

**平成30年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)**  
**中間評価資料(進捗状況報告書)**

## 1. 概要

<b>研究交流課題名 (和文)</b>	ビッグデータ解析による診断・治療法開発の国際共同研究ネットワーク		
<b>日本側拠点機関名</b>	京都大学大学院医学研究科		
<b>コーディネーター 所属部局・職名・氏名</b>	医学研究科・教授・武田俊一		
<b>相手国側</b>	<b>国名</b>	<b>拠点機関名</b>	<b>コーディネーター所属部局・職名・氏名</b>
	米国	国立衛生研究所／ 国立がん研究所	Laboratory of Molecular Pharmacology, Chief, Yves POMMIER
	ドイツ	ボン大学	Life Science Informatics, Professor, Jurgen BAJORARH
	イタリア	分子腫瘍学財団 研究所	Biosciences, Professor, Marco FOIANI
	英国	MRC 分子生物学 研究所	Division of Protein and Nucleic Acid Chemistry, Principle Investigator, Julian SALE
	カナダ	ブリティッシュ コロンビア大学	Department of Cellular and Physiological Sciences, Professor, Timothy KIEFFER
	スイス	スイス連邦工科大 学チューリッヒ校	Department of Chemistry and Applied Biosciences, Professor, Gisbert SCHNEIDER
	フランス	国立科学センター 人類遺伝学研究所	Department of Genome Dynamics, Group Leader, Bernard DE MASSY
	スウェー デン	カロリンスカ 研究所	Hematology, Professor, Eva Hellstrom LINDBERG

## 2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

## ○申請時の研究交流目標

研究交流目標は、診断・治療法を開発することを目的に、情報学的スキルを持つ若手医師、医学・薬学研究者の養成である。創薬に役立つビッグデータの解析とは以下の3点である。

- (A) ヒトゲノム情報などのビッグデータ（変異と遺伝的多型）の解析は、発がんや遺伝病の原因となる遺伝子を同定するのに貢献した。エキソン領域に存在する、発がん原因となる変異を同定することは、変異があるタンパク分子のみを阻害する分子標的薬をもたらした。分子標的薬の最も有名な成

功例は、慢性骨髄性白血病に特有の変異タンパクに対する阻害剤である。将来に、転写制御領域に存在するゲノム多型（そこに結合する転写因子）も治療の標的になりうる。

- (B) 精密なゲノム編集が可能になった結果、特定の変異やゲノム多型をヒト細胞株やマウス受精卵にノックインできるようになった。その結果、ミュータント細胞やミュータント動物のライブラリーが構築され、多様な化学物質の、様々なミュータントへの生物効果が網羅的に近々に解析される。その結果創られた、遺伝学的解析のビッグデータ（変異と化学物質への応答性との関係）は、新たな創薬ターゲット分子の同定に役立つ。
- (C) ビッグデータ（変異と化学物質への応答性との関係）を学習データに利用して、*in silico*創薬の精度が大きく上がる。同様に、特定の変異を持つ患者さんにおいて副作用が出現することを予測しうる。

本申請の目標は、(A)、(B)、(C)の共同研究を発展させ、情報学的スキルをもつ若手研究員を育成することにある。

### ○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する2カ年分の計画について、

- 十分に達成された
- 概ね達成された
- ある程度達成された
- ほとんど達成されなかった

#### 【理由】

- スウェーデンを代表する医学研究所であるカロリンスカ研究所を拠点機関に加え、小川教授が、2017年5月から客員教授に着任した。Prof. LINDBERGとの造血器腫瘍（骨髄異形成症候群）のがんゲノム研究を進める体制ができた。
- Broad Institute of Harvard Medical School and MITの研究者（Dr. CHERNIACK）と共同研究体制を構築した。この研究所は、がんビッグデータ（TCGA）では世界一である。笹沼准教授が2017年4月から3週間、Dr. CHERNIACKのラボで乳がんゲノム解析を実施した。
- 武田教授が米国・NIHのDr. NUSSENZWEIGと新たに共同研究体制を構築し、教員2名を合計7週間派遣した。Dr. NUSSENZWEIGのポスドク（Dr. Andres CANELA, *Mol Cell* 2016; *Cell* 2017の筆頭著者）が独立准教授職（京大白眉プロジェクト）に2018年7月に採用された。

### 3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成30年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

#### ○共同研究

##### 【概要】

##### (R-1) 発がん原因の解析を目的としたゲノム研究

日本側協力研究者、小川教授(京大医・腫瘍生物学)は、カロリンスカ研究所を合計二回(26日間)訪問し、Prof. LINDBERGと骨髄異形成症候群について共同研究を実施した。骨髄異形成症候群は、様々な遺伝子の変異やエピジェネティックな変化が原因で発症する造血幹細胞の異常である。白血病化が最も重要な合併症である。骨髄異形成症候群は、必ずしも単一の疾患ではないが故に、それらの病態解明には診断が正確についた症例を多く集めることが重要である。小川教授は、症例を多く集める為の国際共同研究体制を樹立した。

