



私がこの課題の代表者です

理化学研究所 生命医学研究センター 自己免疫疾患研究チーム チームリーダー

やまもと かずひこ
山本 一彦 先生
Yamamoto Kazuhiko

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

B1-1 機能ゲノム解析支援

東京大学医学部卒業後臨床に従事、ドイツ癌研究センター、九州大学生体防御医学研究所、東京大学内科学を経て、現在に至る。あまり趣味は多くなく、旅行（写真は五島列島）、ワイン。



ゲノム機能学とヒト免疫システムの研究

免疫学、遺伝学を学んだあと、1985 年頃から分子生物学的手法を使いながらヒトの免疫疾患の解析を始めました。まず膠原病の自己抗体の標的抗原遺伝子のクローニングと蛋白発現、削除変異株を使ったエピトープ解析などをやりつつ、T 細胞レセプター遺伝子の新しい解析法を考えて、疾患などでの T 細胞クローンの動きを可視化する方法を確立するなど、抗原特異的な免疫応答の解析を中心に種々の疾患研究をやっていました。

2000 年前後から多因子疾患の感受性遺伝的変異研究の方向性が見えてきたことから、理研の新しい研究センターにも参加し、自己免疫疾患のゲノムワイド関連解析などを経験しました。ただ、染色体上の疾患に関連する場所の特定だけでは、免疫機能に影響するメカニズムは分からないので、どういう方向の研究をやるべきだろうかといういろいろ考えていました。そのころ、疾患に関係する遺伝的変異の多くが、遺伝子発現に関する量的形質遺伝子

座である、という事実が明らかになりつつありました。そこで、細胞特異的な遺伝子発現と疾患感受性の遺伝的変異を網羅的に調べることで、ヒトの免疫機能のメカニズムを理解できるシステムができるのではと考え、同僚の研究者と相談して、現在やっている研究のプロトタイプを始めました。

現在では、多くのチームと共同で、環境因子としての腸内細菌、細胞特異のエピゲノム、免疫が関係する遺伝的変異、細胞特異的遺伝子発現、細胞特異のプロテオーム、抗原特異的 T 細胞、B 細胞など、現在測定が可能な複数のオームを組み合わせ、ヒトの免疫応答を理解し、反応予測が可能なシステムを作りたいと研究を進めています。このためには多くの技術的な高度化が必要で、それらを解決しながら、出来上がった技術を使って皆様の研究を支援できることを目指しています。

この課題を支援しています



理化学研究所 生命医学研究センター 基盤技術開発研究チーム チームリーダー

ももざわ ゆきひで
桃沢 幸秀 先生
Momozawa Yukihide

東京大学において博士（獣医学）を取得後、Liège 大学で 5 年間博士研究員。その後、現所属の研究員、2015 年からチームリーダー。ゲノム配列の個体差を利用した医療・獣医療へ貢献を目指した研究を行っています。

ゲノム配列の個体差を基にしたオーダーメイド医療

両親から受け継ぐゲノム DNA は約 30 億塩基の配列からなっていますが、その 0.1% に配列の個体差があり、それが様々なフェノタイプの個人差を生み出しています。病気のなりやすさもその一つで、アメリカの女優であるアンジェリーナ・ジョリーさんが 2013 年に、BRCA1 遺伝子に存在する病的バリエーションによって大きく高まる乳がんや卵巣がんのリスクを下げるため、予防的に臓器の切除を行いました。このようなゲノム医療（オーダーメイド医療）は実はこの 10 年でまだまだ進化しており、BRCA1・BRCA2 遺伝子が原因となるがん種は前立腺がんや膵臓がんに拡張し、BRCA1 遺伝子の機能に基づいた創薬として PARP 阻害剤がすでに保険収載となっています。我々も今回支援の一つに入れている特定遺伝子を十万人規模で解析可能な独自のターゲットシーケンス法を用いて、両遺伝子によりリスクが上がるがん種として、日本人ではさらに胃がん、食道がん、胆道がんも含まれることを明らかにしました。また、胃がんにおいてはこの遺伝的リスクとピロリ菌感染との相乗

作用により、発症のリスクが大きく上昇することを明らかにし、遺伝的リスクがあっても除菌により、そのリスクを大きく低減させる可能性を示しました。全ゲノムシーケンス解析が一般的になっても、最終的には一つ一つの遺伝的バリエーションが疾患発症にどのように影響を与えるか、それに対してどのように対処するのがよいかの知見を積み上げていく必要があります。

