

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.3



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. 運営委員長挨拶
2. 2020年度共同研究採択課題
3. 活動報告
 - ・ Bioinformatics Practical Online Course
 - ・ 主催セミナー
4. 業績紹介
5. 共同研究者からのご寄稿
 - ・ 浅野 謙一先生
(東京薬科大学)
 - ・ 井上 大地先生
(神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター)
6. 退任挨拶

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・共同研究拠点事務局(研究・産学連携推進課 産学連携担当)
E-mail: kyoudou@yokohama-cu.ac.jp

運営委員長挨拶

2018年度から文部科学省に認定を受けている「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」も、早3年目を終えようとしています。この間、新たな概念の提唱を目指す医学研究や新たな解析技術の開発を伴う研究など計26件の共同研究課題を進めることができました。申請は大学・研究所・企業からと多岐にわたり、うち16件は45歳以下の新進気鋭が代表の課題でした。本拠点では単に解析設備や技術でサービスを行う場ではなく、人材が育成される拠点であることを重視し、バイオインフォマティクス実習を数多く行い、若手の研究者に直接拠点を訪れてもらいクロマチン解析技術やシングルセルRNA-seqなどを学んでいただいています。その結果、直接的・間接的に本拠点が貢献できた論文がすでに*Cell*, *Nature Immunology*, *Nature Chemical Biology*, *Immunity*, *Science Immunology*, *Blood*等の優れた学術誌に69報以上発表されていることは、比較的規模の小さい本拠点としては予想を上回る成果だと感じています。最近では少数の細胞で高精細のクロマチン高次構造解析を行うHi-C技術を導入し、これを用いた複数の共同研究が進んでいます。

2020年2月の拠点シンポジウムはオミックス分野の著名な研究者や若手のrising star研究者の皆様をお招きして、新型コロナウイルスのパンデミック直前ぎりぎりで開催することができました。その後、皆様に直接拠点を訪れていただくのが簡単ではない

状況が長く続いていますが、Zoomを用いたバイオインフォマティクス実習や研究打ち合わせを行ったり、感染対策を万全にした上で逆に私たちが共同研究先を訪問してシングルセル解析を行ったり、共同利用としてRNA-seqの受託解析を開始したりするなどの工夫を凝らし、最終年度も順調に活動できていると考えています。つきましては共同研究者の皆様、運営委員や外部評価委員の皆様、そして本学の受け入れ研究者や実行部会長の西山准教授、拠点専任の村上特任助手と事務局の皆様に、心から感謝申し上げます。

来年度以降もシングルセル解析（なかでもCITE-seqやscATAC-seq）、高次クロマチン構造解析や質量分析など本拠点が得意とする技術で共同研究を推進して行きたいと考えています。日本ならびに世界の医学研究に大きく貢献する研究成果を生み出す場として、皆様とともに本拠点を一層盛り上げていければ幸いです。



2021年3月 運営委員長 田村 智彦
(医学研究科長・免疫学教授・先端医科学研究センターエピゲノム解析センター長・同バイオインフォマティクス解析室長)

2020年度共同研究採択課題

今年度は2020年1月（前期）と6月（後期）に公募を行い、運営委員会での審議を経て、以下の研究課題が採択されました。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。

	共同研究者所属機関	研究課題名	本学受入研究者所属
1	大阪大学大学院 医学研究科	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
2	北里大学 理学部	SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体による生殖細胞の性分化制御機構	免疫学
3	東海大学 医学部	cccDNA (covalently closed circular DNA)に結合する新規宿主RNAの機能解析	先端医科学研究センター
4	国立がん研究センター 研究所	急性骨髄性白血病に必須なHOXA遺伝子の発現制御の解析	免疫学
5	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
6	国立国際医療研究センター 研究所	ストレスが負荷された経験を造血幹細胞が記憶するメカニズムの理解	先端医科学研究センター
7	東京薬科大学 生命科学部	制御性単球・マクロファージの分化機構解明とその臨床応用	免疫学
8	東京大学医科学研究所	DNAバーコードを用いた造血幹細胞の非対称分裂の解析	免疫学
9	神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター	造血器腫瘍における骨髓微小環境の解析	免疫学

Bioinformatics Practical Online Course

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。今年度は新型コロナウイルス感染症の影響を受け、下記の日程でオンラインにて行いました。

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Jordan Ramilowski准教授が講師を務め、31名（学内 14名、学外 17名）が参加しました。

