

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. 06

2024.03

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・企業等に関くことにより、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 | 拠点運営メンバー挨拶
- 2 | 拠点実績の総括
- 3 | 2023年度共同研究採択課題
- 4 | 論文紹介
- 5 | 共同研究者からのご寄稿
- 6 | バイオインフォマティクス解析センター
助教着任の挨拶
- 7 | バイオインフォマティクス講習会利用者の声
- 8 | シンポジウム開催
- 9 | プロテオーム解析を共同利用として運用開始

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

1 | 拠点運営メンバー挨拶

2018年度から文部科学省に認定されている「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6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、2022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53件の公募型共同研究や人材育成活動などを進めることができました。

その結果として、本拠点が貢献した論文数は242報、質としても多くのトップジャーナルに掲載され、大型研究費獲得や多数の拠点参加者の昇進など、充実した成果が出せていると信じております。こういった実績に繋がった要因は、私たちが培ってきた設備と技術による研究支援はもちろんですが、様々な人材育成活動や、ワンストップ窓口など利用しやすい事務体制などによって、単なる受託解析の場ではなく、オミックス解析を自ら行える研究者が育まれる場を目指してきたことにあると考えています。

そういった特徴の一つにバイオインフォマティクス

教育プログラムがあります。本国ではバイオインフォマティクスに秀でた研究者が不足しており、多層のビッグデータを扱うマルチオミックス研究の発展のボトルネックとなっていると思われます。学外に大きく開かれている本拠点のバイオインフォマティクス教育プログラムは、実習、集中トレーニングコース、特講の三つからなり、すべてオンラインで、また多くは英語で行われますが自動翻訳機能を使ったオンデマンド配信も行い、専用webサイトですべての動画、教材、宿題、解析ソフトへのリンクを集約しています。6年間で、のべ3,500件以上の参加や利用がありました。ドライ解析ができる若手のウェット研究者の育成によって、前述のボトルネックを打破できると考えています。

本拠点は今年度で認定期間の6年を終え、再申請を行いました。日本ならびに世界の医学研究に貢献すべく、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。



運営委員長 田村 智彦

横浜市立大学
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
バイオインフォマティクス
解析センター長



実行部会長 西山 晃

横浜市立大学
医学研究科免疫学 准教授

今年度末で本拠点の6年間の認定期間が終了します。私自身、このような事業に参加するのは初めてでしたので、共同研究の公募はもちろんのこと、広報活動や自立運営を目指した共同利用の実施など、模索しながらの運営でした。

そのような中でも、共同研究の先生方をはじめ、運営委員や外部評価委員の先生方、シンポジウムや講習会での講師の先生方や参加者の皆様、本学や共同研

究先の事務の皆様など多くのご協力をいただき、大変感謝しております。

現在、来年度以降の拠点再認定の申請を行っております。このNews Letterが皆様のお手元に届く頃には結果が出ていることと思いますが、拠点が再認定されたあかつきには是非とも本拠点にご参加いただければ幸いです。今後ともよろしく願いいたします。

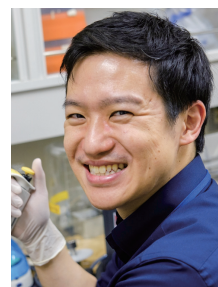
2023年度より本拠点専任教員として就任し、共同研究だけでなくバイオインフォマティクス講習会のアシスタント、文部科学省への書類作成、シンポジウムの企画実行、このNews Letterの作成など多方面にわたる経験をさせていただきました。

共同研究で実際に実験で手を動かしたり、シンポジウム・各種講習会を通じて、現在のオミックス解析が何をどこまで明らかにできるのか、そしてコストや検体の種類・保存条件などの現実的な限界を明確にすることができました。またその中で最先端の研究者の方々に接することによって、お互いに協力し合いながらも激しく切磋琢磨する、時間を意識しながらも正確なデータ

取りに留意するといった研究者のあるべき姿勢そのものを肌で感じることができました。

また拠点運営・マネジメントという若手研究者があまり経験できない仕事を通じて、研究者が一般社会から何を求められているのか、それに答えるために研究活動をどのようにプレゼンテーションしなければいけないのかを学ぶことができました。

