

# 船井情報科学振興財団 報告書

## 第 3 回：博士課程 1 年目春学期

2019 年 6 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。本報告書では、大学院 1 年目春学期についてご報告いたします。

### 2. 授業

今学期は Virology の授業を履修しました。午前中に外部の講師を招いて 2 時間の講義、午後に昼食を食べつつ 2 本の文献について外部講師の方および Organizer の方々を交えて 2 時間ほどジャーナルクラブ形式のディスカッションを行う、という形式の授業でした。Assignment の量が膨大でなかなか負担も大きかったです。ウイルス学全般の基礎から最新のトレンドまでを網羅でき、非常に多くのことを学ぶことができました。Organizer の Charlie は米国ウイルス学会会長にしてラスカー賞も受賞されている大御所ですが大変気さくで面倒見もよい方でした。これだけ多数の外部講師の方を招待できるのも彼の人徳によるところが大きいのではと思います。学期の最後には、自分で興味を持ったウイルス学関係の事柄に基づいて NIH grant proposal と同じ形式で Grant proposal を書き、履修者同士で批評しあう、という課題が出されました (Proposal を出した本人はディスカッションの間は退室します)。NIH grant の形式や評価のポイントについても実際に書いてみることで理解が深まりましたし、あいまに Organizer の先生方がこぼす本音 (愚痴?) を一年目の今の時点で聞いておいたことは、今後アカデミアでやっていくうえでとても有用だったと感じました。今後も Grad student 向けの grant proposal competition などに応募する機会もあると思うので、その際にはさらに磨きかけた proposal で勝負したいと思います。

ロックフェラー大学は必須単位数が少なく研究に集中できる環境で大変ありがたいですが、少なくとももう一つは授業を取らないといけないようなので、来年は Genetics & Evolution に関する授業を履修しようと考えています。また次回の報告書でご報告できればと思います。

### 3. 研究

けっきょく入学直後から Casanova lab に所属し、結核(tuberculosis)の発症にかかわるヒト側の先天的な免疫学的多様性(inborn variations of immunity)の研究を行っています。

一つ目のプロジェクトは、前回の報告書にも記載した、肺結核発症への耐性に関与する遺伝的変異の機能解析です。これまでに、複数のドナー由来の不死化細胞株を用いた生化学的解析から、ターゲットである遺伝子変異を有している細胞株は、いわゆる標準の細胞株と比べて、関連するサイトカインへの反応性が顕著に異なることを複数のモダリティを用いて証明しました。現在、下流の遺伝子発現へのインパクトをより網羅的に解析するため RNA-Seq を行う方向で調整中です。また、不死化処理を行っていない primary な末梢血白血球検体も収集しており、RNA-Seq の結果も含めて絞り込んだパスウェイに関して解析するとともに、ウシ型弱毒結核菌 (BCG) を用いた感染実験も行う予定です。年内には論文投稿できるとよいなと思っています。

二つ目のプロジェクトは、今年の 4 月に入ってコラボレーターから紹介されたとある小児重症結核の症例の有する遺伝的異常の機能解析です。マウスにおいて同遺伝子を欠損させると結核菌感染に対して非常に脆弱になることが報告されており、今回の症例においても同遺伝子の欠損が引き金となっている

ことは想像に難くありません。また、同遺伝子は少なくとも 5 系統の免疫細胞で発現しているとされており、免疫調節機能の中枢を担っていることもほぼ間違いありません。しかしながら、ヒトにおいて同遺伝子を欠損した症例はこれまで世界で一例も報告されておらず、マウスで観察された現象のどこまでがヒトでも当てはまるのか（あるいはどこからがヒト固有の現象なのか）、まったくわかっていない状況です。さらには、マウスでの実験からでさえも、どのようなメカニズムで結核菌感染に対する脆弱性がもたらされるのか、明快な説明には全く至っていない状況です。これらの謎に答えを出すべく、患者由来の極少量の末梢血白血球を用いて、single-cell RNA-Seq, mass cytometry (CyTOF), TCR repertoire sequencing, multiplex ELISA 等のハイスループットモダリティに加え、BCG 菌株を用いた感染実験や in vitro での各種刺激実験を行いました。まだ多くのデータは解析の途中ですが、健常人と比較して様々な部分で明確な差異がみられることが明らかになりつつあります。また、並行して進めていた不死化細胞株を使った解析からは、予想通り同遺伝子の機能が著しく欠損していることを示す結果も得られています。ヒト免疫系の正常な形成に対して同遺伝子がどういった役割を果たしているのか、そしてそれが欠損した結果がどのようにして結核菌感染への脆弱性という現象につながっていくのか、網羅的かつ徹底的に究明したいと考えています。今年夏ごろの論文投稿を目指して鋭意実験を進めているところです。

#### 4. ラボ生活（研究を除く）

Casanova Lab では大所帯ながらもみな仲が良いのが良いところだと感じています。先日も wine tasting と称して金曜にみなでワインやチーズを持ち寄り庭先でバーベキューまがいのイベントをしました。また、HHMI の更新が決まった打ち上げと称して Sculpture garden へのピクニックが企画されたりもしました（結局大雨になることが分かったために予定変更となり、ラボメンバー35 人強を収容できる本格イタリアンレストランで食べ放題という謎の企画が実施されました）。また、ボスが世界各所で声をかけてくるせいだと思うのですがラボの見学に来る mini-sabbatical の人々も多く、セミナーに加えて彼らを囲んでの食事会などもかなり頻繁に開催されます。世界各所での研究事情から人種、歴史、政治経済問題に至るまで幅広い事案について耳学問をする機会が多くためになります。

#### 5. 最後に

来年度は Genetics & Evolution などの専門科目を履修する予定です。また研究内容についてもさらなる進捗をご報告できればと思っています。最後に、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ます。