

船井情報科学振興財団 報告書

第 5 回：博士課程 2 年目春学期

2020 年 5 月

2018 年度 Funai Overseas Scholarship 奨学生 大岸誠人

1. はじめに

2018 年度 Funai Overseas Scholarship 奨学生の大岸誠人と申します。2018 年 9 月からロックフェラー大学博士課程に進学しました。今年は COVID-19 がニューヨークでも猛威を振るったためにいろいろと先行き不透明な状況が続いておりますが、今年度の新規入学予定者の中に日本人の方が一名いらっしゃいました！ひとつ前の報告書で宣伝をした成果でしょうか？謎の感動を覚えています…さらに余談ですが、先日日本の某研究室と共同研究を立ち上げて、先方の連絡窓口になってくださっている先生から、この報告書によれば筑駒出身だったんですね実は自分もデスという **The small world** を体現するような私信を頂きましてその方面でも感動を覚えています。それはそれとして、本報告書では、大学院 2 年目春学期についてご報告いたします。

2. 授業

Virology・Molecular Biology of Cancer をクリアし 4 単位を無事に履修し、大学から課されている履修要件はクリアしました。ロックフェラーは米国の大学院の中では履修要件が甘いことで有名ですが、少人数を入学させて放し飼いにしておけば勝手に育つという筑駒っぽいスタイルなので自分としては大賛成です。授業と筆記試験は東大医学部時代にさんざん、一生分、もう金輪際筆記試験などというものに関わりたくないと思わせる程度にはやりましたし…

そして先日 2 名の先生方に **Thesis Committee** として参加をご快諾頂きまして、**Thesis Research Proposal** も提出しました。あとはミーティングをセットアップするだけですが、まあ予想通り多忙を極めているようではなかなか日程が合いません。このままですと 8 月ごろに Zoom でこっそり 1 時間くらい顔合わせしておしまいになる気がしてなりません。まあそれはそれで楽なので大賛成なのですが。

3. 研究

入学直後から **Casanova lab** に所属し、普通は重篤化しないような感染症が重篤化するまれな症例を集め、それらの背後にあるヒト側の先天的な免疫学的異常(**inborn errors of immunity**)を研究しています。

皆様もご存知の通り、**SARS-CoV-2** は感染してもリスク因子のない方は 9 割以上が健康でほぼ無症状である一方、重篤化する例ではほとんど重篤化し究明困難です。このように感染後のアウトカムが非常に大きくばらつくケースでは、①ウイルス側の多様性(突然変異)、②ヒト側の多様性のいずれかを考慮するべきです。ウイルス側の変異についてはすでに世界中で検討がなされていますが、重要なのは同一の地域内(例えば EU)に限っても重症化するケースは常にまれであるということです。すなわち、流行株に多少の地域差はあれど、多くのヒトは感染を適切にコントロールできているということで、この点はエボラウイルスのような真に強毒性のウイルスとは大きく異なります。②のヒト側の多様性として、既知のリスク因子(糖尿病などの基礎疾患)や BCG ワクチン接種による副次的免疫の可能性なども議論されていますが、当然、免疫不全症はリスクたり得ます。一口に免疫不全症と言っても、あらゆる免疫細胞が欠損し一生を無菌室で過ごす以外にないような重篤なものもありますが(稀ですが)、多くは”通常はなくてもやっていける”ような機構の欠損にとどまるためにはた目には普通の生活を送る健常人と大差ないものがほとんどです。こういった”隠れ免疫不全”の方は、ある程度強力な病原体にさらされたときにはじ

めて免疫不全が顕在化します。今回の COVID-19 の大流行は、糖尿病は極度の肥満といったわかりやすいハイリスク群のみならず、図らずもこういった”隠れ免疫不全”の方々を洗い出してしまったのではないかと、というのが我々の仮説です。