本拠点の大事な理念が人材育成である通り、私自身大きな成長を感じました。次年度からはももとの所属の横浜市立大学救急医学教室の助教に就任いたします。そこでも本拠点で培った能力を活かして、研究面で飛躍していきたいと考えております。

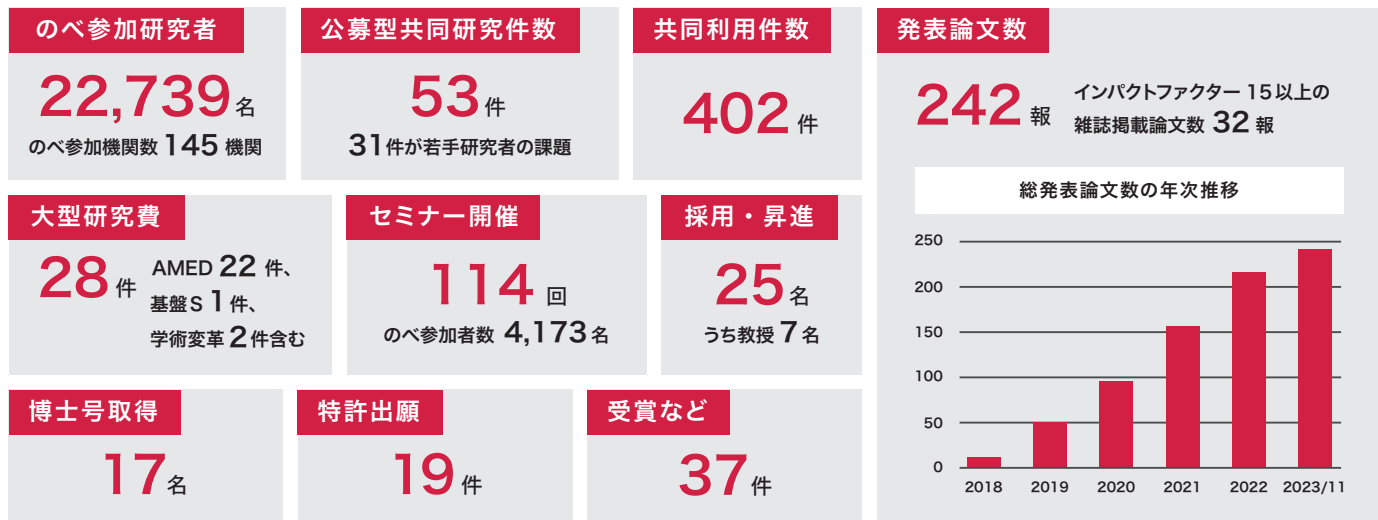


専任教員 佐治 龍

横浜市立大学
先端医科学研究センター
特任助教

2 | 拠点実績の総括

認定された2018年4月から2023年11月までの実績の総括になります。
拠点研究参画者にアンケートを行って集計しています。



3 | 2023年度共同研究採択課題

今年度は2023年2月に公募を行い、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	研究課題名	本学受入研究者所属
01	東京女子医科大学実験動物研究所	エピゲノムとシグナル制御異常の協調による骨髄系腫瘍発症機構の解明	幹細胞免疫制御内科学
02	東海大学医学部基盤診療学系法医学	心臓性突然死における心筋タンパク質の異方的発現プロファイリング	先端医科学研究センター
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	神戸大学大学院医学研究科	クロマチン動態による造血幹細胞の免疫応答制御機構	先端医科学研究センター
05	奈良県立医科大学 医学部第二生理学講座	多能性幹細胞の未分化状態から分化状態への 遷移制御機構の解析	分子生物学
06	東京女子医科大学医学部	アレルギー感作機序の解明	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、 γδT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	群馬大学生体調節研究所	膵島および肝臓の時間空間的単細胞解析による代謝疾患の病態解明	分子内分泌・糖尿病内科学
09	東北大学大学院医学系研究科	BACH2機能不全による形質細胞分化異常の全容解明	先端医科学研究センター
10	北里大学理学部	哺乳類における生殖細胞の性分化開始機構の解明	免疫学
11	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
12	群馬大学生体調節研究所	新規エーラスダンロス症候群原因遺伝子 Zip13 が発現する 筋間質細胞はどのようにして骨格筋形成と機能維持に関わるか？	分子内分泌・糖尿病内科学
13	東京薬科大学生命科学部	好中球様単球による炎症疾患の病態形成機構の解析	免疫学