Ramilowski先生は、着任して間もない中で、オンライン開催という新しい試みにチャレンジされましたが、Slackを活用した講義以外での受講者のフォローアップや、講義以外で自習することでより理解を深められる追加課題を準備していただいたことで、大変充実したコースになりました。

参加者からも、バイオインフォマティクス解析の考え方や実際のデータ処理の仕方を分かりやすく教えて頂き、実践的な内容でとても勉強になったという感想が聞かれました。

開催日時	講義テーマ
2020年12月18日	Course Overview & Introduction to Bioinformatics
2021年1月4日	Next Generation Sequencing Pipelines
2021年1月18日	Sequence Quality Control, Alignment and Visualization
2021年1月26日	Preparation and Exploration of Gene Expression Data
2021年2月1日	Functional Studies (1): Differential Gene Expression Analysis
2021年2月8日	Functional Studies (2): Gene Set Enrichment Analysis
2021年2月15日	Single-cell RNA-seq Data Analysis
2021年2月22日	Reproducible and Scalable BI

講師挨拶・コース概要

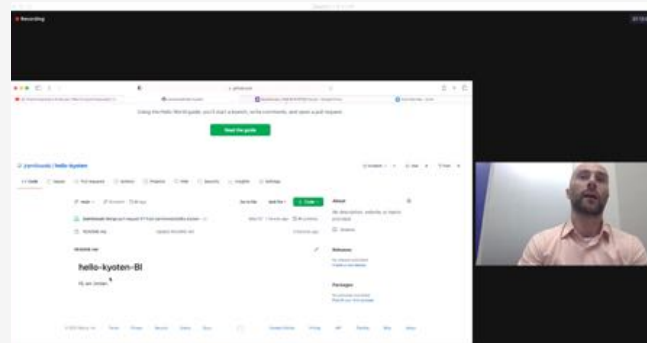
横浜市立大学先端医科学研究センター
バイオインフォマティクス解析室

Jordan Ramilowski准教授

I am a Bioinformatics Associate Professor at the Advanced Medical Research Center of Yokohama City University and a Visiting Scientist at the RIKEN Center of Integrative Medical Sciences. My research focuses mainly on understanding gene function and regulation, biological roles of noncoding RNAs, cell-cell communication as well as cell differentiation and immunity with the mission to prolong and enhance human life and cure cancer and other diseases. I use a variety of bioinformatics, computational and statistical methods to analyze bulk and single cell Next Generation Sequencing (NGS) data.

Recent rapid progress in the development of NGS methods and data analysis has allowed researchers to better understand molecular biology of living cells, with applications ranging from studying gene control and regulation to understanding a variety of diseases, including cancer and many immune diseases. Constant increase in producing clinically relevant data is prompting to introduce and teach bioinformatics data analysis skills to medical researchers.

In our recent *Bioinformatics Practical Online Course*, we taught medical and biology students and researchers both theoretical and practical aspects of the functional NGS data analysis. During the course, students also had a chance to practice important data analysis on their own computers and in the last special lecture, they learnt how to further improve bioinformatics and data analysis skills they acquired in the course.



Zoomを活用したオンライン講義の様子

本拠点主催セミナー

「Not so junk DNA: functional implications of human long non-coding RNAs from FANTOM projects」

横浜市立大学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
准教授 Jordan Ramilowski先生
2020年11月5日

2020年8月に本学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に准教授として着任されたJordan Ramilowski先生に、理化学研究所で携わられた国際研究コンソーシアムであるFANTOMプロジェクトでの、長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA)に関する研究をご紹介いただきました。

lncRNAは未知な部分が多い分子群ですが、これらの網羅的な同定と、さらにノックダウンによる大規模な機能解析をお話いただきました。今後さらに重要性が増すlncRNAについての、とても有意義なセミナーでした。



「スプライシング異常から紐解く造血器腫瘍」

神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター
血液・腫瘍研究部
上席研究員 井上 大地先生
2020年12月15日

スプライシング異常は固形癌や造血器腫瘍で高頻度に見られます。今回のセミナーでは、この異常が造血器腫瘍の発症にどのように関わるかについてお話いただきました。2019年に*Nature*誌に発表されたBRD9のスプライシング異常によるクロマチン制御