##### 28年度の主な交流

- ・カロリンスカ研究所は、スウェーデンを代表する医学研究所である。小川教授は、カロリンスカ研究所で骨髄異形成症候群を解析するProf. LINDBERGと共同研究を進めた。小川グループの吉里特別研究員(京大医・腫瘍生物学)が、10日間デンマーク学会参加の後、スウェーデン・カロリンスカ研究所を訪問し骨髄異形成症候群の病態に関する打ち合わせ、情報交換を行った。
- ・小川教授は2016年度にシニアオーサーとして*Nature*1報、*Blood*に3報、*PANS USA*に1報、論文発表した。これらの成果を出した若手(牧島講師と吉田助教(京大医・腫瘍生物学))がそれぞれ米国で2016年12月に学会発表した。牧島講師は、Dr. MACIEJEWSKIと骨髄性白血病のリスク因子についての共同研究打ち合わせを行った。Dr. MACIEJEWSKIは、*Blood*1報の中に共著者として参加している。

##### 28年度の成果

- ・小川教授は、Prof. LINDBERGから、カロリンスカ研究所の客員教授に着任することが要請され、2017年11月から実際に着任した。
- ・コーディネーターの武田教授は、トロント、ボストン、ワシントンDCを訪問した。ボストンではBroad Institute of Harvard and MITの研究者(Dr. CHERNIACK)と連絡をとり、乳がんのトランスクリプトームを解析する共同研究を始めることができた。この共同研究で、武田教授らが創ったBRCA1を人工的に欠損させた乳がん細胞株で見つけたトランスクリプトームが、BRCA1欠損ヒト乳がんのトランスクリプトームにも見られるかを確認する予定である。

##### 29年度の主な交流

- ・11月にスウェーデン・カロリンスカ研究所を拠点機関とし、スウェーデンを拠点国の一つに追加した。
- ・3月に小川教授が16日間、カロリンスカ研究所に渡航し、Prof. LINDBERGと造血器腫瘍のがんゲノム研究に関する打ち合わせを行った。
- ・11月に小川教授がドイツで開催された”EMBL Cancer Genomics Conference”に出席し、がんの免疫回避の新機構に関する招待講演と情報収集・情報交換を行った。

##### 29年度の成果

- ・スウェーデンを代表する医学研究所であるカロリンスカ研究所を拠点機関に加え、小川教授とProf. LINDBERGとの間で、造血器腫瘍のがんゲノム研究を進める体制ができた。

## (R-2) ケモインフォマティクス

ケモインフォマティクスは、化学構造式からその薬理・毒性をコンピューターに予測させる新しい学問である。日本側協力研究者のブラウン講師（医学研究科）は、スイス側コーディネーターの Prof. SCHNEIDER（スイス連邦工科大学、スイス側コーディネーター）および Dr. REKER（マサチューセッツ工科大学）と共同でシニアオーサーとして論文発表した（6-2 発表論文 1）。Prof. SCHNEIDER は、妻（スイス連邦工科大学の教授）とともに 2017 年 11 月に京大でケモインフォマティクスの集中講義（2 日間）を行った。ブラウン講師が中心になり「京大で座学 → Prof. BAJORATH（ボン大学、ドイツ側コーディネーター）のもとで実習」というコースを立ち上げた。これまでに合計 5 人の京大生がボン大学において 1 ヶ月以上の研修をした（先端拠点事業から助成したのは 3 人）。

### 28 年度の主な交流

- ・ ブラウン講師が中心になり「京大で座学 → Prof. BAJORATH（ボン大学）のもとで実習」というコースを立ち上げた。具体的には、ブラウン講師がまず 13 コマ×90 分の授業を行った。次に、ボン大学で吉川教授（日本側協力研究者）の大学院生、堀江が 2.5 ヶ月、西美幸特任教授（日本側協力研究者）猪俣（大学院生）が 2 ヶ月、ケモインフォマティクスの実習コースを受講した。

