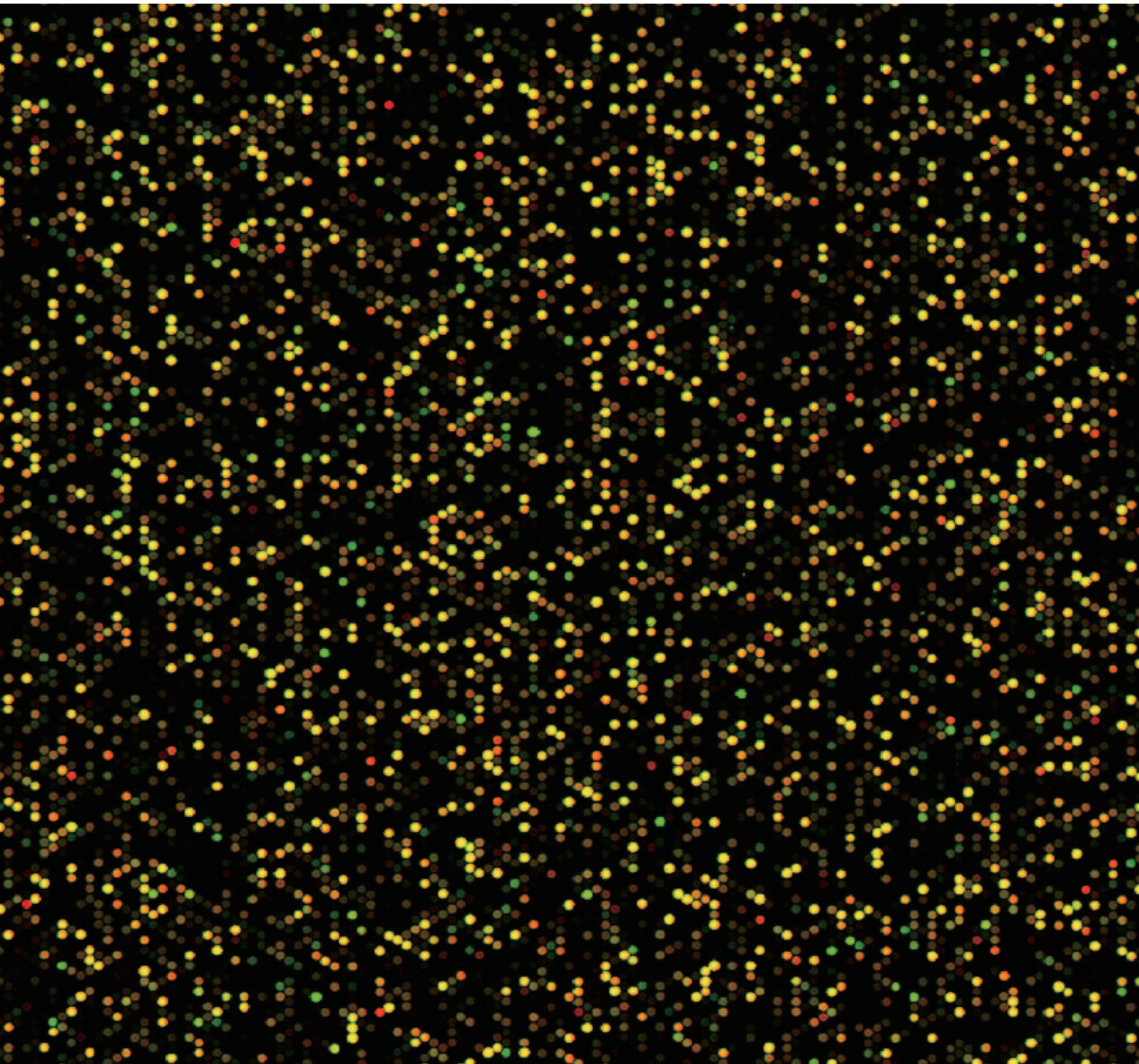


Innovation

vol.11

Establishment of Research Center for Clinical Proteomics of Post-translational Modifications

文部科学省 イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム
「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」