蛋白複合体の機能障害を介した発癌機構のデータに加えて、未発表データも混じえて明快な解説をしていただきました。病態の深い理解によりBRD9という新たな治療標的が発見された素晴らしい研究でした。講演後には聴講者から多くの質問が寄せられ、活発な議論が行われました。

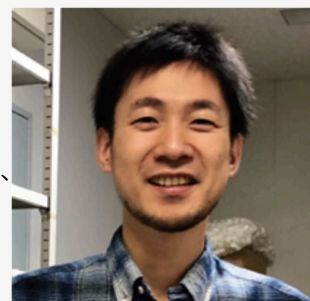


「Transcription dynamics in living Drosophila embryos」

東京大学定量生命科学研究センター遺伝子発現ダイナミクス研究分野
講師 深谷 雄志先生
2021年1月14日

深谷先生は、遺伝子発現制御において中心的役割を担うエンハンサーの機能について、ショウジョウバエをモデルとして、新しい可視化技術を用いることで、ゲノムの立体構造がどのようにエンハンサーを介して遺伝子の転写活性を制御するかという根源的な仕組みの解明に取り組まれています。

遺伝子の転写では、オンとオフを繰り返す転写バーストと呼ばれる不連続な現象が見られます。今回のセミナーでは、この転写バーストという現象をエンハンサーがどのように制御しているかについての研究成果(*Cell* 2016)に加えて、転写バースト制御に関する最新のデータを混じえてご講演いただきました。学外の共同研究者も多く参加され、講演終了後には多くの参加者から質問が寄せられて活発なディスカッションが行われました。



「オミックスによる細胞機能の理解と操作」

理化学研究所生命医科学研究センター細胞機能変換技術チーム
上級研究員 鈴木 貴紘先生
2020年11月19日

次世代シーケンサーを用いた解析の原理からシングルセル解析を含めたオミックス解析をどう研究に生かすかという最先端の知見に到るまで、幅広い内容を分かりやすくお話いただきました。先生がこれまでに発表された実際のデータを通じて、オミックス解析(DRY解析)と従来のWETの解析を組み合わせることの重要性を示されていたのが印象的でした。また、アンケートツールを用いたインタラクティブな講義をしていただき、内容だけでなくオンラインでいかに聴講者を惹きつける講義を行うかという面でも、非常に参考になる講演でした。



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。

Blood and lymphoatic systems are segregated by the FLCN tumor suppressor (Tai-Nagara I et al, *Nat Commun* 2020)

慶應義塾大学医学部解剖学教室 田井育江専任講師、久保田義顕教授、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、多発性肺嚢胞、腎癌などを引き起こすBHD症候群の原因遺伝子として知られるフォリクリン(*Fln*)に着目し、この遺伝子を血管内皮細胞特異的に欠損させると、血管とリンパ管の異常吻合が起こることを見出しました。さらに、その異常はFLCN欠損によって転写因子TFE3が核内へ移行してしまい、その結果として本来は血管内皮細胞で発現しないリンパ管発生のマスター転写因子である*Prox1*の発現が抑えられなくなってしまうことが原因であることを明らかにしました。本研究では、拠点のバイオインフォマティクス解析技術が生かされました。

The role of Mediator and Little Elongation Complex in transcription termination (Takahashi H et al, *Nat Commun* 2020)

横浜市立大学大学院医学研究科分子生物学分野 高橋秀尚教授らの研究グループは、遺伝子発現制御において転写開始後のプロセス（転写伸長、転写終結）に重要な役割を果たすメディエーター複合体の構成因子MED26による新たな遺伝子発現制御機構を解明しました。

MED26はSuper elongation complex (SEC)とLittle elongation complex (LEC)という2つの転写伸長因子複合体をそれぞれ異なる遺伝子領域に呼び寄せ、それらの遺伝子の転写伸長を促進することが分かっていたましたが、その使い分けの機能的意義は不明でした。今回の研究では、転写終結領域においてmRNAにポリAが付加される前にLECが転写の終結を促すことが分かりました。本研究によって、MED26がSECとLECを使い分けることで、それぞれポリAのあるmRNAとポリAのないmRNAの合成を促進し、mRNAのライフサイクルを適切に制御することが明らかになりました。本拠点で技術開発を行ったPRO-seq、mNET-seq等の新しい遺伝子発現解析技術が生かされた研究です。

A RUNX–CBF β -driven enhancer directs the *Irf8* dose-dependent lineage choice between DCs and monocytes (Murakami K*, Sasaki H*, Nishiyama A* et al, *Nat Immunol* 2021) (* co-1st authors)

