



ゲノムと脳の情報から我が身を知る ～サルを知りヒトをよりよく知る～

研究・開発機関 : 兵庫県立大学 情報科学研究科 認知生命情報科学研究室
 利用施設 : 国立遺伝学研究所スパコン、兵庫県立大学学内設備、研究室設備
 計算規模 : 10万細胞あたり24コア×48時間(シングルセル解析)
 利用ソフトウェア : BLAST, BLAT, DESeq2, Cell Ranger, Seurat, Minimap2, SALSAS2, BREAKER3

Before

- 生命の設計図であるゲノムが持つ情報は全ての細胞で同じですが、ゲノムの材料であるDNAが転写されRNAになる過程で細胞の個性が生まれると考えられています。
- 近年まで転写産物の種類や量を正確に測るためにはまとまった細胞を集める必要があり、計測された値や動態は、それらの細胞の平均的な描像にならざるを得ない制約がありました。

After

- 組織を構成する細胞を一つ一つ単離し、その中の転写産物を正確かつ網羅的に計測する技術が急速に開発・発展しており、生命の本質に迫る研究が展開されるようになってきました。
- 脳のような多様な細胞が複雑に配置されている組織では、1細胞ごとに転写動態を計測・定量化することで、疾患や進化の精緻なメカニズムを明らかにすることができると期待されています。

背景と目的

生命の設計図であるゲノム(細胞内にあるDNAのすべての遺伝子情報)は、人の37兆個におよぶ細胞において同じ情報を持ちます。しかし、精子と卵子が受精し受精卵が成長する過程で、それぞれの細胞は個性をもち固有の役割を果たすことが知られています。その第一段階を担うのは、DNAの情報をRNAに写し取る過程です。細胞に個性を付与するメカニズムを解明することが、生命やヒトを理解すること、さらに病気の理解や診断方法の開発につながります。

近年、細胞ごとにどのような種類のRNA分子が転写され細胞の個性が形成されるのか、その詳細を定量化する技術開発が世界中で急速に進展しています。私たちの研究室では、そこから生み出される大量のデータを情報科学の解析手法を用いて細胞の個性が形成される原理を解明し、ヒトの疾患や進化を課題としてデータ駆動型の研究を行っています。具体的には、疾患研究として、ヒトの自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神神経疾患や発達障害を対象とし、進化の研究では、ヒトの脳とヒトの進化の隣人であるサル(霊長類)の脳を用いた研究を行っています。情報科学・統計学を用いてゲノムが持つ「情報」から脳や心の個性・多様性がどのように生まれるのか、ゲノム科学、神経科学、情報科学の知見を総合し、追求しています(図1)。

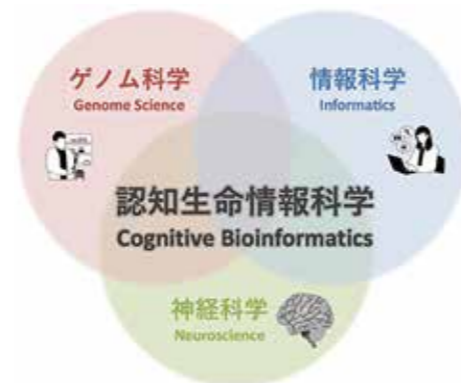


図1 ゲノム科学・神経科学・情報科学の学際研究「認知生命情報科学」の推進

利用成果

ヒトの疾患研究では、自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神神経疾患や発達障害を対象とした研究を行っています。治療法の開発や創薬においては、実験で因果関係を明らかにすることが可能な実験動物の利用が必要不可欠です。私たちの研究室では、自閉スペクトラム症に類似した行動、脳の活動・形態的な特徴を有する小型霊長類のマーモセットを用い、脳における1細胞の転写産物の種類や量を解析しています。そこで得られた成果や、その他の実験動物であるマウスや中型霊長類のマカクザルで得られた成果と、ヒト自閉スペクトラム症などの患者の死後脳研究の成果を比較解析することで、細胞の種類に応じた適切なモデル動物

を選別し、疾患の病態解明と治療法の開発に結びつける研究を推進しています(図2)。具体的には、細胞タイプごとのヒト自閉スペクトラム症患者と健常者の転写産物の発現変動(縦軸)と、各実験動物(マウス・マーモセット・マカクザル)の自閉症モデルと正常動物の転写産物の発現変動(横軸)をプロットします。ヒトと実験動物のグラフに有意な相関が認められた場合、該当する細胞タイプと転写産物の転写元である遺伝子を治療の対象とした、遺伝子治療、創薬研究におけるトランスレーショナル研究(基礎研究から臨床応用までの橋渡し研究)を推進することが可能になります。

