカザフ人口と比較するとより均質であることがわかります。

**High admixture and genetic heterogeneity of Kazakh individuals**

- Identified mitochondrial DNA haplogroups for 61 sample : two main haplogroups H,D from West Europe and East Asia and several smaller haplogroups T,C,U,A,N,B,J from other parts of Eurasia.
- Identified Y-chromosome haplogroups for 32 samples: the key haplogroups are C,O,G,R from East Asia, West Asia and West part of Eurasia
- Data analysis of mtDNA and Y chromosome reflect the historical, traditional factors involved in the formation of the gene pool of the Kazakh population.

私たちのサンプルに含まれるミトコンドリア DNA のハプログループは重要な発見でした。

西ヨーロッパと東アジアの H と D が 2 つの主要なハプログループで、ユーラシア大陸の他の地域の T、C、U、A、N、B、J がいくつかの小さなハプログループです。Y 染色体解析では、東アジア、西アジア、ユーラシア大陸西部から C、O、G、R のハプログループが多く検出されています。ミトコンドリア DNA と Y 染色体の解析は、我が国の遺伝子プールの形成に関

与した歴史的、伝統的な要因、さらには遊牧民のライフスタイル、シルクロード貿易の発展などを反映しています。

**Targeted sequencing**

**Implementation of „Cardio-gene-panel“ sequencing by NGS technologies –**

**One Design to cover the various clinical phenotypes**

Genome size: 3,200,000,000 bp (3.2 billion bp)

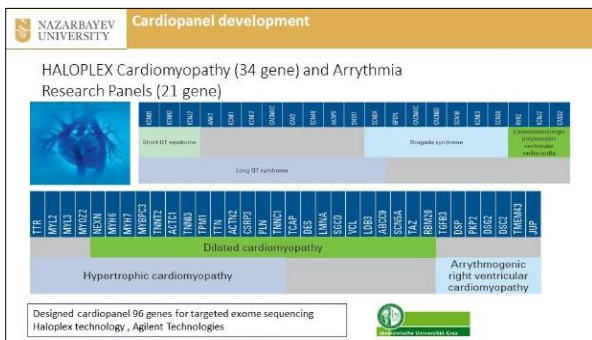
~ 1% of the genome encodes an extract (genes encoding a protein) = 30,000 genes

1-15 genes are usually sufficient for routine diagnostic testing covering > 65% of cases

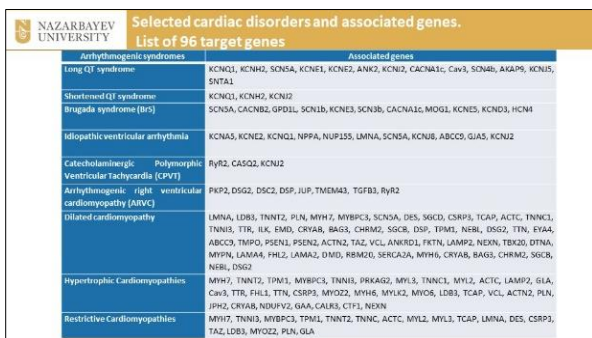
全ゲノムシーケンス自体、広い範囲で行う場合にはまだコストが高い状況です。特定の遺伝子にターゲットを絞ったシーケンスが非常に重要なのはそのためです。

ゲノムサイズが 32 億塩基対以上の場合、タンパク質をコードする遺伝子はゲノム全体のわずか 1%、約 25,000~30,000 個に過ぎません。また、通常、ルーチンの診断検査では、最大 15 個の遺伝子で 65%以上の症例をカバーすることができます。

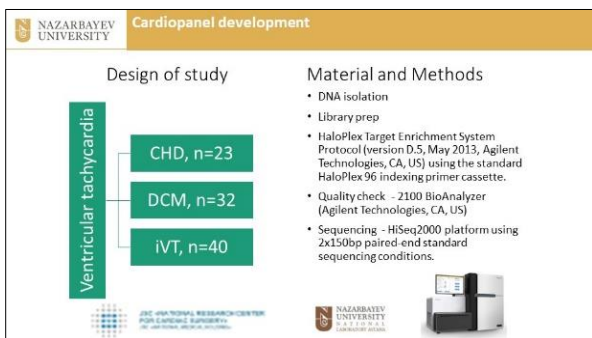
そのため、循環器病学におけるさまざまな臨床表現型をカバーするデザインとして、現在 NGS 技術を用いた心遺伝学的パネルの作成に取り組んでいます。



