高度化における研究背景・目的

【高度化1】
機能ゲノミクス解析支援に係るDNA/RNA技術の高度化

背景：機能ゲノミクス解析の急速な進展

機能ゲノミクス分野では、
シングルセル解析・空間的遺伝子発現解析・新規シークエンサー
などの革新的解析技術が次々と登場。
これらの技術を研究現場へ迅速に導入し、
再現性・信頼性の高いデータを得るためには、
高度な専門知識と整備された実験環境が不可欠。

目的：DNA/RNA解析技術の研究基盤構築

多くの研究支援ニーズが見込まれるDNA/RNA解析技術を
中心に、社会実装可能な運用体制を構築。

→ 創薬研究の基盤強化
高品質データによる研究成果の加速
創薬・個別化医療への迅速な社会実装

【高度化2】
免疫細胞のサブセット解析と遺伝的変異との関連付けを目的とした DNA/RNAを中心とした多層的な機能分子の解析技術の高度化

背景：免疫系における機能ゲノム研究の重要性

近年のゲノム研究は、遺伝子変異の同定にとどまらず、
実際の生体機能や疾患発症への影響を解明する
「機能ゲノム研究」へ展開。

特に多様な細胞群から構成される免疫系においては、
免疫細胞サブセットの挙動と遺伝的変異、および
RNA・タンパク質など多層的な分子情報の統合的な解析が不可欠。

目的：ゲノム研究を機能ゲノム研究に結び付ける方法論 の確立

免疫細胞のサブセット解析と遺伝的変異との関連付けを目指す。

→ 複雑な免疫応答・疾患メカニズムの解明
がん免疫・自己免疫疾患・アレルギーなどの病態理解の深化
革新的な免疫創薬・精密医療の推進

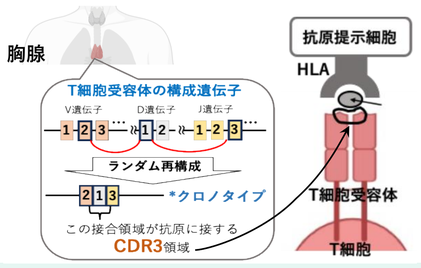
高度化の成果： 理研で開発した技術 ターゲットシーケンスの高度化事例

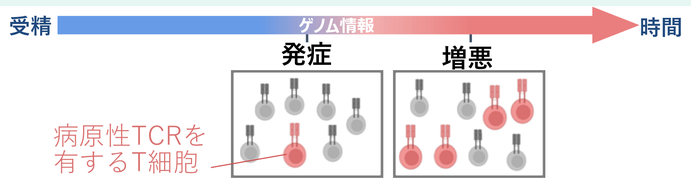
支援 T細胞受容体(TCR)レパトア解析

一般的なターゲットシーケンス
生殖細胞系列(Germline)の任意の遺伝子に着目
先天的ゲノム情報(生涯不変)



T細胞受容体(TCR)レパトア解析
T細胞受容体の構成遺伝子に着目



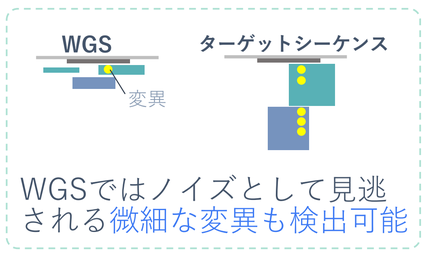


後天的ゲノム情報 (病期ごとに変化)
- 免疫応答におけるクローナル増殖も評価可能
- 免疫機能のリアルタイムなバイオマーカーに応用可能

応用研究 Somaticターゲットシーケンス解析:クローン性造血15遺伝子

Somaticターゲットシーケンス
体細胞(Somatic)領域の任意の遺伝子に着目





WGSではノイズとして見逃
される微細な変異も検出可能

事業間連携: AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業
Vogt-小柳-原田病予後予測リスクスコア確立と重症化病態の解明
九州大学　園田 康平 先生

研究背景 Vogt-小柳-原田病（原田病）について

- 眼の炎症（ぶどう膜炎）や網膜剥離を起こす原因不明の自己免疫疾患
- HLA遺伝子多型が最大のリスク因子
- T細胞受容体の異常により惹起される自己免疫応答が発症原因と推定