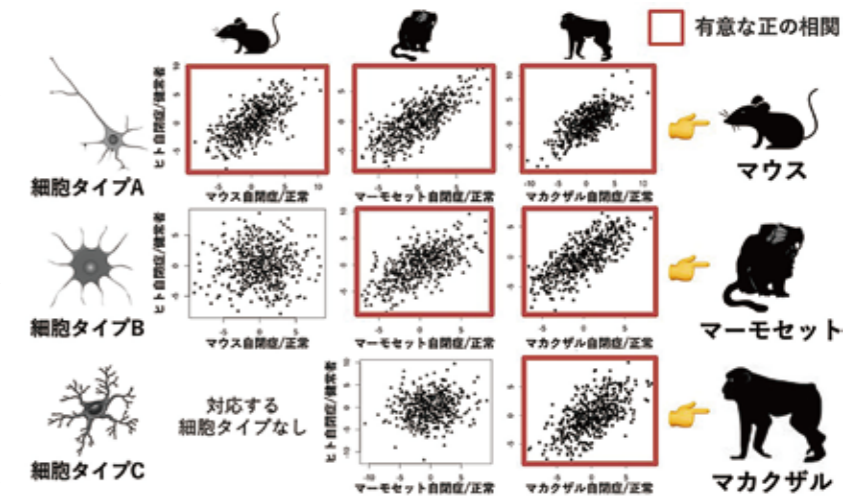


図2 細胞タイプに応じた適切な動物モデルの選定と遺伝子治療に基づくトランスレーショナル研究の推進

ヒトの進化研究では、ヒトらしさの大きな特徴である脳の肥大化、特に、記憶の形成・保持や抽象的な思考・創造力をつかさどる前頭前野を対象とした、脳の形態的・機能的な進化過程に興味を持ち、それをなしたげた分子基盤の解明に取り組んでいます。そのためには、ヒトの比較対象として、ヒトに最も近縁な類人猿であるチンパンジーやゴリラの脳を研究に使う必要はありますが、チンパンジーやゴリラは絶滅の危機に瀕している希少動物であるため、実験動物のように生体を傷つける方法での利用ができません。そのため、動物園等で亡くなった個体から脳を研究利用のために提供いただき研究を進めています。ヒトとチンパンジーのゲノムは99%同じなので、残りの1%に、ヒトをヒトに、チンパンジーをチンパンジーにしてきた理由が隠されているはずですが、私たちは、ヒトだけが持つ「ヒト特異的な細胞」を探す研究をしています。最近、候補になる細胞を同定し、さらに候補細胞の機能的な解析を進めています(図3)。

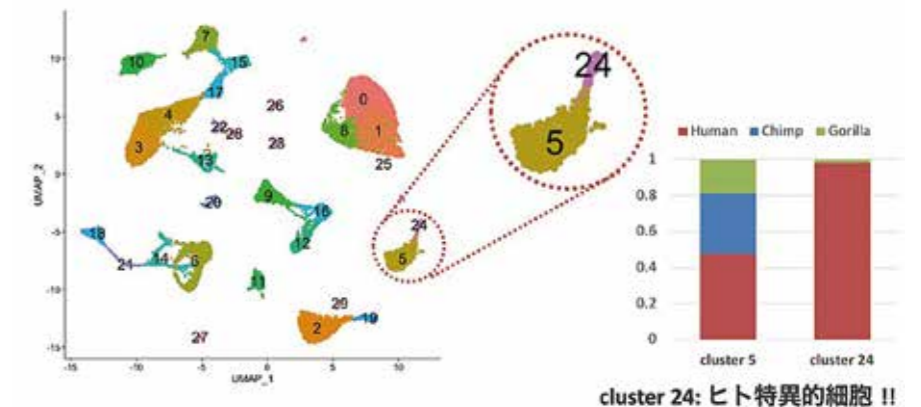


図3 ヒト・チンパンジー・ゴリラの前頭前野における1細胞転写産物の発現パターンをもとにクラスタリング解析を行いました(合計約6万細胞)。その結果、一部のクラスター(クラスター24番)にヒトだけが持つ「ヒト特異的な細胞」を発見しました。