

共同利用・共同研究拠点 「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的 医学共同研究拠点」

News Letter Vol.2



横浜市立大学先端医科学研究センターは2018年4月1日より共同利用・共同研究拠点「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端医学共同研究拠点」として文部科学省に認定されました。

これまでに横浜市立大学が整備・蓄積してきた各種オミックス(マルチオミックス)やバイオインフォマティクスの解析技術と設備を他大学・研究所・企業に開くことにより、日本有数の医学共同利用・共同研究拠点の形成を目指しています。

Contents

1. 2019年度共同研究採択課題
2. 専任研究員着任のご挨拶
3. 活動報告
 - ・ シンポジウム
 - ・ バイオインフォマティクス解析集中トレーニングコース
 - ・ 主催セミナー
4. 業績紹介
5. 共同研究者からのご寄稿
 - ・ 廣島 幸彦先生
(神奈川県立がんセンター)
 - ・ 小出 周平先生
(東京大学医科学研究所)

認定概要

大学・研究施設名

横浜市立大学先端医科学研究センター

代表者

折館伸彦
(先端医科学研究センター長)

運営委員長

田村智彦
(免疫学 教授)

拠点名称

マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点

研究分野

医学・生物系

認定期間

2018年4月1日～
2024年3月31日



〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
公立大学法人 横浜市立大学 先端医科学研究センター
共同利用・共同研究拠点事業窓口(研究企画・産学連携推進課 戦略研究担当)
E-mail: kyoudou@yokohama-cu.ac.jp

2019年度共同研究採択課題一覧

今年度の共同研究は4月に公募を行い、運営委員会での審議を経て、以下の9件の研究課題が採択されました。

	共同研究者所属機関	研究課題名	本学受入研究者所属
1	東海大学 医学部	マルチオミックスを活用した 新規プロテオーム解析技術の創出	プロテオーム解析センター
2	熊本大学 国際先端医学研究機構	細胞内代謝調節によるT細胞分化制御機構の解明	泌尿器科学
3	北里大学 理学部	細胞分化において遺伝子発現を至適化する エンハンサー制御機構の解明	免疫学
4	東京大学 医科学研究所	ライフコースにおける造血幹細胞特性の統合的理解	免疫学
5	東京薬科大学 生命科学部	炎症抑制性単球・マクロファージの分化制御機構解明	免疫学
6	神戸大学 医学部附属病院	中枢神経原発悪性リンパ腫における 発がんの分子機構の解明	脳神経外科学
7	大阪大学 遺伝子治療学	RNAポリメラーゼII変異に依存した クロマチン構造変換による腫瘍増悪化機序の解明	分子生物学
8	神奈川県立がんセンター 臨床研究所	高精度なクリニカルシーケンスを目指した 肺癌のゲノムとがん微小環境の統合理解	免疫学
9	国立国際医療研究センター 研究所	造血幹細胞成熟過程の 単一細胞レベルの特徴と多様性の変容の理解	先端医科学研究センター

いずれの課題においても、本拠点が解析技術や設備などによる支援を行いました。

専任研究員着任のご挨拶

着任のご挨拶

先端医科学研究センター特任助手 村上 紘一



2019年4月より横浜市立大学先端医科学研究センター特任助手に着任いたしました村上 紘一です。2019年3月に慶應義塾大学大学院医学研究科内科学(血液内科)を卒業し、本年度より横浜市立大学でお世話になっております。

大学院では代謝による造血幹細胞の制御機構を研究しておりました。その中で実際に複数の網羅的解析を行い、それらを統合的に考えることで初めて未知の生命現象が明らかに出来ることを経験し、現代の生命科学研究におけるマルチオミックス解析技術の重要性を痛感しました。

現在は、専任研究員として本拠点で進行中の複数の共同研究に参加しております。共同研究に関わる中で、横浜市立大学の先生だけでなく、学外の多くの優れた研究者からも研究に対する取り組み方や最新の知見を学ばせていただいております。本拠点における共同研究が一方方向性の単なる技術支援に留まらず、研究ネットワークを有機的に広げ、相互に高め合っており、より良い研究成果を生み出していくプロセスであると感じております。

マルチオミックス解析技術に対する理解を深めながら、学んだ技術を共同研究の中で生かしていくことで、本拠点に関わる皆様の研究の発展に貢献していきたいと考えておりますので、今後ともよろしくお願ひいたします。

