

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. 05

2023.03

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的医学共同研究拠点」として文部科学省に認定されています。

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

I | 拠点運営委員長挨拶

II | 2022年度共同研究採択課題

III | 論文紹介

IV | 共同研究者からのご寄稿

V | 人材育成（セミナー・各種技術講習会）

- 拠点共催セミナー
- プロテオミクス講習会
- バイオインフォマティクス実習・実践
- 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
- バイオインフォマティクス特講

VI | 特任教員着任挨拶

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

中島 淳（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

I | 拠点運営委員長挨拶

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、はや5年目を終えようとしています。最初の3年間の「スタートアップ支援」の後、今年度からは新たに「機能強化支援」に採択されました。そしてこの間、計40件の共同研究課題を進めることができました。

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ています。コロナ禍の中、難しい時期はありましたが幾人もの若手研究者が直接拠点を何回も訪れ、解析技術を学んでくれました。さらに、オンラインやオンラインマッチングを駆使したバイオインフォマティクス教育プログラムを、「実習」「集中トレーニングコース」「特講」の3種類に拡充しました。その結果、直接的・間接的に本拠点が貢献できた論文が、前回寄稿させていただいた後の

2年間だけでも *Cell Metabolism*, *Blood*, *PNAS*, *Nature Communications* (複数), *Cell Reports*, *Nucleic Acids Research*, *J Biol Chem*, *iScience* (複数) などに発表あるいは *in press* となっていることは、大変嬉しい限りです。

今年度も引き続き転写因子やクロマチンのゲノム規模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。そして本拠点は来年度で認定期間の6年を終え、再申請を行う予定です。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。

2023年3月

運営委員長 田村 智彦

医学研究科免疫学教授
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センター長



II | 2022年度共同研究採択課題

今年度は2022年5月と7月に2回の公募を行い、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
01	群馬大学生体調節研究所	膵β細胞量を規定する機能的遺伝子の同定による膵島機能制御	分子内分泌・糖尿病内科学
02	国立国際医療研究センター研究所	ヒト膵島細胞の性状解析	分子内分泌・糖尿病内科学
03	大阪大学大学院医学系研究科	腫瘍増殖を抑制する転写ユニティー機構の解明	分子生物学
04	東京薬科大学生命科学部	好中球様単球の分化機構と、炎症疾患の病態形成における役割の解析	免疫学
05	東京女子医科大学医学部	肺血管-上皮三次元イメージング法の開発	免疫学
06	国立国際医療研究センター研究所	神経シグナルが造血幹細胞ホーミングを制御するメカニズムの解析	免疫学
07	熊本大学国際先端医学研究機構	選択的mTORシグナル調節による、 $\gamma\delta\text{T}$ 細胞分化誘導機構の解明と抗腫瘍効果への応用	泌尿器科学
08	北里大学理学部	公共データベースのトランスクリプトームデータを使った、新規遺伝子相互作用の探索プログラムの開発	バイオインフォマティクス解析センター
09	東京薬科大学生命科学部	新規単球の分化制御機構の解明	免疫学
10	神奈川県立がんセンター臨床研究所	エピゲノム解析を用いた膵癌微小環境の相互作用に関する探索的研究	免疫学

III

論文紹介

本拠点での共同研究ならびに本拠点の支援において発表された論文を紹介します。

Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphomaKudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita S, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, Murakami M, Kotani A. *Cell Metab* 34(4):615, 2022

筆者

幸谷 愛 先生東海大学医学部
先端医療科学 教授

「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していただき、ChIP-Seqの解析を行っていただきました。これまでEpstein Barウイルスが引き起こす造血悪性疾患を研究してまいりましたが、ご縁があり2017年よりB型肝炎ウイルス(HBV)が引き起こす慢性炎症に取り組み、HBVに結合する機能性新規非コードRNAを同定しました。ChIP-Seqによって、これらがHBVにとどまらず生理的にも重要と示唆され、トランシスジェニックマウスを作成したところ、興味深い表現型を得ております。田村先生には、平素から造血系の研究のみならず、ラボ運営、さまざまのこと、更に梁先生には、B型肝炎研究における大切な課題についてご指導賜り感謝ばかりです。今後とも引き続きご指導いただければ幸甚です。