横浜市立大学大学院医学研究科免疫学 田村智彦教授、村上紘一特任助手、佐々木悠博士研究員、西山晃准教授らの研究グループは、北里大学理学部生物学科幹細胞学講座 木村透教授、関田洋一准教授などと共同で、転写因子IRF8の発現量を調節する新たなエンハンサーが骨髄系細胞の分化運命を決定することを生体レベルで明らかにしました。

IRF8は単核貪食細胞（単球・樹状細胞）の分化に重要な転写因子です。本研究では、*Irf8*遺伝子座周囲の活性化エンハンサーを網羅的に評価して新規のエンハンサー領域を見出しました。ゲノム編集技術によってこの領域を欠損したマウスを作成して解析した結果、このエンハンサーが*Irf8*遺伝子の発現を最も早期から誘導すること、さらにこのエンハンサーを含む複数のエンハンサーによって調節されるIRF8の発現量の違いが骨髄系細胞の分化運命を決定すること、このエンハンサーを制御する上流転写因子としてRUNX–CBF β が働くことを明らかにしました。

本拠点の公募共同研究の成果の一つであり、本拠点の有する遺伝子発現制御に関する様々なオミックス解析技術が生かされた研究です。

OGT Regulates Hematopoietic Stem Cell Maintenance via PINK1-Dependent Mitophagy (Murakami K et al, *Cell Rep* 2021)

横浜市立大学大学院医学研究科幹細胞免疫制御内科学 中島秀明教授、先端医科学研究センター 村上紘一特任助手、免疫学 田村智彦教授らの研究グループは、蛋白質の糖鎖修飾を担う酵素(O結合型 β -N-アセチルグルコサミン転移酵素; OGT)が全ての血液細胞のもとになる造血幹細胞の維持に重要であることを明らかにしました。OGTがミトコンドリアの品質管理に重要なマイトファジーの鍵となる因子*Pink1*の遺伝子発現をエピジェネティックな機序で制御していることを示しており、この解析に本拠点の持つバイオインフォマティクス解析技術やエピゲノム解析技術が生かされました。

共同研究者からのご寄稿

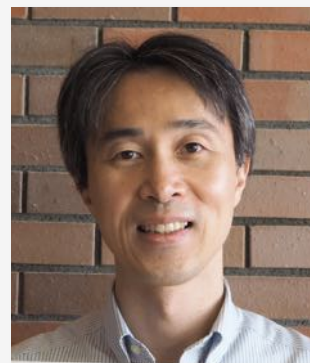
横浜市立大学共同利用・共同研究拠点 での3年間の共同研究を終えて

東京薬科大学生命科学部 免疫制御学研究室
准教授 浅野 謙一先生

多くの生命科学者・医学者にとって、バイオインフォマティクスは、見透かしがたいベールに包まれた神秘の世界ではないでしょうか。限りなく不可解に思える記号の羅列に支配されたその内部の学問領域は、そこに従事している少数の専門家、バイオインフォマティシャン、を除いては、外部からうかがい得ません。それに加うるに、当のバイオインフォマティシャンといえども、彼らの扱うデータが生命現象の何を映しているのか正確な視界を持ちえず、生命科学とバイオインフォマティクスは、ごく最近まで情報共有さえまなまりませんでした。両者の邂逅。ここに「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」の歴史的意義があったと思います。

私事、東京薬科大学で、マクロファージの分化機構について研究中、エンハンサー解析について教を乞いに田村智彦先生の門をたたきました。以来5年が経ちました。当時、最先端の解析手法だったATACシークエンスを駆使して、炎症を起こしたマクロファージが、どのように抑制型の形質に転換するか、という私の長年の疑問に、部分的ではありましたが、答えを出すことができました。これもひとえに横浜市立大学・免疫学教室の先生方のお力添えの賜物、と深く感謝しています。また、次世代シークエンスで得られたデータの解析のために、拠点まで足を運んで直接、あるいはオンラインディスカッションで、生命科学に明るい、医学部のバイオインフォマティシャンの指導を仰げたのは、私にとって得難い幸運でした。引き続き今も、

免疫抑制型の性質を持つ単球・マクロファージが、からだの中でどのように作られるのか、という免疫学上の重要命題の解明に取り組んでいます。抑制型マクロファージの持つ炎症抑制機能と組織修復機能を、治療に応用することが、私のこれからの研究人生の大目標です。