シンポジウム

2020年2月13日に遺伝子発現制御のマルチオミックス解析に関するシンポジウムを本学へボンホールにて開催いたしました。

国内でオミックス解析の第一線で活躍されている先生、新進気鋭の若手研究者の先生を演者としてお招きし、ご講演いただきました。

学外からも多くの方に参加していただき、参加者は全体で100名を越える盛会となりました。

演者の先生方には未発表データも含めて、非常に興味深い内容をお話いただき、限られた時間ではありましたが、いずれの講演も制限時間に収まりきらないほど多くの質問が参加者から寄せられ、充実したシンポジウムとなりました。



当日の会場の様子

プログラム

第一部

「次世代プロテオミクスが拓く医学生物学の新天地：90年来のがんの謎を解く」

中山 敬一先生(九州大学生体防御医学研究所 教授)

「ヒト細胞アトラス時代の1細胞トランスクリプトーム解析」

二階堂 愛先生(理化学研究所BDR チームリーダー)

「ゲノム規模解析で紐解く転写因子によるミエロイド細胞の分化系譜決定機構」

田村 智彦先生(横浜市立大学大学院医学研究科 教授)

第二部

「転写制御動態のライブイメージング解析」

深谷 雄志先生(東京大学定量生命学研究所 講師)

「造血幹細胞の体外における静止期維持」

小林 央先生(国立国際医療研究センター研究所 上級研究員)

「炎症制御性単球・マクロファージの分化制御機構解明」

浅野 謙一先生(東京薬科大学生命科学部 准教授)

「エピゲノム異常とシグナル因子の協調による骨髄系腫瘍発症機構」

國本 博義先生(横浜市立大学大学院医学研究科 助教)

「腫瘍増悪化を惹起するRNAスプライシング制御機構の解明とその治療法の探索」

二村 圭祐先生(大阪大学大学院医学研究科 准教授)

第三部

「ゲノム解析技術の進展」

鈴木 穰先生(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

「造血幹細胞のエピジェネティックプロファイリング」

岩間 厚志先生(東京大学医科学研究科 教授)

バイオインフォマティクス解析 集中トレーニングコース

昨年度に引き続き、本拠点の人材育成活動の一環として、バイオインフォマティクス解析トレーニングコースを開催しました。

今年度は2回開催し、主に本拠点の共同研究に参加されている研究者を対象としたトレーニングを2019年8月27日・28日、主に学内研究者を対象としたトレーニングを2020年2月5日・6日にそれぞれ行いました。

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の中林准教授が講師を務め、8月は23名(学内11名、学外12名)、2月は22名(学内17名、学外5名)が参加しました。

参加者が解析を行うハンズオン形式で実施し、次世代シーケンサーのデータ解析に必須のLinuxコマンドや統計ソフトRの基礎からスタートし、実際のデータを用いてRNA-seq、単一細胞RNA-seq、ATAC-seqの解析を行っていただくことで、遺伝子発現・エピゲノム解析に必須の手法を幅広く学んで頂きました。

2020年度も集中トレーニングコースを計画しており、通年のバイオインフォマティクス実習も、主に学内の方が対象ではありますが、定期的に行っております。

最新の情報については、本学バイオインフォマティクス解析室のホームページで随時お知らせしておりますので、ぜひご覧ください。

URL:

<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/section/support/bioinformatics2.html>



ハンズオン形式の演習の様子



コース参加者の集合写真(2019年8月28日)



コース参加者の集合写真(2020年2月5日)



特別講演「トランスクリプトームのバイオインフォマティクス： 発現変動解析とその周辺」

東京大学大学院農学生命科学研究科・微生物科学イノベーション連携研究機構 准教授 門田 幸二先生
2019年8月28日

集中トレーニングコースの中で特別講演をしていただきました。

トランスクリプトーム解析の基礎的な話から、発現変動解析における正規化法や3群間比較の手法に関する最新の話題に至るまで、来場者からの質問も受けながら幅広くお話いただき、参加者からは「バイオインフォマティクスについて理解を深めることが出来た」という声が多く聞かれました。

本拠点主催セミナー

「自然免疫シグナルを介した造血制御」

熊本大学 国際先端医学研究機構特別招聘教授
滝澤 仁先生
2019年6月27日

造血幹細胞は細菌感染によってどのように変化するか？という疑問から、造血幹細胞にToll Like Receptor 4シグナルを介して増殖ストレスが加わり、その過程でDNA障害が生じることを明らかにした研究 (Takizawa et al. *Cell Stem Cell* 2017) と、炎症によって造血幹前駆細胞にどのような変化が生じ、その背景にあるメカニズムは何かという、最新の研究内容について未発表データを交えてお話しいただき、非常に活発な議論が行われました。