さて、上記に加えリバイスで要求された実験において、本拠点事業にご支援を賜り、無事論文化できましたので、簡単に内容を述べさせていただきます。

私たちはHBVに加えEpstein Bar virus (EBV)が引き起こすリンパ増殖疾患にも取り組みこれまでに、EBVに感染した細胞から分泌される細胞外小胞がガン微小環境を制御することが、リンパ腫発症に必須であること

を示してきました (Higuchi et al *Blood* 2018)。今回、細胞外小胞の膜を構成するリン脂質に着目し、それらの特徴的な組成から、細胞外小胞が退役中の分泌型リン脂質加水分解酵素sPLA2によって修飾されるとの仮説に至りました。その仮説を証明し、修飾を受けた細胞外小胞が、標的細胞に取り込まれやすくなること、そして、細胞外小胞を取り込まない細胞においても接着することによって、細胞表面のGPCRを活性化することを明らかにしました。さらにこの腫瘍由来細胞外小胞のリン脂質膜の修飾がリンパ腫でも実際に起こっており、発症に必須であること、sPLA2のリンパ腫発症における役割はほぼ全てが細胞外小胞を介したものであることを明らかにしました。

発表論文 *Cell Metabolism*においては、巻頭で取り上げられ、特にGPCRを介した、細胞外小胞の新たな機能については、“アルセーヌルパンの新たな顔が暴かれた”とのユニークな紹介を受けました。

今後はこの新しい機能を使った新規の治療法開発などを行ってまいりたいと願っております。



筆者

黒滝 大翼 先生熊本大学
国際先端医学研究機構
免疫ゲノム構造学研究室
特任准教授**Chromatin structure undergoes global and local reorganization during murine dendritic cell development and activation**

Kurotaki D, Kikuchi K, Cui K, Kawase W, Saeki K, Fukumoto J, Nishiyama A, Nagamune K, Zhao K, Ozato K, Rocha PP, Tamura T.

Proc Natl Acad Sci USA 119(34):e2207009119, 2022

本拠点の持つ微少細胞を用いた網羅的解析技術や計算機リソースをフルに活用させて頂き、その研究成果として最近 *PNAS*誌に論文を出すことができました。感染防御やがん免疫に関わる樹状細胞の分化成熟過程におけるDNAの折り畳み構造の変化を全ゲノム規模で明らかにし、分子メカニズムとしては、転写因子IRF8が樹状細胞の前駆細胞におけるDNA折り畳み構造の変化に必須であることを発見しました。さらに感染防御に関わる遺伝

子を含むゲノム領域では感染の前にDNAの折り畳み構造が準備されていることがわかりました。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。共同研究という学びの機会をいただきました田村先生・西山先生をはじめとする諸先生方および横浜市立大学の担当者の皆様に厚く御礼申し上げます。

Single-cell transcriptomes underscore genetically distinct tumor characteristics and microenvironment for hereditary kidney cancersJikuya R, Murakami K, Nishiyama A, Kato I, Furuya M, Nakabayashi J, Ramilowski JA, Hamanoue H, Maejima K, Fujita M, Mitome T, Ohtake S, Noguchi G, Kawaura S, Odaka H, Kawahara T, Komeya M, Shinoki R, Ueno D, Ito H, Ito Y, Muraoaka K, Hayashi N, Kondo K, Nakajima N, Hatano K, Baba M, Suda T, Kodama T, Fujii S, Makiyama K, Yao M, Shuch BM, Schmidt LS, Linehan WM, Nakagawa H, Tamura T, Hasumi H. *iScience* 25(6):104463, 2022