特集：バイオインフォマティクス最前線

Bioinformatics



公立大学法人 横浜市立大学
YOKOHAMA CITY UNIVERSITY



▶ Innovation Interview

最先端の網羅的解析手法 「バイオインフォマティクス」

横浜市立大学 大学院 医学研究科 免疫学教室 教授
先端医学科学研究センター バイオインフォマティクス解析室 室長

田村 智彦

TAMURA Tomohiko

かを決定する。そして発現したRNAを鋳型に産生される蛋白質は、また翻訳後修飾や他の蛋白質との相互作用によって機能を発揮する。つまり転写因子研究は全てのオミックスが集結するため、バイオインフォマティクスにとって試金石とも言える分野でもある。

「例えば、次世代シーケンサーを用いたクロマチン免疫沈降法では、翻訳後修飾を受けた転写因子が結合するゲノム部分を抽出し、一度に3億2000万ものDNA断片の塩基配列情報を得ることが出来ます。ゲノムの1万2000カ所に結合するIRF8という転写因子の場合、その欠損が慢性白血病を引き起こすががん制御因子とされる一方で、免疫細胞を分化・活性化させる隠れた働きをもつことも解明されつつあります。つまり、免疫系の調節因子によるがん制御機構が明らかになるうとしているのです」

実験生物学との連携強化と 人材育成が重要課題

バイオインフォマティクスでは、膨大なデータから頻度の偏りをもとに分子ネットワークの構成因子候補を、短時間で実験をせずに絞り込むことも可能だ。その精度を高めるために必須なのは、膨大なデータを処理するコンピュータの活用。

「バイオインフォマティクスは、抽出データに生物学的な意味を加えて、生命現象を解析していくもの。得られた結果から、革新的ながん治療法の確立や、免疫系を超えた細胞分化の基本原理の理解にも繋げていきたいと考えています。そのためには、ウェ

ットの実験生物学者に、ドライのノウハウ、バイオインフォマティクスの有用性を伝えていくことが我々の使命でもあるのです」

現在、同解析室では、バイオインフォマティクスに関するシンポジウムや研究会を精力的に開催。解析室内にはさまざまなソフトウェアを揃え、解析ツールに直に触れることもできる。臨床との連携促進に向けて研究成果を内外の研究者が共有できる環境も整備し、エンジニアや数学者などによる分野横断的な研究を視野に入れ、生命科学研究所生命情報科学研究室の木寺教授らとも協力して認知・理解を進めていくのだという。

「将来的には、ウェットとドライの両方を操れる人材がライフサイエンスと医学を担っていくために、これからますます啓発を進め、人材を育てていくことが重要ですね」

転写因子のがん制御機構と 免疫細胞の活性化機能を解明

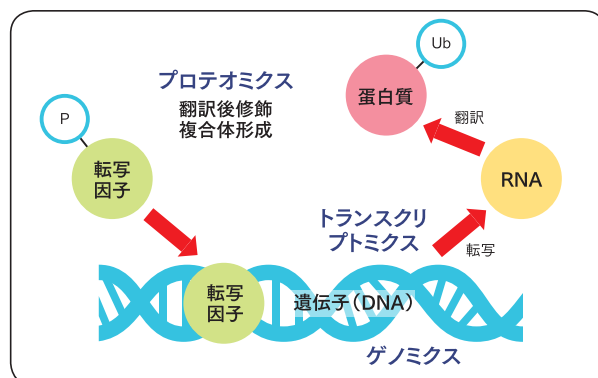
2013年4月、本事業の一環として先端医学科学研究センター4階にバイオインフォマティクス解析室が発足した。バイオイン

フォマティクスの人材育成と技術開発を目的としたものだ。バイオインフォマティクスとは、「情報生物学」とも呼ばれる生命科学の新分野。応用数学や統計学などを応用した最先端の網羅的解析手法を用いるもので、直接生体を用いないことから「ドライ解析」と称されることもある。いわゆる「ウェット

プロテオームに加えゲノム、トランスクリプトーム（いわゆるオミックス）解析などによって大量のデータが生み出されている。この大量のデータを解析し、有用な情報を引き出すためには、バイオインフォマティクスが鍵となるのだ。