「Molecular mechanisms underlying the cell-cell interactions within the Kupffer cell niche」

Department of Biomedical Molecular Biology,
Ghent University, Belgium
Prof. Martin Guilliams
2019年7月25日



Martin Guilliams先生は単球・マクロファージ研究領域において世界的に注目を浴びている科学者です。

今回の講演ではマクロファージ研究の歴史から始まり、肝臓のKupffer細胞ニッチに関する先生の研究成果について最新の未発表データも交えてお話し

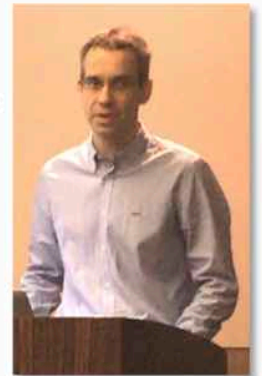
いただきました。

質疑応答も含め全て英語での講演でしたが、平日の夜にも関わらず63名の方にご参加いただき、講演終了後は聴講者から多くの質問が寄せられ、予定していた1時間の枠に収まりきれない白熱した議論が行われました(本講演の主な内容は2019年10月に*Immunity*誌に発表されましたが、その内容を世界に先駆けてご講演いただきました)。

「FANTOM5: The transcriptome of human primary cells, tissues, and cell lines」

理化学研究所生命医科学研究センター
応用計算ゲノミクス研究チーム
チームリーダー Michiel J.L. de Hoon先生
2019年11月22日

FANTOMは理化学研究所が主催する日本を代表する研究コンソーシアムです。CAGE法を用いてヒト・マウスを中心に様々な臓器における500種類以上のRNAを解析したFANTOM5プロジェクトの成果を分かりやすくご紹介いただき、本拠点の今後の研究にとって非常に示唆に富む内容でした。



「Studies of dynamic enhancer usage - from system wide studies to disease loci」

理化学研究所生命医科学研究センター
ゲノム制御ネットワーク研究チーム
チームリーダー Erik Arner先生
2019年11月29日

CAGE法を用いたユニークなエンハンサー解析のデータをご紹介いただきました。これまでに発表された論文の内容に加えて、未発表のデータも交えながら、遺伝子発現制御に重要なエンハンサーの機能について、特にエンハンサーRNAに関する話題を中心とし



て、プロモーターの転写調節や病気との関わりについて分かりやすく解説していただき、講演後も参加者と活発なディスカッションが行われました。

論文紹介

本拠点の研究技術が生かされた原著論文を紹介させていただきます。

Usp26 mutation in mice leads to defective spermatogenesis depending on genetic background

(Sakai et al, *Sci Rep* 9, 13757, 2019)

北里大学理学部生物学科幹細胞学講座の木村透教授・関田洋一准教授らの研究グループは、精巣に特異的に発現するUbiquitin specific peptidase 26 (USP26)の機能解析を行い、USP26が精子形成に重要であることやその役割が遺伝的背景によって異なることを明らかにしました。

この研究の中で、本拠点での共同研究によって確立されたCRISPR/Cas9システムを用いた遺伝子改変技術が生かされました。

TFE3 Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma Mouse Model Reveals Novel Therapeutic Targets and Identifies GPNMB as a Diagnostic Marker for Human Disease

(Baba et al, *Mol Cancer Res* 17, 1613, 2019)

熊本大学先端医学研究機構がん代謝学 馬場理也准教授・横浜市立大学医学研究科泌尿器科学 蓮見壽史助教らの研究グループは、高悪性度の腎癌であるRenal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation (TFE3-RCC)について、マウスモデルを作成して解析を行い、TFE3-RCCに特徴的な新規の診断マーカーとしてGPNMBを同定し、さらに癌原遺伝子産物RETが治療標的となる可能性を見出しました。本拠点のバイオインフォマティクス解析技術が生かされた論文です。

共同研究参加者からのご寄稿

「がんゲノム医療とマルチオミックス解析」

神奈川県立がんセンター がんゲノム診療科
臨床研究所 がん治療学部
先端がん医療開発・支援ユニット
医長・ユニット長 廣島 幸彦



この度は「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端医学共同研究拠点」事業の共同研究に採択していただき、誠に有難うございました。

