

1. 研究領域名：(3220) パーソナルゲノム情報に基づく脳疾患メカニズムの解明
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：辻 省次（東京大学・医学部附属病院・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

本研究の目的は、①次世代シーケンサーをコアとする最先端のゲノム解析技術研究、②次世代シーケンサーによって産出される膨大な情報に対する最先端のインフォマティクス研究、③ヒトの代表的な脳疾患の高精度の全ゲノム配列解析（パーソナルゲノム解析）に基づいて、疾患の発症に関与するゲノムの多様性（高頻度から低頻度までを含む）および、発症機構の解明、治療法開発の基盤を構築する、という3つの最先端研究領域を融合することにより、全く新しい研究領域を創成し、将来のゲノム科学・医学研究を飛躍的に発展させていくことにある。さらに、このような学際的な研究はこれまでには存在しなかった研究領域であり、大規模ゲノム配列解析分野の研究者、インフォマティクス系の研究者、疾患の病態機構の研究者という全く異なる分野の研究者が密接に連携することにより、すべての領域に精通した新世代の”tri-lingual”の研究者を育てるという点で、わが国の人材育成、学術水準の向上・強化に大きく貢献する。医学領域においては、脳疾患における本研究領域の成果が、ロールモデルとなり、全ての診療分野の疾患の研究の発展に大きく貢献することが成果として期待できる。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

HiSeq2000, 5500x1, PacBio RS という最先端の次世代シーケンサーを整備し、本研究領域のパーソナルゲノム解析を集中して行う拠点を構築した。さらに、高度なセキュリティ計算機システム上に、パーソナルゲノムを高速に解析する情報解析パイプラインを構築し、パーソナルゲノム上の variation を高精度に検出するゲノムインフォマティクス拠点を整備した。この拠点を基盤として、分野の異なる多様な研究者が非常に協力的かつ建設的に共同研究を展開することにより次のような成果をあげている。今後のパーソナルゲノム解析の基盤となる、日本人ゲノムの参照配列、variation database の構築を行い、本研究領域で得られるパーソナルゲノムの医学研究の活用できる体制を整備した。日本人ゲノムの参照配列については、PacBio RS を用いて、構造多型を含む、より高精度の日本人ゲノムの参照配列の整備を進めている。全ゲノム配列解析と exome 解析の詳細な比較を行い、それぞれの利点を明確にし、本研究領域のゲノム医学研究に適切に応用している。パーソナルゲノム解析を、多系統萎縮症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症をはじめとする多くの神経疾患、精神疾患の病因解明に応用し、8疾患で有力な候補遺伝子を同定する成果をあげている。

#### 5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

##### 1. 総合所見

本研究領域は、代表的な脳疾患の発症機構の解明、さらには治療法の開発基盤構築を目指して、次世代シーケンサー解析を駆使してパーソナルゲノム解析を行うことを目的とする。既に、最先端の次世代シーケンサーを整備したパーソナルゲノム解析拠点の構築を完了し、ゲノムインフォマティクス拠点を整備しており、各種の脳疾患の原因候補遺伝子同定の準備が整ったと言える。研究期間内に領域目標に到達することが十分期待され、さらに、他の疾患解析への波及効果にも大きな貢献をすることが予想される。

##### 2. 評価の着目点毎の所見

###### (1) 研究の進展状況

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」、「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、ゲノム解析の拠点が形成され、研究計画に沿った順調な進展が見られた。特に、今後の解析の基盤となる日本人ゲノムの参照配列の variation database の構築は高く評価できる。今後、既に保有している各種脳疾患のパーソナルゲノムの解析から、アルツハイマー病、パーキンソン

病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症の原因探求、あるいは治療法の開発基盤に関して、ブレークスルーが生まれることが期待される。

## (2) 研究成果

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」としては、拠点整備によって推進される個別の疾患研究については、既に複数の疾患について原因遺伝子候補が特定されつつあるが、今後、各拠点の相互作用に立脚した本領域の最終目標が明確にされることを期待する。「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、未だ論文発表の前段階にある研究が多いが、本領域計画の性質上、拠点作成に時間がかかることを考慮すれば、現時点での研究成果は十分であると評価された。

## (3) 研究組織

最先端の次世代シーケンサーを配備したパーソナルゲノム解析拠点、及びゲノムインフォマティクス拠点の整備によって、領域研究の支援体制が形成された。バイオインフォマティクス研究との有機的連携により、今後の解析の基盤が整えられたことは高く評価できる。なお、当該研究領域の若手研究者育成の観点から、公募研究課題の数を増やすべきである。

## (4) 研究費の使用

日本人ゲノムの variation database 構築に関しては、JST の統合化推進プログラムと本領域との役割分担がなされており、研究費の使用に関しては、特に問題点はなかった。

## (5) 今後の研究領域の推進方策

研究項目 A02 の「重篤な脳疾患の解明、治療・予防の確立」グループの進展が、今後の研究推進の鍵を握られるが、既に確立、保有しているデータベースの活用、対象の絞り込みの方策などの明確な研究戦略が用意されていることが評価された。なお、若手研究者育成の具体的な方策が必要であり、特に、研究領域の発展にとって必要不可欠なバイオインフォマティクスの育成に注力する必要があると指摘された。