### 28 年度の成果

- ・ 上記のような、ケモインフォマティクスの授業・実習コースを立ち上げた。情報学的手法の創薬への応用は京大薬学部で事実上教育されていない。情報学的手法の創薬への貢献が将来に大きくなるのは確実であり、このコースを立ち上げる意義は大きい。
- ・ ブラウン講師は、Prof. SCHNEIDER（スイス連邦工科大学）および Dr. REKER（マサチューセッツ工科大学）と共同でシニアオーサーとして論文発表した（6-2 発表論文 1）。この論文は、Chemogenomic Active Learning と呼ばれる手法の開発である。この手法により、従来より 1 桁少ない数のデータ（例えば、複数種類のキナーゼ酵素にそれぞれ結合する化合物の化学構造と結合できない化合物の化学構造）をコンピューターに学習させれば、未知のキナーゼ酵素に結合する化合物の化学構造を予測できるようになった。

### 29 年度の主な交流

- ・ 11 月にスイス・チューリッヒ連邦工科大学の Prof. SCHNEIDER が来日し、ケモインフォマティクスの講義を行った。（H29 年度実施計画書のセミナー S-2）
- ・ ブラウン講師が 8 月と 2018 年 2 月にスイス・チューリッヒ連邦工科大学を訪問し、Prof. SCHNEIDER とケモジェノミクスに関する打ち合わせを行った。2 月には人工知能を用いる仮想化合物スクリーニング（計算創薬）に対する講演を 1 回チューリッヒで行った。
- ・ ブラウン講師が 7-9 月に Prof. BAJORATH（ボン大学）を訪問し、計算創薬に関するセミナー（H29 年度実施計画書のセミナー S-3）と研究打ち合わせを行った。
- ・ 京大の医学研究科と薬学研究科の院生が 1 名ずつそれぞれ 2 ヶ月と 1 ヶ月の期間にボン大学において計算創薬のコースを受講した（派遣費用は別の予算）。2018 年 3 月に 1 ヶ月間、吉川研の大学院生がドイツ・ボン大学の Prof. BAJORATH の研究室において計算創薬の基礎を学んだ。

### 29 年度の成果

- ・ ブラウン講師は、Prof. BAJORATH が編集するケモインフォマティクスの教科書執筆を分担した。分担した原稿では、ブラウン講師と医学研究科博士課程の院生 2 名が共著者として参加した。
- ・ ブラウン講師が Prof. SCHNEIDER と論文を共同執筆し投稿した（2018 年 7 月に発表）。

### (R-3) 遺伝薬理学的手法によるビッグデータの取得とその解析

Broad Institute of MIT and Harvard は、がんゲノムデータベース解析の世界的拠点である。コーディネーターの武田教授は、この研究所の乳がん解析部門 (Dr. CHERNIACK) と新たに共同研究体制を構築した。笹沼准教授が 2017 年 4 月に 3 週間 Dr. CHERNIACK の研究室にて乳がんゲノムデータのマイニングを実施した。笹沼准教授は、11 月に 4 週間 米国・NIH の Dr. NUSSENZWEIG の研究室において女性ホルモン (エストロゲン) の DNA 毒性 (変異原性) を BRCA1 欠損マウス乳腺・卵巣において検出した。この成果は 2018 年に *PNAS USA* に発表予定である。

#### 28 年度の主な交流

- ・ 武田研究室の津田助教は研究成果をポスター発表した。この時に Dr. SALE と共同研究 R-3 について研究打ち合わせを行った。
- ・ 武田教授は、7 日間、スペイン学会に参加し、イタリアのコーディネーター (Prof. FOIANI および Dr. BRANZEI) とフランスのコーディネーター (Dr. DE MASSY) と共同研究 R-1、R-3 について研究打ち合わせを行った。武田教授は、イタリアでの学会に参加したときにも、Dr. BRANZEI と会い、共同研究を始めた。
- ・ 武田教授は 2015 年と 2016 年度にシニアオーサーとして *Nucl. Acids Res.* に 1 報ずつ論文発表し、これらの成果をスペインとフランスの学会で発表した。この時に英国のコーディネーター (Dr. SALE) と共同研究 R-3 について研究打ち合わせを行った。
- ・ 武田教授は、ワシントン DC では Dr. NUSSENZWEIG (NIH) と共同研究の打ち合わせをした。

#### 28 年度の成果

- ・ 津田助教は、ヌクレオシドアナログと呼ばれる抗がん治療薬の作用機序を包括的に解析するバイオアッセイを開発した (6-2 発表論文 2)。ヌクレオシドアナログには、初めて抗がん剤として実用化され現在も広く使われている 5-FU や白血病に第一選択として広く使われる Ara-C が含まれる。包括的に解析した結果、化学構造が似たヌクレオシドアナログであっても、その抗がん作用の機序は大きく異なることが解明できた。