解析室・室長の田村智彦教授が注視するのは、遺伝子の発現を調節し、その異常が疾患を生じさせる「転写因子」と呼ばれる蛋白質群。転写因子は翻訳後修飾や、他の蛋白質との相互作用によってその機能が制御されている。そして、30億塩基対にもおよぶヒトゲノム上に散らばっている標的配列を認識し結合することで、2万5000ある遺伝子のどれからRNAを発現させる

バイオインフォマティクスによるオミックスデータの統合解析





1800個の転写因子から 数個への絞り込みが可能

転写因子は遺伝子の活性化 / 不活性化を決定している。ある遺伝子が活性化されると、それを契機としてまた別の遺伝子が活性化される。

「いわばビリヤードのようなもの。かつては特定のボール（遺伝子）の追跡で精いっぱいでしたが、現在はコンピュータで複数の遺伝子の先の先まで追跡できるのです」

そう話すのは、中林潤特任准教授。ある遺伝子の発現によって別の遺伝子が発現する相関関係を説明するのがバイオインフォマティクスの役割であり、偶然ではあり得ない動きがあれば、何らかの疾患の発生を意味し、病態理解につながるのだという。

「バイオインフォマティクスを用いて特定の遺伝子発現の変化を観察して、その理由を明らかにしています。現在では、発現の要因となる転写因子の候補を1800個から20個に絞り、さらにそれらのうちどれが最

► Innovation Interview

遺伝子の「想定外」の発現から 新たな理論を導き出す

横浜市立大学 大学院 医学研究科 免疫学教室
先端医科学研究センター バイオインフォマティクス解析室
特任准教授

中林 潤
NAKABAYASHI Jun

も重要であるかを統計的な解析で予測することに成功しつつありますが、さらなる精度向上と効率化が課題です」

コンピュータで解析可能な範囲が広がることで、従来の理論では捉えきれない現象が浮かび上がり、そこから新たな理論が導き出されるというもの。中林特任准教授は、再生医学など、異なる分野の基礎研究まで、多方面との連携を深めるために、広く解析結果の公開を進め、解析方法自体のブラッシュアップも進めていきたいのだという。バイオインフォマティクスを多くの研究者が身近に感じ、活用のしやすさを感じられる環境の整備が着々と進められている。

► Innovation Interview

高精度の分析と新たな発見を 実現するメタデータベース

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科
生命医科学専攻 生命情報科学研究室 特別研究員

西 羽美
NISHI Hafumi

臨床と基礎研究のデータ統合で 治療や創薬に活かしたい

生命情報科学研究室の西羽美特別研究員が注力するのは、転写因子を含む様々な蛋白質の活性を制御する、リン酸化と呼ばれる仕組みについてのデータベースの構築。その方法は大きく分けて3種類あるが、特に複数のデータベースを統合した「メタデータベース」の作成に重きを置いている。

「パブリックデータと新たなデータの統合は、単にサンプル数が増えるだけではなく、組み合わせ次第で新たな発見につながります。リン酸化データベースに、がんに関連した人のDNAを読み込んだデータベース

を重ねたり、特定の蛋白質の動きについて独自にシミュレーションすることもあります。あるデータが偶然の結果ではないことを確かめるためにも、メタデータベース化や複数回のシミュレーションによって、情報の精度と信頼性の向上につなげていきます」

西研究員の希望は、臨床におけるより多くの病態・症例データをデータベースに統合させること。その「メタデータ」を個別の基礎研究や、臨床現場にフィードバックするなど、連携を進めていきたいという。

「本拠点には蛋白質研究の精鋭が集結して最先端の研究が行われ、スーパーコンピュータによる解析やシミュレーションのスピードと精度は国内随一です。その成果を臨床を含む多分野と共有し、新たな治療方法や創薬につながるためにも、積極的なデータベースの有効活用を訴えていきたいと思っています」



▶ Innovation Information

平成25年度

研究推進会議が開催されました

平成25年11月25日(月)、福浦キャンパスにおいて平成25年度研究推進会議が開催されました。平野拠点長より本拠点の目的とこれまでの成果、今後の拠点形成に向けた目標について説明された後、各研究分担者より、研究の進捗状況の報告及び次年度以降の展開について説明されました。