筆者

蓮見 壽史 先生横浜市立大学
医学研究科
泌尿器科学 准教授

横浜市立大学医学研究科泌尿器科学 軸屋良介助教、蓮見壽史准教授、免疫学 田村智彦教授、西山晃准教授、村上紘一特任助手（現、慶應義塾大学血液内科学教室助教）らの研究グループは、シングルセル遺伝子発現解析を用いて、多種多様な遺伝性腎癌の腫瘍内不均一性や腫瘍微小環境を解析し、特にBHD症候群に発生する腎癌がFOX1とL1CAMを相互排他的に発現する2つの細胞集団から構成されることや、HLRCCでは癌を攻撃すべき免疫細胞が抑制されることなどを明らかにしました。本研究成果は拠点の持つシングルセル遺伝子発現解析の技術や、拠点主催のバイオインフォマティクス実習の賜物と言えます。

Early alveolar epithelial cell necrosis is a potential driver of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome

Tojo K, Yamamoto N, Tamada N, Mihara T, Abe M, Nishii M, Takeuchi I, Goto T.

iScience 20;26(1):105748, 2023

筆者

東條 健太郎 先生横浜市立大学
医学研究科
麻酔科学 講師

横浜市立大学大学院医学研究科生体制御・麻酔科学の東條健太郎講師らの研究グループは、救急医学講座との共同研究において、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症例では、発症後早期に自己の肺組織を構成する上皮細胞がネクロシスに陥り、そこから放出されるDAMPsが重症化の引き金となっている可能性があることを明らかにしました。本研究は、体内のウイルス量がピークを過ぎた後に生じるCOVID-19重症化メカニズムの一端を明らかにし、新規治療薬の開発への足がかりを与えるものです。本拠点のバイオインフォマティクス解析トレーニングコースで学んだ解析技術が、COVID-19動物モデルの構築、妥当性検証に生かされました。

IV | 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 共同研究の機会を得て

平位 秀世 先生 東京薬科大学生命科学部 教授

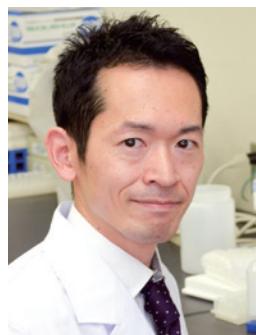
以前から交流のあった横浜市立大学免疫学教室の田村智彦教授から、共同利用・共同研究拠点として活動されている事についてお聞きしており、かねてよりぜひ参加したいと考えておりましたので、私自身の東京薬科大学への赴任後に研究体制が整いつつあるタイミングで研究課題を採択していただいたことは大変な幸運でした。また、造血細胞の運命制御機構という研究テーマや興味が非常に近い専門家の先生方に協力的に研究を進めて頂いていることも、この上なく恵まれた条件です。

今回の共同研究では、私たちがマウスにおいて新規に発見した細胞の機能や分化制御機構の一端を明らかにしたいと考えています。研究の推進と併せて、私達のバイオインフォマティクスを駆使した解析技術の飛躍的な向上も目指しています。引き続きご指導の程よろしくお願いします。



共同利用・共同研究拠点での共同研究

白川 純 先生 群馬大学生体調節研究所代謝疾患科学分野 教授



この度は寄稿の機会を頂き心より感謝申し上げます。私が2020年9月に着任した群馬大学生体調節研究所は、内分泌研究所を前身とする国内唯一の内分泌・代謝学の研究を中心とした研究所です。2021年度および2022年度に、共同利用・共同研究拠点の共同研究課題に採択いただき、共同研究をさせていただきました。

私は膵臓の膵島（ランゲルハンス島）に含まれる内分泌細胞の可塑性を解析し、糖尿病治療につなげる研究を中心に行っています。膵島には、インスリンを產生する膵 β 細胞やグルカゴンを產生する膵 α 細胞、ソマトスタチンを產生する膵 δ 細胞などの多様な内分泌細胞が異なる割合で含まれており、また各内分泌細胞にもサブタイプが存在することが示されています。このため、各内分泌細胞の可塑性をみるためにシングルセルレベルでの解析が重要となります。