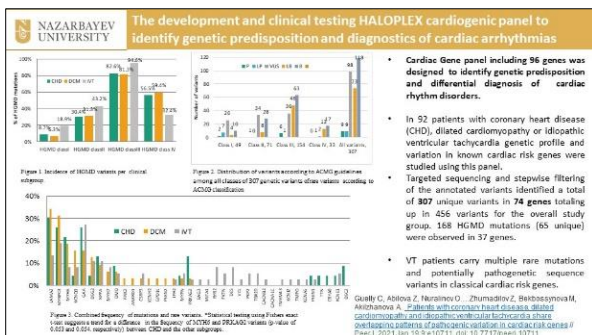
遺伝子パネルには、HALOPLEX 心筋症パネル (34 遺伝子) と不整脈パネル (21 遺伝子) の 2 つがあります。さらに別の心筋症に関連する遺伝子も加え、独自のパネルを作成しました。



この表には QT 延長症候群、QT 短縮症候群、ブルガダ症候群、透析型心筋症などの不整脈誘発性症候群が載っています。これらの疾患との関連が示される遺伝子をコードしているものは、すべて私たちの研究対象となっています。



今後は作成したパネルを冠動脈疾患、透析心筋症、特発性などの心室頻拍患者で検証し、本パネルを用いた患者の異なる遺伝的背景を明らかにする予定です。



このグループでは、74 の遺伝子に 307 の独自変異が見つかり、そのうち 168 はヒト遺伝子変異データベース (HGMD) にも記録されており、65 の遺伝子変異は既存のデータベースでは見つからず、独自のものでした。

また、ACMG のガイドラインによると、最大 10 の病的変異と病的変異と思われるものが見つかっています。

冠動脈疾患、ARVC、特発性心室頻拍の患者においては、異なる心疾患における遺伝子変異の発現パターンが重なり合っ

ていることがわかりました。

**NAZARBAYEV UNIVERSITY** The development and clinical testing HALOPLEX cardiogenic panel to identify genetic predisposition and diagnostics of cardiac arrhythmias

**Patient ID No 239**  
 Woman 23 years old, Kazakh.  
 The onset of CPVT is 13 years old.  
 Dx: Idiopathic ventricular arrhythmia: CPVT

Family history is negative for syncope and SCD episodes.

CPVT was identified by a history of syncope and the appearance of characteristic ECG patterns with mono / polymorphic ventricular premature strokes, followed by bidirectional ventricular tachycardia and areas of polymorphic ventricular tachycardia.

Complaints of heart attack, shortness of breath on exertion, weakness and fatigue.  
 She had palpitations, dizziness, convulsions, episodes of fainting, frequent respiratory infections, chronic pyelonephritis, scoliosis since childhood.

At the age of 16, idiopathic heart rhythm disturbance was diagnosed, and in 2000, KZNT was verified. During the subsequent period, she did not have syncopal attacks.

The variant found in patient No. 239 is very likely **de novo**, since both parents (# 247 and # 248) were investigated, this genetic variant was not found in them.  
 Both parents show no pathological heart symptoms. In addition, all brothers and sisters No. 239 were tested, showing a negative result.

Akilzhanova A et al // PLoS One. 2014 Jun 30;9(6):e101059

ここでは心血管疾患があり、カテコールアミン作動性多形性心室頻拍を呈した患者の症例を報告します。この患者はヒトリアノジン受容体遺伝子に de novo 変異が認められましたが、このような変異は兄弟姉妹や両親で確認されていなかったため、想定内であったと思われます。

**NAZARBAYEV UNIVERSITY** The development and clinical testing HALOPLEX cardiogenic panel to identify genetic predisposition and diagnostics of cardiac arrhythmias

Polyphen-2: #239: RYR2 c. A13892T; p. D4631V  
<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>

MutationTaster: #239: RYR2 c. A13892T; p. D4631V  
 Mutation detected in exon 95 (c.A13892T; p.D4631V)  
 In-silico analysis using Mutationtaster predicted a probability score of 0.99999 for pathogenicity of the variant.  
[www.mutationtaster.org/](http://www.mutationtaster.org/)

Figure showing Polyphen-2 and MutationTaster results for the variant.