JSTの村川プログラムオフィサーからは、本拠点が来年度に中間評価を迎えるにあたり、企業と大学が対等な立場で形成する拠点、企業による市場創出という本プログラムの趣旨にそった拠点形成実現へ取り組んでほしいとご意見をいただきました。外部委員からは、出口に近い研究もすすめられており、今後も継続して出口に向けた成果が出てくることを期待するとの評価をいただきました。



平成25年度

拠点運営会議が開催されました

平成25年10月18日(金)、福浦キャンパスにおいて平成25年度拠点運営会議が開催されました。本拠点の総括責任者である田中理事長からの開会挨拶の後、参加者の紹介を経て、本学の拠点参加研究者である谷口教授、荒川助教より研究トピックスの紹介がされました。拠点形成に関する審議の中では、平野拠点長や各解析室長、各施設担当教員より拠点整備状況が説明され、さらなる拠点化に向けた取り組みについて検討が行われました。各協働機関からは、拠点整備にかかる要望が出されるとともに、協働機関同士の連携についてご提案をいただくなど、今後の拠点形成に向けて大変有意義な場となりました。

バイオインフォマティクス研究会

第1回 2013年2月25日(月)

演題 「False Discovery Rate (FDR) による有意水準の調整について : マクロアレイデータの二群間比較を例として」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第2回 2013年3月25日(月)

演題 「Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) の理論と実践」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第3回 2013年4月22日(月)

演題 「マイクロアレイデータのダイナミックレンジについて」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第4回 2013年5月27日(月)

演題 「主成分分析と多次元評価構成法」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第5回 2013年6月24日(月)

演題 「クラスタ分析: 階層的、非階層的クラスティングの理論と実践」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第6回 2013年7月23日(火)

演題 「転写制御解析のためのバイオインフォマティクス」

講師 東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 特任研究員 大里直樹氏

第7回 2013年9月24日(火)

演題 「モチーフ解析」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第8回 2014年1月27日(月)

演題 「公共データベースを用いたバイオインフォマティクス研究 ~リン酸化・ユビキチン化を例に~」

講師 生命情報科学研究室 特別研究員 西 羽美 先生

第9回 2014年2月24日(月)

演題 「Webツール『FIMO』を用いた既知モチーフ検索法」

講師 免疫学 特任准教授 中林 潤

第10回 2014年3月14日(金)

演題 「理論的バイオインフォマティクスから実践的バイオインフォマティクスへ」

講師 九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命情報工学研究系 助教 藤井 聡 先生

プロテオーム科学 木村弥生特任助教が「日本プロテオーム学会2013年大会」にて学会奨励賞を受賞!

横浜市立大学 学術院 国際総合科学群 プロテオーム科学 木村弥生特任助教が、9月14日~18日に横浜で開かれた「日本プロテオーム学会2013年会 (JHUPO第11回大会)」で、学会奨励賞を受賞しました。受賞題目は「タンパク質の翻訳後修飾の解析」です。

翻訳後修飾はタンパク質の活性、他の分子との相互作用、タンパク質分子の局在や寿命などに深く関わっており、その異常は種々の疾患の原因になることが知られています。木村特任助教は、翻訳後修飾の網羅的な解析や翻訳後修飾とタンパク質の機能の関係を調べる研究で先駆的な優れた業績を挙げたことが評価されて今回の受賞となりました。

研究成果

高橋琢哉教授がトラウマ記憶の形成を仲介する分子を特定~ PTSDなどの治療の糸口に~

(平成25年11月12日)

詳しくは、

http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/takahashi2013_11.html をご覧ください。

田村智彦教授らの研究グループが慢性骨髄性白血病に関わる分子の働きを解明!

——新規治療法の開発につながる可能性を示唆——

(平成25年11月15日)

詳しくは、

http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/tamurat2013_10.html をご覧ください。

五嶋教授ら研究グループが統合失調症を引き起こす新たな原因分子を発見!

(平成25年12月27日)

詳しくは、

http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/res/goshima_2013_12.html をご覧ください。