



**研究領域名** 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

**研究期間** 平成22年度～平成26年度（5年間）

東京大学・医学部附属病院・教授 **辻 省次**

### 【本領域の目的】

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を明らかにし、発症機構を解明、治療法開発の基盤構築の実現をめざすゲノム医学研究、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。このような学際的な研究領域はこれまでは存在せず、これらの分野全体に精通した人材を育成し、我が国の学術水準の向上・強化の実現を目指す。

本研究領域では、図に示すように、疾患に対する effect size の大きい variants を同定することとに焦点を絞り、次世代シーケンサーによるパーソナルゲノム解析、ゲノムインフォマティクス研究を駆使して、脳疾患の病因、病態機序の解明を目指す。次世代シーケンサーと呼ばれ、読める長さは短いものの、大規模な並列化により、109塩基対オーダーの配列情報の取得が可能になった。しかしながら、次世代シーケンサーの技術は実用化されたばかりであり、そこから産出される配列情報については一定の error を伴っていて、疾患感受性遺伝子の解明研究に応用するには、その精度をいかに高めるかが重要な課題となっている。さらに variants の解析には、日本人ゲノムの精度の高い参照配列が必須のものとなるが、このような参照配列はまだ実現していない。次世代シーケンサーを用いたヒトゲノム全配列の取得はこれまでに6例の報告があるが、日本人では未達成されていない。従って、次世代シーケンサーを用いた高精度の解析技術の確立、日本人ゲノムの参照配列の確立、全ゲノムの配列の取得およびゲノム多様性 (variants) の網羅的取得のための最適化を実現していく。

### 【本領域の内容】

本領域では、1. 次世代シーケンサーによるゲノム解析技術研究、2. rare variants の探索に適した脳疾患に焦点を置いて大規模ゲノム配列解析、3. 高度のゲノムインフォマティクス解析研究、という、3つの柱を融合させ、新たな学際的な研究領域の創成を目指し、次の研究項目を設ける。  
A01. 次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術の開発研究、A02. 脳疾患の発症機構の解明、A03. ゲノムインフォマティクス研究。研

究項目 A01 においては、次世代シーケンサーを用いたパーソナルゲノム解析技術研究を進める。ゲノム医学研究へ応用に必須である、精度の高い配列情報を取得するための研究を重点的に進め、パーソナルゲノム情報取得基盤を構築し、日本人ゲノムの参照配列を整備する。研究項目 A02 においては、疾患の発症に rare variants が強く関与すると考えられる脳疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、統合失調症等の疾患など）を対象とする。初期の段階は、少数の検体数であっても確実な結論が得られると期待される多発家系を中心に解析し、病因遺伝子を解明し、ゲノム医学研究基盤を確立する。パーソナルゲノム解析のスループットの向上と共に、孤発性疾患を対象とした大規模ゲノム解析に拡大していく。研究項目 A03 においては、産出される膨大な規模の情報から高精度の多様性情報を取得するための研究、ゲノム多様性の医学生物学的な意義づけを行う研究を進める。

### 【期待される成果】

以上のように、遺伝学の立場からは effect size の大きい rare variants の探索に最適化された脳疾患研究、次世代シーケンサーによる大規模ゲノム解析技術開発研究、先進的なゲノムインフォマティクス研究、という3つのこれまでは直接関連することの少なかった分野を新たに融合した学際的な研究分野を創成するというものであり、この新しい研究領域において研究者間の連携により、従来の研究では到達し得なかった新しい研究領域の創成と発展を目指す。総括班においては、ゲノム解析、ゲノムインフォマティクス、ゲノム医学という学際的な研究領域に精通した研究者の育成、すなわち、すべての領域に精通した新世代の”tri-lingual” の研究者を育てることも期待できる。

### 【キーワード】

次世代シーケンサー、パーソナルゲノム、ゲノムインフォマティクス、脳疾患、common disease-multiple rare variants 仮説。

### 【ホームページ】

<http://www.personal-genome.jp/>