この突然変異は、Polyphen と MutationTaster によって予測された病原性であり、また病気が突然変異を引き起こしたということも示しています。

**NAZARBAYEV UNIVERSITY** The development and clinical testing HALOPLEX cardiogenic panel to identify genetic predisposition and diagnostics of cardiac arrhythmias

**Results: Case 2**  
**Patient, ID # 271**  
 Male, 42 years old, Korean.  
 Diagnosis: Idiopathic VT: unstable paroxysmal VT  
 Age at manifestation of disease symptoms - 41.

Complaints of monotonous pain and numbness of the left hand, not associated with physical stress.

Holter ECG: fixed episodes of unstable ventricular tachycardia.  
 Laboratory tests showed hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

EchoCG did not reveal any structural abnormalities of the heart.  
 The treadmill test is negative, exercise tolerance was high, and weekly for the last 1.5 years has been exercising.

Laparoscopic surgery for hernia of the esophageal opening (2010).  
 Chronic erosive gastritis, GERD, sclerotherapy for the thyroid gland.  
 Family history is negative for ARIA.  
 Former smoker.

A new mutation was discovered in **exon 37 of the RYR2 gene (c.65428C, p.V1810L)**  
 Option RYR2, observed in patient number 271, was inherited by one (ID No. 274) of the three sons of the patient.  
 In the mother (No. 356) of patient No. 271, this genetic variant was not detected in exon37.

Akilzhanova A et al // PLoS One. 2014 Jun 30;9(6):e101059

もう1つの例は発作性上室頻拍の不整脈を持つ男性で、同じ遺伝子、RYR2 受容体遺伝子のエクソン 37 に変異が見つかりました。

また、患者の息子さんにも同じ変異が見つかりました。遺伝カウンセリングの後、息子さんについて循環器専門医による医学的評価を行い、適切にケアしていくことが勧められました。

**NAZARBAYEV UNIVERSITY** The development and clinical testing HALOPLEX cardiogenic panel to identify genetic predisposition and diagnostics of cardiac arrhythmias

Polyphen-2: #271: RYR2 c. 65428C; p.V1810L

MutationTaster: #271: RYR2 c. 65428C; p.V1810L

Figure showing Polyphen-2 and MutationTaster results for the variant.

突然変異は損傷領域でも検出されており、病気がその変異を引き起こしたことを MutationTaster でも示しました。



**Genome-associated personalized antithrombotic therapy in patients with high risk of thrombosis and bleeding**

• Genome guided treatment approach in anti-thrombotic therapy for patients with high risk of thrombosis and bleeding were implemented into practice of the National Scientific Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan.

• August 2012 - first heart transplantation in Kazakhstan, LVAD implantations >100

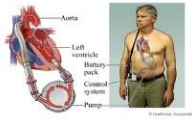


• August 2018 - implantation of a fully artificial heart into 60-year-old patient, who was suffering terminal stage heart failure. A group of specialists from CARMAT, a medtech company, and Airbus created the one million euro (US\$ 1.16 million) artificial heart.

• 100 patients with implanted left ventricular assist device (LVAD) operated at National Scientific Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan were included into study.

• Polymorphisms in genes involved in the metabolism of antithrombotic drugs (VKORC1, CYP2C9, GGCX, HMGCR, CYP4F2, UGT1A9, P4503 etc.) were genotyped. According to the genotyping results optimal dose of Warfarin were calculated and recommended.

• Genetic screening for markers of sudden cardiac death in patients with cardiac arrhythmias and personalized approach for antithrombotic treatment were implemented into practice of the National Scientific Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan.