4

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。



筆者

岩間 厚志 先生

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 教授

Epigenetic traits inscribed in chromatin accessibility in aged hematopoietic stem cells

Itokawa N, Oshima M, Koide S, Takayama N, Kuribayashi W, Nakajima-Takagi Y, Aoyama K, Yamazaki S, Yamaguchi K, Furukawa Y, Eto K, Iwama A. *Nat. Commun.* 13(1): 2691, 2022.

本拠点事業の共同研究に採択していただき、NGS解析の様々なご支援をいただきました。その成果として論文を発表することができました。

その中で私たちは、マウス造血幹細胞の加齢に伴いクロマチンアクセシビリティが増加する領域のDNA配列には、ストレス反応性の転写因子の標的配列が多く含まれ、ストレスを負荷した際にこの領域によって制御される遺伝子の発現が加齢造血幹細胞で有意に増強されることを示しま

した。この現象は、過去に曝露履歴のあるストレスがエピゲノムに記憶されており、再チャレンジの際に遺伝子発現誘導を効率よく増強する trained immunity 機構によるものと考えられ、造血幹細胞の老化プロセスの理解を深めるものであります。

本拠点の田村智彦先生・西山晃先生をはじめとする方々のご支援の賜物であり、厚く感謝申し上げます。

The 3' Pol II pausing at replication-dependent histone genes is regulated by Mediator through Cajal bodies' association with histone locus bodies.

Hidefumi Suzuki, Ryota Abe, Miho Shimada, Tomonori Hirose, Hiroko Hirose, Keisuke Noguchi, Yoko Ike, Nanami Yasui, Kazuki Furugori, Yuki Yamaguchi, Atsushi Toyoda, Yutaka Suzuki, Tatsuro Yamamoto, Noriko Saitoh, Shigeo Sato, Chieri Tomomori-Sato, Ronald C Conaway, Joan W Conaway, Hidehisa Takahashi. *Nat. Commun.* 13.1 (2022): 2905.

横浜市立大学大学院医学研究科分子生物学分野の鈴木秀文助教、阿部竜太共同研究員（研究当時：医学部学生）、高橋秀尚教授の研究グループは、メディエーター複合体のサブユニットMED26とLittle elongation complex (LEC) が、2つの核内構造体Histone locus body (HLB) とCajal body (CB) を会合させることで、新規のRNAポリメラーゼII (Pol II) の一時停止を引き起こし、ヒストン遺伝子の発現を制御することを明らかにしました。

本研究グループはヒストン遺伝子の転写の最終段階で、Pol IIが一時停止することを発見し、この新規のPol IIの一

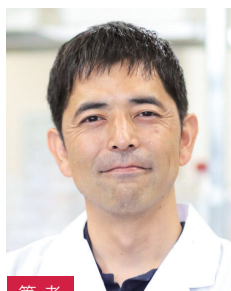
時停止を“TPP” (TES Proximal pausing) と名付けました。このTPPには、メディエーター複合体とLECとの協働が必要であり、2つの核内構造体HLBとCBの会合によってTPPが引き起こされることも明らかとなりました。このようにTPPはポリA鎖の付加を指令する配列直前にPol IIにブレーキをかけることで、RNAにポリA鎖が付加されないように適切に調節する、ゴール直前の“ピットイン”のような役割を果たしていると考えられます。本拠点で技術開発を行ってきたPRO-seq、mNET-seqなどの新しい遺伝子発現解析手法が活かされた研究です。



筆者

高橋 秀尚 先生

横浜市立大学医学研究科
分子生物学 教授



筆者

横山 明彦 先生

国立研究開発法人
国立がん研究センター
鶴岡連携研究拠点 チームリーダー

RNA-binding proteins of KHDRBS and IGF2BP families control the oncogenic activity of MLL-AF4.