私たちのユニットでは、がんゲノム医療の実臨床における遺伝子パネル検査の運用と臨床研究として固形腫

瘍患者のクリニカルシーケンス(Whole exome sequence, RNA-seq)を実施しております。

近年、がん微小環境(Tumor microenvironment; TME)が様々な側面からがんの進展(増殖、生存、浸潤、転移)に関与していることが報告され、新たな標的として注目を集めています。TMEをターゲットにした新規治療薬も多数報告されていて、Preclinicalには非常に良好な治療効果を認めているものもありますが、大規模臨床試験ではいずれ

もFailureしており、有効なPopulationを選別するためのバイオマーカーの同定が課題となっています。私たちのユニットでは、ゲノム情報を利用してがんTMEの相互作用解析(インタラクトーム解析)に関する研究を進めており、がん細胞とTME、両方のゲノム情報を加味したがんゲノム医療を実臨床で実現することを目標にしています。

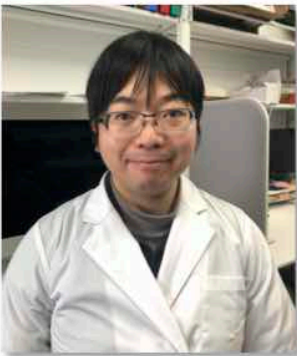
現在のがんクリニカルシーケンスは、遺伝子変異に対して効果があると推察される分子標的薬を提案するという段階に留まり、その治療到達率も10%程度と期待とは裏腹に低いことが課題となっています。また、今後Target sequenceからWhole genome sequence (WGS)+RNA-seqへと解析方法をアップグレードしたとしても、「がん細胞のみを対象とする」という枠組みに捉われている限りは、治療到達率の飛躍的な向上は難しいと考えられます。

今回の貴拠点との共同研究では、インタラクトーム解析の基礎データとなるPDXモデルのRNA-seq解析と臨床検体の単一細胞RNA-seq解析についてご支援頂いております。また、これらの解析結果を解釈、可視化するためのインフォマティクス講習を受講させて頂き、独学で学んだドライ解析スキルを体系的に見直すことが

できました。本プロジェクトを通して、研究成果を得られただけでなく、今後の効率的な共同研究のために必須である人的交流も促進されたと実感しております。本プロジェクトを実現して頂いた田村先生をはじめとする諸先生方・事務方の皆様に厚く御礼申し上げます。

「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」との共同研究

東京大学医科学研究所
幹細胞治療研究センター 幹細胞分子医学分野
特任研究員 小出 周平



この度は「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」事業の共同研究に採択いただき誠にありがとうございます。私たちの研究室では、全ての血液細胞の源である造血幹細胞が一生涯に渡り自身を枯渇することなく保たれるメカニズムを明らかにし、幹細胞を用い

た再生医療への応用を目指して研究しております。

個体の発生・維持において基幹となる幹細胞ですが、近年の研究で造血幹細胞は加齢により自己複製能・多分化能が低下することが明らかとなりました。特に加齢マウスでは若齢マウスと比べて造血幹細胞の数が增加することが明らかとなっております。

この加齢マウス由来の造血幹細胞は、細胞表面抗原上は単一集団ですが、分化能が限定されているもの、自己複製能が失われているもの、正常な機能が保たれているものなどの多様な細胞からなる不均一な集団になります。そのため、これまでの細胞集団を対象としたRNA-sequence解析では平均化されたデータしか得られませんでした。

一方、今回の共同研究による単一細胞解析では細胞単位でトランスクリプトーム解析が可能であり、これまでの解析では検出することのできなかった加齢造血幹細胞集団内の機能異常集団の解析にアプローチすることが可能となりました。

このような先端研究を円滑に進めることができたのも本拠点による精度の高いサポートによるものであると実感しております。拠点運営委員長であられる田村先生をはじめとする諸先生ならびに事務方の皆様には厚くお礼申し上げます。

問い合わせ先

〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
公立大学法人 横浜市立大学 先端医科学研究センター
共同利用・共同研究拠点事業窓口（研究企画・産学連携推進課 戦略研究担当）

E-mail: kyoudou@yokohama-cu.ac.jp

Webサイト: https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~kyoudou/kyoudou_wp/

2020年3月発行