共同研究では、上記の理由により横浜市立大学免疫学および内分泌・糖尿病内科の方々と、膵島のRNA-SeqおよびscRNA-Seqの解析を複数実施させていただきました。とくに免疫学の西山先生には、毎回綿密な打ち合わせをしていただき、様々な疑問にもいつも迅速にご教示いただきました。解析法も日進月歩で進む中で、予想外の新たな膵島細胞の可塑的な変化を明らかにできつつあります。このような貴重なデータが得られたのは、ひとえに拠点事業を支えている横浜市立大学先端医科学研究センターの先生方および拠点事務局の方々のご尽力のおかげと、厚く御礼申し上げます。引き続きご指導賜りますよう何卒よろしくお願いします。

V

人材育成（セミナー・各種技術講習会）

● 拠点共催セミナー

	講師	タイトル
第1回	金田 篤志 先生（千葉大学）	ゲノム修飾情報の網羅的な解析と発癌分子機構
第2回	宮塚 健 先生（北里大学）	Chronology of Islet Biology
第3回	渋谷 彰 先生（筑波大学）	免疫受容体と疾患制御
第4回	諸石 寿朗 先生（熊本大学）	細胞情報の感知・統合と組織恒常性の維持
第5回	稻見 昌彦 先生（東京大学）	自在化身体：認識・行動を支援する人間拡張工学と、新たな身体性の構築に向けて
第6回	中山 敬一 先生（九州大学）	次世代プロテオミクス×AIがもたらすがん治療革命
第7回	Chung-Chau HON 先生（理化学研究所）	Deciphering the Roles of Noncoding Genome in Disease Predispositions
第8回	笹田 哲朗 先生（神奈川県立がんセンター）	がん免疫療法の現状と今後の展望
第9回	須田 年生 先生 (熊本大学、National University of Singapore)	造血幹細胞の自己複製

拠点共催セミナーのポスター

大学院講義 先端医科学研究概論 兼
先端医科学研究センター共同利用・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」セミナー

医学研究科では先端医科学研究センターと合同で、第一線でご活躍されている研究者をお招きしてセミナーを実施しています。履修学生に限らずどなたでも聴講可能です。皆様、ぜひご参加ください！

10月26日（水）14:30～16:00
Zoomによる開催

Deciphering the Roles of Noncoding Genome in Disease Predispositions (言語：英語)

講師：理化学研究所 生命医科学研究センター
ゲノム情報解析チーム チームリーダー

Chung-Chau HON 先生

～セミナー講演概要～
The majority of disease-associated variants are noncoding and enriched in the cis-regulatory elements. Understanding the cell-type specific activity and transcriptional output of these cis-regulatory elements are thus crucial to decipher the molecular basis of disease predispositions. In this lecture, I will first provide an overview on the field of transcriptomics and explain how genome-wide profiling of RNA 5'ends allows us to pinpoint these cis-regulatory elements and characterize their transcriptional outputs. Specifically, I will focus on the characterization of their noncoding transcriptional outputs, e.g. enhancer RNAs and long non-coding RNAs. By profiling RNA 5'ends across a large number of tissues and cell-types, we could build atlases of transcribed cis-regulatory elements, reconstruct the regulatory modules governing the context-specific gene expression and evaluate their relevance to disease predispositions. I will use examples of large-scale bulk and single-cell atlases of transcribed cis-regulatory elements to demonstrate how to identify these disease-relevant context-specific regulatory modules by integration of transcriptomic data and disease genetic data.

大学院講義 大学院医学セミナー 兼
先端医科学研究センター共同利用・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」セミナー

医学研究科では先端医科学研究センターと合同で、第一線でご活躍されている研究者をお招きしてセミナーを実施しています。履修学生に限らずどなたでも聴講可能です。皆様、ぜひご参加ください！

12月23日（金）18:00～19:30 Zoomによる開催
造血幹細胞の自己複製

講師：熊本大学 国際先端医学研究機構 機構長・卓越教授
National University of Singapore
Cancer Science Institute
Senior Principal Investigator・Professor