Okuda H*, Miyamoto R, Takahashi S, Kawamura T, Ichikawa J, Harada I, Tamura T, Yokoyama A*
*Co-corresponding authors. *Nat. Commun.* 2022 Nov 5;13(1):6688.

国立がん研究センターがんメタボロミクス研究室横山明彦チームリーダー、横浜市立大学大学院医学研究科免疫学教室奥田博史助教らの研究グループは、乳児に特に多く発症する難治性白血病の原因であるがん遺伝子MLL-AF4がメッセンジャーRNA (mRNA) の段階で、RNA結合タンパク質であるKHDRBSとIGF2BPによってその機能が強く抑制されているメカニズムを明らかにしました。これが、これまでマウスの造血細胞にMLL-AF4遺伝子を導入して白血病を引き起こすモデルを構築することが難しかった理由であると考えられます。

著者らはMLL-AF4遺伝子にサイレント変異を導入し、

MLL-AF4のmRNAにKHDRBSとIGF2BPを結合できなくなると、マウスで白血病を引き起こすことができるようになりました。このことによって、MLL-AF4遺伝子による簡便なマウス白血病モデルが誕生し、今後創薬研究を行う上で薬剤の薬効を評価する非常に重要なツールとなることが期待されます。さらには今後、MLL-AF4白血病細胞においてこれらのRNA結合タンパク質を働かせ、MLL-AF4タンパク質の合成を阻害することができる薬剤を開発できれば、難治性であるMLL-AF4が引き起こす白血病を治療できる可能性が示されました。本研究では、拠点のRNA-seq解析とバイオインフォマティクス解析技術が活かされました。

5

共同研究者からのご寄稿



二村 圭祐 先生

群馬大学
未来先端研究機構 教授

この度は貴学共同利用・共同研究拠点のNews Letterに寄稿させて頂く機会を頂きまして誠にありがとうございます。貴拠点には、私と横浜市立大学分子生物学教室の高橋秀尚先生との共同研究を長くご支援頂きまして非常に感謝しております。貴拠点によってご支援頂いた研究成果のおかげで、2023年4月より群馬大学未来先端研究機構に教授として着任することができたと考えております。

私は一貫して遺伝子発現制御機構の解明を目指し、特に転写制御因子が形成する複合体の遺伝子発現に及ぼす影響に焦点を当ててきました。転写制御因子複合体はダイナミックなクロマチン高次構造変換とそれに伴う遺伝子発現様式の変化によって、細胞の形質を柔軟に変化させます。遺伝子発現制御機構の破綻は異常な遺伝子発現を誘導し、様々な疾患の原因となります。従って、遺伝子発現制御機構の理解は疾患の原因究明とその治療法開発において必須だと考えております。

このような研究を進めるにあたり、次世代シーケンシングや質量分析計を用いたオミックス解析は欠かすことはできません。高橋秀尚先生や鈴木秀文先生との共同研究において、新規転写産物を1塩基レベルで解析可能なNET-seqやPRO-seqによって遺伝子発現の詳細な解析を行って頂き、これまでの共同研究の1つは論文として発表することができました。また癌治療の標的となり得る分子を同定し、その分子が相互作用する因子をin situビオチン化法と質量分析計によって網羅的に同定して頂きました。

これらの成果は現在投稿中、また論文化を進めています。貴拠点のご支援なしでは、これらの成果は得られなかったと思っております。厚く御礼申し上げます。貴拠点によってご支援頂いた研究成果を論文として発表できるよう精進いたしますので、引き続きご指導のほどよろしく願いいたします。

