

特集

ワクチン拠点 (ワクチン開発のための世界
トップレベル研究開発拠点の形成事業)

12. 遺伝的多様性と機能に関するマルチオミックスを中心とした ヒト免疫評価法の確立

山 本 一 彦

理化学研究所・生命医科学研究センター

ワクチン開発に際しては、その効果、副反応・副作用を含めた免疫系の評価を精密に行う必要がある。従来は、探索段階、臨床前段階では動物モデルでの評価が中心であったが、ワクチン開発の早い段階からヒトの免疫系評価を行うことができれば、開発の加速化が期待できる。さらに臨床試験、実社会での投与後の効果評価、感染症罹患患者の状態把握でも、ヒト免疫機能評価は欠かせないが、今までは、ヒトの免疫機能を適切に評価する手段が不十分な状況でのワクチン開発であった。

集団防衛の観点から進化してきたヒトの免疫系は数千以上と推定される遺伝的変異の影響を受け、最終的な機能は多様性に富む。これらは、病原微生物による集団全体の絶滅を避けるため、種として免疫機能関連の遺伝的多様性を保持してきているからと考えられ、結果としてワクチンに対する免疫応答にもかなりの個人差が存在する。一方、免疫学の研究の対象となってきたマウスを中心とした動物モデルでは、多くは純系のため集団の多様性に関する評価は十分でなかった。また、それぞれの種間での免疫機能の相違点が少なくないことも明らかになりつつある。従ってヒト集団、特に我が国としては日本人集団における遺伝的多様性をできる限り反映させた免疫機能評価法の確立が望まれている。

個々人の遺伝的変異は、遺伝子→中間形質→表現型と一方向に働くことから、因果関係の明確な情報となる。この情報を用いると、多階層データの中から、因果関係を持つ

中間形質の同定が可能となる。さらに免疫機能に関係する遺伝的変異の90%程度が、遺伝子発現の高低を決める「発現に関する量的形質遺伝子座」(expression quantitative trait loci: eQTL)である事が判明しつつあり、ゲノム全体の精度の高いeQTL解析や質の高い遺伝子発現調節領域のマッピング解析により免疫機能のメカニズムに関しての多くのデータを得ることが期待されている。

そこで本サポート機関では、上述の遺伝子発現調節機構のメカニズムを中心として、疾患のバイアスの少ない健康人より環境因子、遺伝的変異、エピゲノム、遺伝子発現、蛋白発現、最終的な免疫機能などのマルチオミックスを測定し、解析レファレンスデータセットを構築する。そして免疫機能を評価する対象者から得たゲノムの遺伝的変異と遺伝子発現情報をこのレファレンスデータセットと統合解析することで、対象者の免疫状態を評価するシステムを構築することを目指している。

具体的には、健康人ボランティアより、環境因子として年齢、性別、既往歴に加え口腔内、糞便中のマイクロバイオームを測定する。同時に、遺伝的変異解析とともに末梢血よりリンパ球を含む単核球を分離し、細胞集団全体および各サブセット分離の後、定常状態および刺激状態での遺伝子発現、オープンクロマチン、ヒストン修飾、転写開始点解析、プロテオーム、リピドーム、メタボローム、血清中の免疫関連分子の測定を行い、解析レファレンスデータセットとする。特に、染色体は一定のブロック単位で遺伝され近隣の多数の遺伝的変異が同様の挙動を示すことから、どの遺伝的変異が真の原因かの判定は難しいが、この情報はその後の免疫機能理解のために重要である。そこで転写開始点の詳細な解析 (Cap Analysis of Gene Expression: CAGE 法)、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集技術や深層学習を最大限活用することで、可能な限り多くの eQTL において真の原因遺伝的変異を同定し、解析レファレンスデータセットの精度を最大限高めることを目指す。

免疫機能評価対象者は、ワクチン接種者や感染者を想定し、末梢血より全体または抗原特異的リンパ球を分離し

連絡先

〒230-0045

神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22

理化学研究所・生命医科学研究センター

TEL: 045-503-7001

FAX: 045-503-7003

E-mail: kazuhiko.yamamoto@riken.jp

ングルセル解析を行い、そのデータと遺伝的変異情報を前述のデータセットを統合し、遺伝統計学的解析と人工知能（AI）解析を用いて評価する。遺伝統計学的解析に基づく推定や予測の手法を用いた遺伝的変異情報に基づく遺伝子発現量、サイトカイン経路の活性状態の予測は十分に機能することが判明している。もう一つの解析手法は深層学習

を中心とした AI 解析である。特に、ワクチン機能に重要な抗原特異的な T 細胞、B 細胞の免疫記憶機能の程度、持続力を評価し、予測するシステムの充実に大きな目標とする。このようなシステムを構築することよりワクチン拠点でのワクチン開発を支援したい。