須田 年生 先生

～セミナー講演概要～
造血幹細胞において、自己複製と分化がどのように選択されるかは、研究の中心課題である。我々は、「胎児肝臓造血幹細胞は自己複製を優先する」という仮説のもとで研究を進め、マウス胎児では、造血性血管内皮細胞から造血幹細胞の出現とほぼ同時期に、赤芽球骨髓球前駆細胞(EMP;Erythro-Myeloid Progenitor)が検出されることを明らかにした。造血幹細胞とEMP、これら2つの細胞系譜は分離され、胎児肝においては、造血幹細胞はまっばら自己複製をして増幅し、分化には寄与しない、一方、成熟細胞は、前駆細胞から供給されるということを、トランスジェニックマウスを用いたトレーシング実験で明らかにした。これらのデータから、「幹細胞の自己複製は分化過程から独立している」という新しいドグマを提出している。(Yokomizo T et al. *Nature*, Sep. 2022)。

【お申込み】
お申し込みを希望される場合は、共同利用・共同研究拠点の事務局宛にメールをお送り下さい。メール受信後、Zoom情報をお伝えします。

*一部のドメインでは、ファイアウォールの影響でメールを受信できない場合があります。～ac.jpや、～co.jpなどの属性型JPドメインをお使い下さい。

*開催2日前までにお申込み下さい。

共同利用・共同研究拠点事務局 kyoudou@yokohama-cu.ac.jp

● プロテオミクス講習会

	タイトル
第1回	オミックスデータ解析法／新規シーズ探索研究について
第2回	次世代プロテオーム解析法

2022年5月、研究教育活動の強化と拡充を目的として 「バイオインフォマティクス解析室」は「バイオインフォマティクス解析センター」になりました。

Jordan RAMIOWSKI 先生

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センター 准教授



Main goals of our Bioinformatics Laboratory at the Advanced Medical Research Center (SENTANKEN) are collaborative biologically and medically relevant research, help bioinformatics education and bring our Institution and Japan closer to the World by engaging international researchers in our efforts.

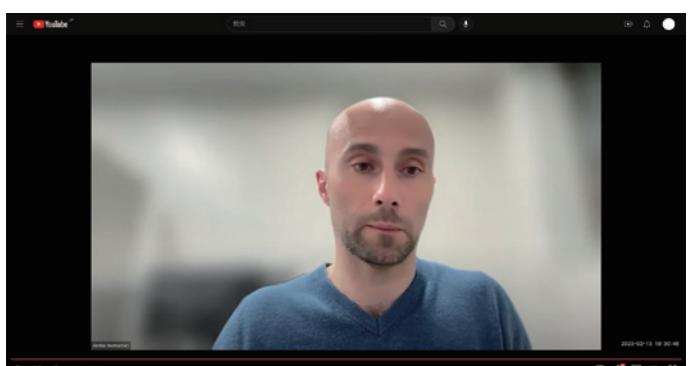
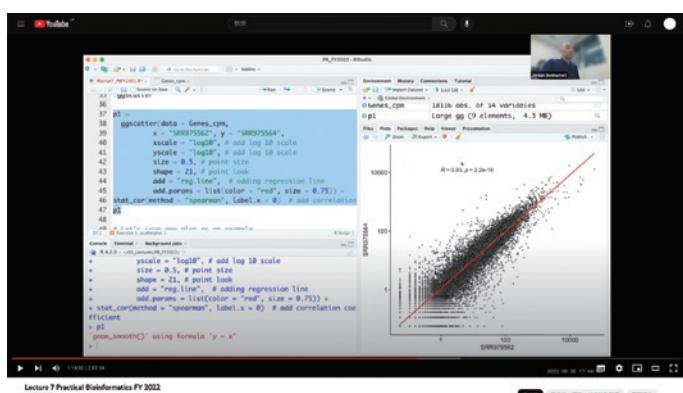
During FY-2022, Bioinformatics Associate Professor Jordan RAMIOWSKI gave Practical Bioinformatics Online Course (バイオインフォマティクス実習・実践) on *R* programming language and methods applied to biological/medical & NGS data analysis. The course was further complemented with Special Practical Course (バイオインフォマティクス解析集中トレーニングコース) on Single Cell RNA-seq Data Analysis. To share our knowledge more broadly, our practical courses were also recorded and made available for *on-demand* participation. With help of Japanese and International research experts from

Academia and Industry, we also held a series of lectures dedicated to newest Bioinformatics & AI Trends in medical and biological research (バイオインフォマティクス特講). Our courses attracted a large audience of nearly 200 Japanese and international students and researchers!