これまで複数年度にわたり私どもの研究を温かくご支援頂いている本拠点の田村智彦運営委員長をはじめとする皆様に厚く御礼申し上げます。

私どもの研究室は、血液細胞が一生にわたって作り続けられるメカニズムを知るために、特に骨髄内の造血幹細胞と、幹細胞をサポートするニッチ細胞に注目して研究しており、近年は細胞同士の相互作用や代謝制御に着目した検討を進めております。非常に個数の少ない細胞である造血幹細胞やニッチ細胞の統合オミックス解析を進める上で、拠点との共同研究は欠かせないもので、例えばストレス後の造血幹細胞の応答を明らかにする大きな力となっています。

特に、拠点内の免疫学・血液学・インフォマティクスの専門家の皆様に実験デザインからその後の解析まで、的確かつ建設的なサポートを一貫していただける点は、本拠点のスペシャリティと考えております。今後もこうした枠組みが長く続き、より大きな拠点となっていくことを祈念申し上げます。



田久保 圭誉 先生

東北大学大学院医学系研究科 教授
国立研究開発法人国立国際医療研究センター
研究所生体恒常性プロジェクト プロジェクト長

6 | バイオインフォマティクス解析センター助教着任の挨拶



Sakura Eri Maezono

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 助教

Since joining the Bioinformatics Laboratory as an assistant professor in April 2023, I have experienced significant growth both as a researcher and an educator. Collaborating with Bioinformatics Associate Prof. Jordan Ramilowski, we have initiated and developed a user-friendly Bioinformatics Education Portal (<https://edu.med.yokohama-cu.ac.jp/portal/>). This modern infrastructure enables users to explore vital bioinformatics resources and allows our Bioinformatics courses to be accessible to a wider audience by more effectively utilizing on-demand features. Additionally, I had the pleasure of assisting Dr. Ramilowski with the Bioinformatics Graduate Education and I am happy to have successfully delivered the KYOTEN Special Bioinformatics course from inception to completion.

Transitioning from industry to academia has provided me with invaluable experiences. I have written JSPS research grant proposals,

contributed to YCU Kyoten research and education, and actively participated in symposia and conferences. I have also established crucial internal and external research collaborations aimed at improving medical diagnosis and treatment. These experiences have not only been enriching but have also underscored the expectations academics face in making meaningful contributions to society.

In FY2024, I aim to build upon my current role, leveraging the experience and skills acquired this year. My goal is to drive further innovation through advanced interdisciplinary research, develop laboratory themes focusing on translational research and AI, and foster collaboration within and outside YCU. I plan to achieve this by enhancing our YCU computational infrastructure and creating user-friendly web resources for biological and medical analysis. Additionally, I will actively work on the development of my research.

7 | バイオインフォマティクス講習会利用者の声

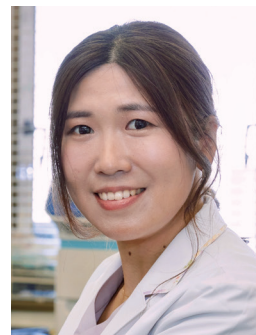
横浜市立大学大学院医学研究科医科学専攻博士課程2年 幹細胞免疫制御内科学の東谷佳奈と申します。同大学免疫学教室に学内留学しており、2020年に提唱された新規自己炎症性疾患である“VEXAS症候群”の病態解明および治療法の確立というテーマで研究に取り組んでいます。

私は2017年に同大学医学部を卒業し、臨床経験を積み内科専門医・リウマチ専門医を取得しました。自身の専門としている膠原病内科では、対象疾患の多くが国の難病に指定されており、臨床医として現行治療の限界を感じることもしばしばあります。より深く病態を理解し新たな治療法の確立に繋がり得る基礎研究を行いたいという気持ちから、大学院進学を決めました。

現在、治療標的を探索するためトランスクリプトー

ム解析によって疾患特異的発現パターン of 遺伝子を見つけ出し、そこから更にin vitroで検証実験を行っています。私自身プログラミングの知識が全く無く、バイオインフォマティクスはとてもハードルが高く感じました。そこで拠点が主催されているバイオインフォマティクス実習を受講し、実際に授業で扱うメタデータを自分の手で動かし解析に触れることで理解が深まりました。