• Genetic counselling for patients

また、血栓症や出血のリスクが高い患者に対する抗血栓療法におけるゲノムガイド治療も、私たちのゲノムデータ臨床的活用の一つです。

この方法はカザフスタンの国立心臓外科センターで実践されています。同センターはカザフスタン初の心臓移植、補助人工心臓 (LVAT) 移植、技術会社 Carmat と Airbus との共同による完全人工心臓の患者への移植で非常に有名です。

また、抗血栓薬の代謝に関わる遺伝子を含む遺伝子パネルを

導入し、遺伝子解析の結果、抗凝固薬であるワルファリンやアスピリンの至適用量を算出し、患者さんに推奨しています。

**Genomic and transcriptomic profile of esophageal cancer**

• Esophageal cancer is the sixth common cancer in Kazakhstan, and usually not detected until it has progressed to an advanced incurable stage.

• Aim: To identify genetic basis of esophageal squamous cancer by performing whole human genome/exome and large scale RNA (transcriptome) sequencing study.

• Total RNA sequencing of Kazakhstani patients with Esophageal cancer using HiSeq2000 Illumina was performed.

• genes involved in carcinogenesis of esophageal cancer - potential targets for the development of diagnostic markers and cancer therapy

• 54 tissue samples were sequenced for complete transcriptome (27 normal and 27 cancer samples) of 27 Kazakhstani patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) using next-generation sequencing technologies (Illumina HiSeq 2000).

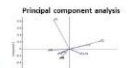

• 1072 down-regulated and 1963 up-regulated genes were identified.

• Functional analysis of up-regulated genes revealed the most significant enrichment for genes encoding products in the category of "cell cycle", "DNA replication" and "lysosome".

• down-regulated genes in the category "metabolism of lipids and lipoproteins", "valine, leucine and isoleucine degradation" and "propanoate metabolism".

Biological process network

Biological signaling

また、ゲノム研究をはじめとするオミックス研究を腫瘍学に応用しています。その一例がカザフスタンで6番目に多いがんである食道がんで、通常はすでに進行し治療が難しい状態になるまで発見されません。

私たちは患者の Total RNA シーケンス、ゲノムシーケンスを行い、「細胞周期」、「DNA 複製」、「リソゾーム」の異なるカテゴリーで発現低下、発現上昇する遺伝子を発見し、この患者の治療や予後のターゲットを探ろうとしています。現在もこの

研究を継続し、規模や患者数を拡大しています。

**Mapping the eco-social and genetic factors that determine susceptibility to tuberculosis in the Republic of Kazakhstan**

• Aim: Evaluate the role of exogenous and genetic factors in the formation of susceptibility to TB infection, and the impact of phenotypic and genotypic properties of Mycobacterium tuberculosis on clinical course, outcome of the disease and the development of the epidemic process of tuberculosis.

• The genetic risk factors for tuberculosis were studied

• 10 SNP in 6 human genes were identified and showed associative relationship with the development of tuberculosis in 1569 study participants.


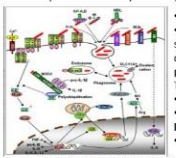
These include the following polymorphisms of:

• Toll-like receptor gene 8 (TLR8) in the total group

• Tc1 and Bmi1 vitamin D receptor gene and a gene IF-γ in women.

• genes IF-γ (A / A) and TLR8 (G / A) by ethnicity

GWAS and WGS studies to study human immune response on M.tuberculosis are ongoing

私たちはカザフスタンの医療にとって大きな負担となっている結核の分野でもゲノムプロジェクトを行っています。結核に罹患した患者のゲノム免疫反応を調べることで、宿主-病原体の相互作用を推定しています。

**Mapping the eco-social and genetic factors that determine vulnerability to tuberculosis in Kazakhstan**

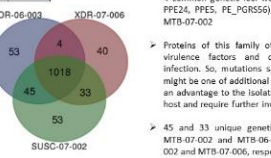
Form	LAM	Beijing	Ural	Haarlem	Statistics
Monoresistant	22	778	0	0	n=778, p<0.001
Poliresistant	18	71	0	0	n=89, p<0.001
MDR	0	87	0	43	n=130, p<0.001
Susceptible	7	39	23	205	n=274, p<0.001

• For the first time in Kazakhstan 20 whole genomes of M.tuberculosis with different drug resistance profiles were sequenced using Roche GS FLX platform.

