

令和4年2月17日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202180138

氏名 内藤 龍彦

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 ニューヨーク (国名 アメリカ合衆国)
2. 研究課題名（和文）：機械学習による遺伝的変異の機能予測と神経変性疾患の病態解明への応用
3. 派遣期間：令和 3年11月1日 ~ 令和 4年 1月31日 (92日間)
4. 派遣先機関名・部局名：Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Department of Neuroscience, Genetics, and Genomics
5. 派遣先機関で従事した研究内容と研究状況（1/2 ページ程度を目安に記入すること）

派遣先研究室では、申請者のこれまでの研究内容を踏まえて以下の2つの研究を行った。

① Parkinson 病における HLA 遺伝子と T 細胞受容体遺伝子の関連

申請者はこれまでに、Parkinson 病の発症リスクと HLA 遺伝子との関連についての研究を行い、HLA-DRB1*04 に最も強い発症抑制効果があることを解明した。本研究の目的は、派遣先研究室が保有する Parkinson 病の検体を用いて、HLA 遺伝子変異が T 細胞を介してどのように発症リスクへ寄与するかを解明することである。まず、保有データに対して機械学習法を応用した解析法である HLA imputation を適用し、HLA 遺伝子変異の包括的な決定を行った。得られた HLA 遺伝子データを用いて Parkinson 病の fine-mapping を行うことで、HLA-DRB1*04 の関連が再現されることを確認した。さらに、Parkinson 病の RNA-seq データを用いて T 細胞受容体遺伝子の発現データを再構成し、HLA 遺伝子データと T 細胞受容体遺伝子の発現データの統合解析を行った。その結果、Parkinson 病の発症リスク関連 HLA 遺伝子変異と関連する T 細胞受容体遺伝子を複数特定することに成功した。

② 機械学習を用いた遺伝子変異の機能予測

本研究の目的は、non-coding 遺伝子変異の機能的影響を予測する機械学習モデルを開発し、神経変性疾患において non-coding 遺伝子変異が脳組織内でどのように病態に影響を及ぼしているかを解明することである。派遣先研究室が保有する mRNA スプライシングデータを整理して評価用データを構築し、既存の手法の評価を行った。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

① T細胞受容体は、抗原と直接的に作用し無数の多様性を持つCDR3領域を有し、機能的に重要である。従って、Parkinson病とリスク関連HLA遺伝子変異と関連するT細胞受容体遺伝子の特徴をより詳細なレベルで解明するため、CDR3領域の配列の解析を集中的に行う予定である。無数に存在するCDR3配列の解析を行うために、機械学習法を用いた次元削減による特徴抽出や配列の各位置のアミノ酸頻度に基づくモチーフ検出を用いて、Parkinson病の病態において重要なT細胞レパトアの特徴を解明する予定である。さらに解明したT細胞受容体レパトアの特徴について、Parkinson病の重症度や病期との相関を解明し、発症や病態進行のバイオマーカーの解明を試みる。

② 派遣先研究室が保有するデータから評価用データの構築が完了したため、それらを用いて組織特異的な予測モデルの構築と包括的な精度評価、既存手法と精度比較を行う。予測モデル構築のフェーズが完了したら、開発した手法を神経変性疾患のゲノムデータに適用することでnon-coding遺伝子変異の影響の包括的な予測を行う。そしてfine-mappingなどの遺伝統計学的手法を用いて、神経変性疾患の発症においてnon-coding遺伝子変異が組織中でどのように機能的に影響しているかを解明する予定である。

①については、派遣期間中に既に有意な関連の検出に成功し今後の解析の方向性を見通しも立っている。従って、研究成果の発表の現実的な目標としては、年内の論文執筆と投稿を目指している。②については、長期的なプロジェクトとなるが、帰国後も派遣先研究室と密に連携を取り順次進めていく予定である。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

派遣先研究室は、神経変性疾患のゲノミクス研究を行うため、いわゆるドライラボとウェットラボの両者から成り立っており、これまでデータ解析研究に従事してきた申請者にとって、両分野の研究者が密に連携し協力して研究を進めていく様子を体感することは大変貴重な経験であった。特に、毎週行っているジャーナルクラブと研究発表で申請者も1回ずつ発表する機会をいただいたが、質疑応答では多様な分野の研究者から様々な質問を受け、それらを英語で回答する経験は国内では得難かった経験であり、学びが多かった。また、派遣先研究室はNew York Genome Centerなどのニューヨークの他の研究機関との共同研究や合同ワークショップへの参加が盛んであり、そのような観点からも多様な研究に触れる機会があった。特に②の研究プロジェクトを進めるにあたっては、共同研究先であるNew York Genome Centerに訪れ、情報科学・数学系出身の研究者達と意見交換を行う機会があり、大変刺激的であった。

解析技術においては、派遣先研究室が特に専門的に行っているトランスクリプトーム解析やT細胞受容体レパトア解析の技術の習得と向上を行うことが出来た。これらは大学院で主にジェノタイプデータを用いた研究を行うことが多かった申請者にとっては新しく学ぶ分野であり大変有意義なものであった。

以上のように、国内では得難い研究生活の体験、先端的な解析技術の習得といういずれの観点からも、大変学びの多い海外留学派遣であった。このような貴重な体験をする機会を与えてくださった学術振興会の皆様、派遣先研究室の皆様、そして平素よりご指導いただいている本邦での指導教官の先生方に心より感謝を申し上げます。