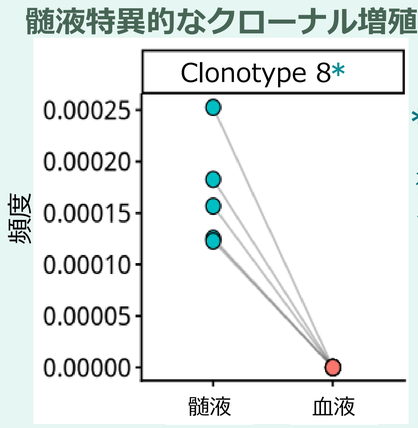
支援内容

- 治療前の原田病患者 204人分の末梢血単核細胞由来ゲノムDNAを用いてTCR解析を実施
- 複数の患者で共有されるpublic clonotypeを検出

成果・発展

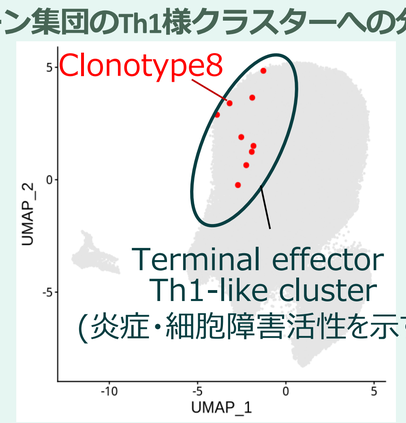
- 原田病対象での世界最大規模のデータセットを取得
- 同一ドナーを用いたシングルセル解析へ展開し、共通のクロノタイプを多数検出
- 新たな創薬シーズとして原田病特異的なT細胞受容体レパトアを同定

髄液特異的なクローナル増殖



＊Clonotype 8
リスク因子陽性の
複数患者で検出された
クローン集団

クローン集団のTh1様クラスターへの分布



- **抗原特異的免疫抑制治療(Treg細胞療法など)の開発に資する知財獲得**へと発展し、現在は対応抗原探索を実施中

*TP53*遺伝子変異を伴うクローン性造血の影響の解明

Yoshiaki Usui, et al.
Blood Cancer Discovery, 2025. 6(4):298-306. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-24-035

クローン性造血 (CHIP: Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential**)**

- 加齢に伴い血液中の細胞に遺伝子変異が蓄積する現象
- 血液がん、心血管疾患、生活習慣病などの発症リスクを高める要因として注目

研究背景

- CHIP関連遺伝子のうち***TP53*遺伝子変異**を伴うものはがん患者でよく検出されるが微細な変異の高精度な検出が技術的に困難で、その影響の解明は不十分

→ ターゲットシーケンス解析技術を応用することで
*TP53*遺伝子変異を伴うCHIPの詳細な特徴・臨床的意義の解明を目指す

研究手法

・バイオバンク・ジャパン(BBJ)の約14万人分のデータを用い、
低頻度変異を含む*TP53*遺伝子変異を伴うCHIPを高精度な評価を実施

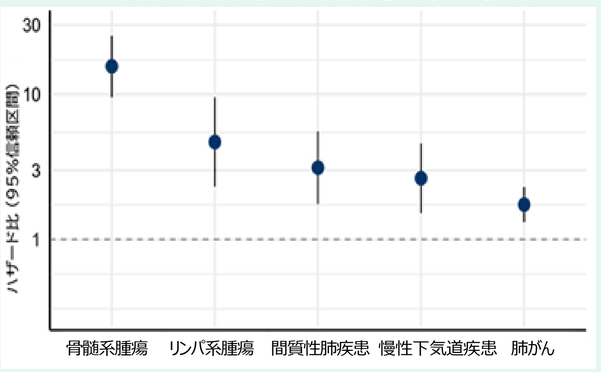
解析結果

・421種の変異と1,157人の保持者を同定
- 年齢とともに保持割合が増加

・骨髄系・リンパ系腫瘍に加え、
呼吸器疾患の死亡リスクとの関連を解明

・飲酒・喫煙習慣の重なりや特定アレルが
特定疾患のリスクや予防に影響を
及ぼすことを確認

***TP53*遺伝子変異を伴うCHIPの各疾患の死亡に関するハザード比**



成果・発展

・予防・治療・創薬の多岐にわたる領域への貢献が期待

・上述の論文のほかに、同技術で
Cancer Sci. 2023. 114(10):3816-3824 (doi: 10.1158/2643-3230.BCD-24-035)も採択
→本解析を担当した若手研究員は実績が評価されて
主宰者（PI）ポストを獲得するなど、**次世代人材の輩出にも直結**

今後の発展

- 支援・高度化を通じ、高度化された解析技術の臨床研究への適用水準への引き上げが成され、疾患バイオマーカーの同定や新規創薬標的候補の迅速な発掘への展開が予測される。
- 依頼者への他機関研究者の紹介による緊密な連携促進や、支援完了後も継続する強固な共同研究体制の構築により、生命科学研究全体のネットワーク形成と学術・技術の継続的な発展が期待される。
- 人材育成の成果として、次世代シークエンサー「AVITI24」の新規導入に伴う
実験スタッフの高精度なライブラリー調製や先進的な細胞解析技術の習得、
解析スタッフの空間オミクスデータを含む多次元データ解析スキルの習得が挙げられる。
→組織生検やFFPE（ホルマリン固定パラフィン包埋）組織などの多様な臨床検体への対応が可能となり、
がんの網羅的解析や個別化医療の確立に向けた新たな研究展開が期待される。