• In MDR and XDR isolates Mtb-06-003 and Mtb-07-006 A common genetic loci were found (genes PE\_PGRS24, PPE24, PPE5, PE\_PGRS56), that were not observed in Mtb-07-002

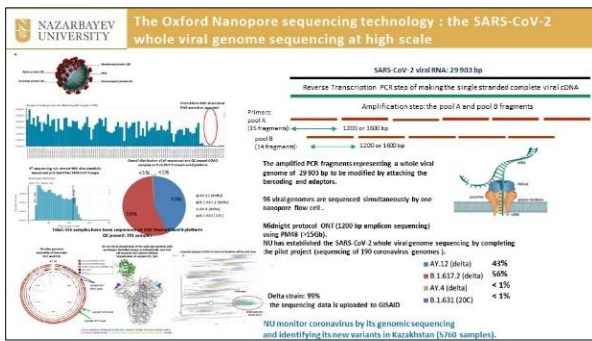
• Proteins of this family of genes may play a role of virulence factors and contribute to a successful infection. So, mutations specific to these two isolates might be one of additional virulence factors that provide an advantage to the isolates in the interaction with the host and require further investigation.

• 45 and 33 unique genetic loci were found between Mtb-07-002 and Mtb-06-003, also between Mtb-07-002 and Mtb-07-006, respectively.



そして、カザフスタンで流通している結核菌の全ゲノムシーケンス解析を行い、全原発患者のうち 87%が MDR に属することを明らかにしました。

結核の耐性型の中では、北京系が優勢になっています。この研究は現在も継続中で、規模を拡大し、全ゲノム解読する患者数、微生物数を増やしていく予定です。



SARS-CoV-2 の流行は、Oxford Nanopore のシーケンシ解析利用の良い例です。

私たちは、「Midnight」プロトコルを確立し、コロナウイルスの全ゲノム解析を行い、新しい変異体を発見するためにこの技術を利用しています。

11月に実施したパイロット研究では、それまで配列決定された株の99%がデルタ株でしたが、最近はおミクロン株が多くなっています。

そして、この全ゲノム配列は、国際的に利用可能な GISAID プラットフォームにアップロードされ、コロナウイルスの全ゲノムデータがこのデータベースに統合されています。

**NAZARBAYEV UNIVERSITY Conclusions**

- Populational whole genome sequencing enhance understanding of genetic variation in the Kazakhstani population
- Creation of high-quality Kazakh reference genome and Kazakhstani Genomic Database will be valuable source of data to get insights into wellness and disease in Kazakhstan.
- Whole genome sequencing may be the method of choice not only in cases with a specific clinical phenotype that needs to be diagnosed, but also in the context of screening carriers.
- Targeted sequencing can be used to diagnose, screen, predict a particular phenotype.
- Disclosure of WGS / WES / TS results to a patient is not a problem if genetic counseling is provided to a health care provider with an education in genetics before and after the test in accordance with international guidelines and in accordance with ethical standards.

これまでの内容をまとめます。

集団的全ゲノム配列決定により、カザフスタン人の遺伝的変異の理解が深まります。高品質のカザフ参照ゲノムとカザフスタン版ゲノムデータベースの作成は、カザフスタンの健康と病気に関する洞察を得るための貴重なデータソースとなります。全ゲノムシーケンス解析の結果は、カザフスタンの国民に特化した参照ゲノムデータベースを作成することにより、現在のデータを拡大し、大規模な科学的発見を促進します。

全ゲノムシーケンス解析は診断が必要な特定の臨床表現型を持つ症例だけでなく、保菌者のスクリーニングの文脈でも選択可能な方法としての可能性を秘めています。

診断、スクリーニング、特定の表現型の予測にはターゲットシーケンスを使用することができます。全ゲノムシーケンス解析、全エクソームシーケンス解析、ターゲットシーケンス解析の結果を患者に開示することは、国際ガイドラインと倫理基準に従い、解析前後に遺伝学の教育を受けた医療従事者がきちんと遺伝カウンセリングを提供すれば問題ないといえます。



最後に、ゲノム個別化医療研究室、バイオインフォマティクス・システムバイオロジー研究室、そしてナショナルラボのスタッフ全員に感謝したいと思います。

ヌルスルタンから、NASHIM の 30 周年にお祝いを申し上げます。



ご清聴ありがとうございました。