ということで現在、われらがラボでは COVID-19 の重篤化に寄与している免疫学的異常の解明を急務として掲げており、世界中の主要な研究機関を束ねて巨大なコンソーシアムを立ち上げています (<https://www.covidhge.com/>)。日本からも医科歯科大と広島大がハブとして参加しているほか、自分のお世話になった東大の先生方にも声をかけさせて頂いて、該当するような症例があれば紹介して頂く手はずを整えつつあります。すでに 200 例以上の全エクソームシーケンシング (Whole-exome sequencing, WES) を集積しており、いくつか非常に興味深い遺伝子異常が見つかっております。大きく分けると、①隠れ免疫不全 (普段は健康だが SARS-CoV-2 のように多少毒性の高いウイルスにさらされたことで顕在化する免疫不全)、②炎症制御の異常 (ウイルスを駆逐した後に炎症を鎮静化させる機構の異常の結果、広範な自己炎症性症候群を誘発してしまう。川崎病に類似した炎症性疾患が特に欧米の小児を中心に例年の 30 倍以上の爆発的な流行を示しています)、③血液凝固異常 (COVID-19 の流行に合わせて若年での脳卒中の頻度が 7 倍になったとのデータもあり、血栓症を誘発している可能性があります。ここでもやはり、先天的に抗凝固系に異常を有している方が優先的に血栓症を発症しているという仮説が考えられます) の 3 つの柱があると考えています。我々のラボはヒト免疫学のラボですので、①と②について機能解析を順次進めています。

それはそれとして、自分は結核(tuberculosis, TB)に関するいくつかのプロジェクトを掛け持ちしてきています。うち一つは前回の報告書でも記載した通り順調で、目下ほぼ最後の実験を遂行中です。この実験が無事に終わったら投稿できると思います。COVID-19 の影響もあり遅れておりますがまあ夏ごろまでには何とかなるのではないかと思います。また、新しい発見があれば次の疑問も生まれてくるのは当然で、2 つほどフォローアッププロジェクトが生まれました。うち一つはかなり臨床的にもリンクした内容となっていて、となりのメモリアルスローンケタリング (MSK) の人々とコラボして新しく解析を進めていく方向で現在調整中です。また、これらとは別に PhD までのあと 3 年程度の間にもう一つくらい掘り進められるだろうということで、TB コホートの遺伝的異常をスクリーニングしていたところ、複数の若年 TB 患者に興味深い遺伝的異常が認められました。これはこれで面白いプロジェクトになりそうなので、まずは該当する変異が実際にあるか、患者及び家族のゲノム DNA から再度確認作業中です。

また、COVID-19 で大学がロックダウンになっている間、空き時間が増えたので、この頃は徐々にプログラミング三昧の生活を送っていました。具体的には、ラボ内に蓄積しつつあったとある実験系のデータを自動解析するためのプログラムを作成しました。ボスからは一般公開したらどうかと勧められましたので、こちら論文を書いています。隣のマウントサイナイの先生方との共著にしたのですが、彼らは彼らでラボ内にたまっているデータを一息に解析してみたいということでしたので、公開前に共同研究 (?) ということでそちらの解析も進めています。現在、ラボの他の人たちのプロジェクト (少なくとも 5 つ) にも部分的に関与して、こちらの解析で得られた知見を共有したり、プロジェクトごとに任意の解析のお手伝いをしたりもしています。シングルセル〇〇というような実験手法が爆発的に普及した結果、最近ライフサイエンスの世界もデータ量が増大傾向にありまして (情報科学系の方々の言うビッグデータの規模からすれば小さいものですが…)、手作業での実験に加えて、網羅的なデータからいかに意義のある知見を引き出してくるかでも明暗が分かれる機会が増えてきているように思います。

4. 最後に

あらためて本留学を支援してくださっている船井財団の皆様に深くお礼を申し上げたいと思います。今年には COVID のせいもあり夏の交流会が中止になってしまうなど大変残念なこともありました。早期の終息、そしてまた皆様とお会いできますことを楽しみにしております。皆様もどうぞお体には十分にご留意ください。