拠点の活動は、一緒に研究を進めた若手大学院生の教育にもはかり知れない効果がありました。この春、当研究室を卒業する大学院生の菊池健太は、拠点での共同研究を経験してバイオインフォマティクスへの関心が深まり、同じくこの春独立なさる黒滝大翼先生のもとで、研究の道を歩むことを決意しました。菊池には、卒業後も当研究室の貴重な戦力として期待していただけない、単立っていくのは寂しく感じますが、これも拠点で結ばれたご縁のひとつでしょう。生命科学とバイオインフォマティクスの懸け橋となるような研究者に成長してくれることを楽しみに見守りたいと思います。

田村智彦先生率いる、横浜市立大学共同拠点は、生命科学者・医学者・バイオインフォマティシャンが一堂に会してサイエンスを楽しんだ贅沢な環境で、年に一度の研究進捗報告会後の高揚感が今もよみがえります。3年間ご一緒させていただいた先生方、運営部門の皆さまには、今後ともに変わらぬご支援ご鞭撻を賜りますようお願いいたします。



拠点シンポジウムにもご登壇頂きました



シンポジウム後の懇親会の様子

共同研究者からのご寄稿

単一細胞RNA-seq解析を利用させていただいて

神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター

一 血液・腫瘍研究部

上席研究員 井上 大地先生

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ありがとうございます。

我々の研究室では骨髄異形成症候群などの血液難治疾患の病態解析を主にマウスモデルを用いて行なっております。これまでの研究で、障害をうけた造血幹細胞はニッチ細胞としての間葉系幹細胞等の障害を介して、残存する正常造血幹細胞が本来持つ機能を阻害していることを明らかにしてきました。

そこで、我々は骨髄異形成症候群のモデルマウスの骨髄内で、代表的なニッチ細胞である間葉系幹細胞にどのようなトランスクリプトーム上の変化が生じているのかを調べるために単一細胞レベルでの解析を希望し、今回の共同研究を申請させていただきました。

技術面・コスト面において手厚いサポートを頂きました単一細胞RNA-seq解析により、間葉系幹細胞として表面抗原上で定義されている細胞のなかにも様々な細胞集団が存在すること、疾患モデルマウスの骨髄と正常骨髄ではトラン

スクリプトームの観点から間葉系幹細胞に大きな隔たりがあること、そして特定の分化プログラムが障害を受けていることが明らかとなり、幸運にも今後の研究に対して確かな道筋をつけることができました。現在拠点内の血液学、そしてインフォマティクスのエキスパートの先生方からの的確なご助言を頂きながら着実に研究が進んでおります。また、何よりも同世代の優秀な先生方と交流でき、研究に対する考え方を共有できたことにとっても刺激を得ることができました。

大変貴重な共同研究という学びの機会をいただきました田村先生・西山先生・村上先生をはじめとする諸先生方および担当者の皆様に厚く御礼申し上げます。



退任のご挨拶

退任のご挨拶

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2年間、横浜市立大学先端医科学研究センターで、本拠点専任の特任助手としてお世話になりました。

この2年間は、共同研究を行うだけでなく、バイオインフォマティクス実習のアシスタントとして教育・人材育成に参加するなど、拠点の運営にも関わ

中で、若手研究者があまり経験しないような研究活動・組織のマネジメントを含めて学ぶことが出来、貴重な経験をさせていただきました。

研究については、複数の共同研究に参加させていただき、実験や解析で手を動かすだけに留まらず、研究の内容についてディスカッションをさせ

ていただく中で、単に知識を学ぶだけでなく、国内の各分野におけるトップランナーである先生方の研究に対する姿勢・考え方やそれぞれの研究室の文化にも触れることが出来、大変勉強になりました。

2年間という限られた期間でしたので、学ばせていただくことばかりで、本拠点の有する技術を他の研究期間に提供するという部分には十分に貢献することは出来ませんでした。横浜市立大学で学んだことを今後の研究に活かしていきたいと思ひます。

研究に参加させていただきました共同研究者の先生方および、ご指導いただきました運営委員長の田村先生、実行部会長の西山先生をはじめとする横浜市立大学の研究者の先生方、いつも拠点の活動をサポートしてくださっている事務の皆様に、この場をお借りして御礼を申し上げます。

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・共同研究拠点事務局（研究・産学連携推進課 産学連携担当）

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

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

2021年3月発行