We are also pleased to let you know that we have recently reached the level of the "*Bioinformatics Analysis Center*" (バイオインフォマティクス解析センター) and that we will soon be welcoming a newly-appointed Bioinformatics Assistant Professor (助教).

With the New Fiscal Year approaching, we are looking forward to new challenges and excitements and to helping you all with your Bioinformatics Journey! Please follow our website for more exciting news: <https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~bioinfo/intro/>

受講者の要望に応え、今年度から「バイオインフォマティクス実習・実践」と 「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」のオンデマンド配信を開始しました。



受講者
からの声

実習開講日に既に予定が入っていたため参加を断念しようと思っていたましたが、オンデマンド配信のおかげで後日聴講することができました。

分からぬことをオンデマンド配信で復習する
ことが出来ました。

● バイオインフォマティクス実習・実践

	タイトル
第1回	Practical Bioinformatics Course & R/RStudio
第2回	Basic Operations in R & RStudio
第3回	Working with Gene Expression Data & Metadata
第4回	Gene Mapping and Counting
第5回	Differential Gene Expression Analysis
第6回	Pathway Enrichment Analysis
第7回	Visualizing NGS Data Analysis Results
第8回	Introduction to Single Cell RNA-seq Data Analysis

● 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

	タイトル
第1回	Introduction to scRNA-seq data analysis & to Seurat R package
第2回	Common scRNA-seq data analysis workflow in Seurat
第3回	scRNA-seq Data Integration & Differential Expression in Seurat
第4回	Trajectory analysis of scRNA-seq data with Monocle 3

● バイオインフォマティクス特講

	講師	タイトル
第1回	Jordan Ramilowski 先生（横浜市立大学）	Life Science Data: Challenges & Perspectives
第2回	鈴木 貴紘 先生（理化学研究所）	次世代シーケンサーを用いたオミックスデータ解析
第3回	三澤 計治 先生（横浜市立大学）	統計検定とゲノムワイド関連解析（GWAS）
第4回	Michiel DE HOON 先生（理化学研究所）	Chromatin structure and gene regulation in the nucleus
第5回	山田 誠 先生（京都大学）	Fundamentals of Machine Learning & Artificial Intelligence (AI)
第6回	青島 健 先生（エーザイ株式会社）	製薬業界におけるAI・データサイエンスの応用事例
第7回	寺山 慧 先生（横浜市立大学）	Accelerating Life Science by Machine Learning & Molecular Simulation
第8回	Jessica SEVERIN 先生（理化学研究所）	Visualization in genomic sciences: Building Interactive Tools to Visualize NGS Data

VI | 特任教員着任挨拶

着任のご挨拶



佐治 龍

2023年度4月から横浜市立大学先端医科学研究センター特任教員に就任いたします佐治龍と申します。救急科医として横浜市内の複数の医療機関で勤務した後、横浜市立大学救急医学教室の大学院入学を契機に基盤研究に取り組み始めました。

大学院ではモデルマウスを用いた自己免疫性心筋炎の基礎研究・COVID-19の臨床研究を行い、RNA sequence・プロテオームなどの網羅的解析に携わってまいりました。そこで網羅的解析の大きな可能性に強く惹かれつつ、検体情報の収集体制・真に追求したい差を有する集団の選定・検体処理手順の統一、などの解析前の段階でも多くの困難があると痛感してきました。

本拠点の共同研究において、マルチオミックス解析技術だけでなく解析前の段階から貢献できるよう尽力したいと思っております。何卒よろしくお願いいたします。

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)

拠点Webサイト



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

Webサイト:

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