授業は英語かつ新しい用語が多く出てくるので最初はついていくのが大変ですが、授業のオンデマンド動画やスライドを期限内にいつでも見返すことが出来るので安心して復習できます。また、Slackで先生にチャットで質問するとすぐに回答が頂ける点も魅力的です。私のようなバイオインフォマティクス初心者の方は受講されることをお勧めします。



東谷 佳奈 さん

横浜市立大学医学研究科
幹細胞免疫制御内科学
大学院生

8 | シンポジウム開催



2024年2月16日に、本拠点が主催するシンポジウムを本学みなとみらいサテライトキャンパスおよびウェビナーにてハイブリット開催いたしました。国内外の最先端の若手研究者7名を招き、オミックス解析を駆使した研究成果について紹介していただきました。現地およびweb参加が合計170名を超える盛会となりました。演者の先生方には未発表データを含め、たいへん興味深い内容をお話いただきました。制限時間に収まりきれないほどの活発な質疑応答があり、充実したシンポジウムとなりました。

【プログラム】

第一部

座長：岩間 厚志 先生（東京大学医科学研究所 教授）

1. 「Haematopoiesis through the lens of clones」 / Dr. Shalin H. Naik (Lab Head, WEHI, Australia)
2. 「小さなRNAの大きなはたらき」 / 泊 幸秀 先生（東京大学定量生命科学研究所 教授）

第二部

座長：二村 圭祐 先生（群馬大学未来先端研究機構 教授）

3. 「造血器腫瘍における内的・外的制御機構の探索」 / 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 部長）
4. 「sPLA2修飾による細胞外小胞の新機能」 / 幸谷 愛 先生（大阪大学微生物病研究所 教授）
5. 「層別化に向けた腎腫瘍化機構の解明」 / 蓮見 壽史 先生（横浜市立大学医学研究科 准教授）

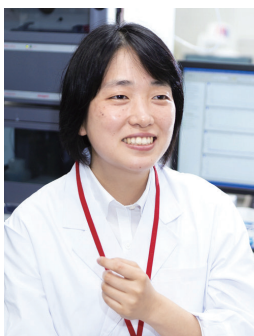
第三部

座長：田久保 圭誉 先生（東北大学大学院医学系研究科 教授/国立国際医療研究センター研究所 プロジェクト長）
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）

6. 「シングルセル解析によって明らかになった脳内マクロファージの多様性と細胞特性」 / 増田 隆博 先生（九州大学生体防御医学研究所 教授）
7. 「単球サブセットの多様性：好中球様単球の分化機構とその病理的意義」 / 浅野 謙一 先生（東京薬科大学生命科学部 准教授）

9

プロテオーム解析を共同利用として運用開始



木村 弥生 先生

横浜市立大学
先端医科学研究センター
(プロテオミクス) 准教授

横浜市立大学先端医科学研究センタープロテオーム解析センターでは、文部科学省の先端研究基礎基盤事業（共用プラットフォーム形成支援プログラム）の助成を受け、2016年8月より、本学が所有する質量分析施設とプロテオーム解析技術を学内外に広く提供し、多くの研究成果を上げていただくことを目的とした「臨床質量分析共用プラットフォーム（MSPF）事業」を推進しています。これまで、毎年20件以上の共同研究を学内外の研究者と実施し、数多くの成果を上げてきました。またプロテオミクス講習会の年2回開催や積極的な技術移転により、プロテオーム解析技術を用いた分析ができる人材、さらに新しい技術の普及に貢献できる人材の育成も行っています。

そしてこのような経験を活かし、「マルチオミクスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」においても、受け入れ教員として共同研究の推進に努めました。また新たに2023年度からは、MSPF事業の一部機能を拠点の共同利用として位置付け、学外利用者から7件の依頼を受け、計105試料の分析を実施しました。このように私たちは、拠点の共同研究/共同利用を全面的にサポートし、医学研究においてより良い成果を生み出し、それを広く一般に還元することを目指しています。また全国的な研究ネットワークを構築し、共創による日本国内研究の発展にも貢献したいと考えています。

今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



問い合わせ先

Yokohama City University
先端研
SENTANKEN
Advanced Medical Research Center

〒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)

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/