詳細な臨床情報 × ゲノム情報

有名な BRCA1・BRCA2 遺伝子ですら、現筑波大学の三木義男先生が同定されてから 30 年経った今でも、上記のように新たな臨床的意義がある知見が多く見つかるので、他の多くの遺伝子、更には非翻訳領域についてはまだまだ多くの可能性が眠っていると思います。このように、遺伝的バリエーションの影響を明らかにしていくためには、正確な臨床情報を収集したサンプルについて、ゲノム解析を積み重ねていく必要があります。そのお手伝いをすることで、最終的にはヒトの健康に繋がっていくことを願っています。



東京大学医学部卒。リウマチ専門医。東京大学、理研、Harvard 大学で免疫遺伝学を研究。2021 年から現職。医学・免疫学・遺伝学の専門的知識を活用して新規創薬標的を同定すべく研究を行っている。

理化学研究所 生命医学研究センター ヒト免疫遺伝研究チーム チームリーダー

いしがき かずよし
石垣 和慶 先生
Ishigaki Kazuyoshi

ゲノム編集技術によるヒト疾患の病態解明

身長・体重・病気のかかりやすさなどの体質には個人差があります。多くの研究成果によって、ゲノム塩基配列の個人差、すなわち遺伝子多型が、体質の個人差の決定に大きな影響を与えることが分かっています。そのため、遺伝子多型の生物学的な機能を明らかにすることで、体質の個人差の決定にどのよ

うな生体メカニズムが隠れているのかが分かります。私たちは最新のゲノム編集技術を駆使して、さまざまな遺伝子多型を試験管内でヒト細胞に自由自在に導入できる実験システムを開発しています。この実験システムを利用すれば、遺伝子多型の機能解析実験の効率が飛躍的に改善すると期待されます。

理化学研究所 生命医学研究センター 自己免疫疾患研究チーム 上級研究員

すずき あかり
鈴木 亜香里 先生
Suzuki Akari



九州大学大学院医学系研究科博士課程で学位を取得後、理化学研究所遺伝子多型研究センター関節リウマチ関連遺伝子研究チームに研究員として入所、組織改編を経て、現職。疾患関連遺伝子を探していると、免疫細胞の機能解析にたどり着き、複雑な生命現象に驚く毎日です。

ヒト遺伝子の多様性と疾患発症機序に関する研究

関節リウマチを始めとする自己免疫疾患にかかわる遺伝子に興味を持ち、研究を開始しましたが、分子生物学の研究方法が大きな転換期を迎え、部分的な解釈よりも全体像をとらえることが重要であると考え、オミックス解析に取り組んでいるところです。様々な手法により、様々な事象をとらえられる反面、データ量の多さと解釈の難しさを実感しています。

BINDS では、ゲノム解析で重要な大規模な解析をこれまで多く行った経験を活かし、様々な試料を用いたハイスループット解析、特に GWAS では数多くの関連が見られるエンハンサープロモーターを検出することに特化した CAGE 法により、微量検体と大量検体の処理を実現し、その支援をしたいと考えています。



東北大学大学院修了。博士（理学）。米国 Vermont 大学でボスドク、青山学院大学で助教、理化学研究所で上級研究員。2021 年から現職。シングルセル RNA-seq 解析を専門としています。細胞の遺伝子発現を詳細に調べることで、生命の多様性と複雑性を理解することを目指しています。

理化学研究所 生命医学研究センター 基盤技術開発研究チーム 技師

わたなべ たかし
渡辺 貴志 先生
Watanabe Takashi

シングルセル RNA-seq 解析で細胞の多様性と相互作用の秘密に迫る

個々の細胞の遺伝子発現を測定する技術であるシングルセル RNA-seq 解析に興味を持っています。最近では、この技術が進化し、細胞の多様性や不均一性をより詳細に解析できるようになりました。例えば、Chromium シングルセル遺伝子発現は、細胞ごとの CRISPR 修飾や細胞表面タンパク質発現などを同時に測定できるマルチオミックスの可能性を提供します。また、RamDA-seq 法は、ポリ A 型と非ポリ A 型の両方の RNA を検出できる新たな計測技術です。上記のシングルセル RNA-seq 解析

技術を使用して、がん細胞の遺伝子発現量を個々の細胞レベルで計測し、がんの進化系譜や細胞間の相互作用を解明することができます。また、がん細胞の中には、免疫系による攻撃から逃れるために、自分の遺伝子発現を変化させるものがあります。シングルセル RNA-seq 解析を用いることで、がん細胞の適応機構や免疫抑制環境を詳細に調べることができます。我々は、がん治療における個別化医療や新規薬剤開発への貢献を目指します。