#### 29 年度の主な交流

- ・ 武田教授が 4 月に米国で開催された "Keystone Symposia, DNA Replication and Recombination" に出席し、抗がん治療の作業機序に関する発表と情報収集・情報交換を行った。また同じ学会に参加していたフランスのコーディネーター、Dr. DE MASSY とイタリアのコーディネーター、Prof. FOIANI、Dr. NUSSENZWEIG、Prof. HABER と共同研究についての打ち合わせを行った。
- ・ 笹沼准教授が 4-5 月に Broad Institute of MIT and Harvard の Dr. CHERNIACK の研究室にて 3 週間 乳がんゲノムデータのマイニングを実施した。
- ・ 武田教授が 9 月に英国の MRC, Laboratory of Molecular Biology の Dr. SALE (英国コーディネーター) とケンブリッジ大学の Prof. VENKITARAMAN とサセックス大学の Dr. NEALE と、DNA 修復に関する研究打ち合わせを行った。同時にフランスも訪問し、CNRS の Dr. DE MASSY、Institute of Integrated Biology of the Cell の Dr. CHARBONNIER、Institute of Human Genetics の Dr. PASERO と BRCA1 に関する打ち合わせを行った。
- ・ 笹沼准教授が 11 月に 4 週間 米国・NIH の Dr. NUSSENZWEIG の研究室において女性ホルモン (エストロゲン) 投与によって BRCA1 欠損マウス乳腺・卵巣において誘導される DNA 損傷を検出する実験を行った。この成果は 2018 年に *PNAS* に発表予定である。

- ・ 武田教授が1月に米国・Memorial Sloan Kettering Cancer CenterのDr. JASIN、Cedars-Sinai Medical Center（ロサンゼルス）のDr. TANAKAとDNA修復と卵巣癌に関する打ち合わせを行った。京大生がDr. TANAKAの研究室において2018年4月から4週間実験する（別経費）。
- ・ 津田助教が2018年1月から3週間米国・NIHのDr. NUSSENZWEIGの研究室で、エストロゲン投与によってBRCA1欠損マウス乳腺・卵巣において誘導されるDNA損傷を検出する実験を行った。この成果は2018年に*PNAS*に発表予定である。
- ・ 笹沼准教授と大学院生が2018年2月にスペイン・CABIMERのDr. LEDESMAの研究室で、エストロゲン投与によってTDP2欠損マウスとATM欠損マウスの乳腺・卵巣において誘導されるDNA損傷を検出する実験を行った。大学院生は3週間滞在した。2018年度に大学院生を3ヶ月派遣予定である。

## 29年度の成果

- ・ Broad Institute of MIT and Harvardは、がんゲノムデータベース解析の世界的拠点である。この研究所と新たに共同研究体制を構築できた。
- ・ スペイン・CABIMERは、日本の理研に相当する研究機関であり、変異発生の分子機構の研究拠点である。この研究所と新たに共同研究体制を構築できた。
- ・ これまで女性ホルモンは細胞増殖刺激によって乳がんを起こすが変異原性による発がん作用は知られていなかった。我々は女性ホルモンが強いDNA切断活性を持つことを、DNA修復欠損細胞を使って、解明していた。この切断活性を米国・NIHのDr. NUSSENZWEIGとの国際共同研究によってマウス正常組織（乳腺・卵巣）でも確認できた。

## (R-4) 診断および治療の研究の為に疾患モデル動物の作製・解析

研究の高度化に伴い、1つの研究室が遺伝子改変動物の作製から表現型解析までを全部遂行することが困難になっている。大学院生2名の派遣（チュービンゲン大学に2ヶ月、スタンフォード大学に1年間）を助成した。日本側協力研究者、竹島(西)美幸 特任准教授（リーディング大学院・薬学研究科）は、共著者として英国St. Andrews大およびオックスフォード大学との共同研究を論文発表した(*J Biol Chem.* 2017; *J Physiol.* 2017)。

## 28年度の主な交流

- ・ 竹島特任准教授が米国の学会に7日間参加し、小胞体蛋白質MG56, MG29に関する情報収集と情報交換を行った。Dr. MA, Dr. ZHUと、MG53の臨床応用、TRIM50の胃以外での発現とその機能についての共同研究打ち合わせを行った。
- ・ 日本側協力研究者、高橋教授（神経内科）の中心テーマはパーキンソン病の病態解明と治療法の開発である。この研究での問題点は、適切な疾患モデル動物が無いことである。中西（大学院生）は、58日間、ドイツ・チュービンゲン大学、Prof. KAHLEのもとで、脱ユビキチン化酵素によるマイトファジーの制御についての共同研究を行った。
- ・ 日本側協力研究者、高折教授（血液腫瘍内科）は、スタンフォード大学（Prof. WEISSMAN）に院生（酒巻）を1年間派遣した。酒巻はヒト造血幹細胞のバイオマーカー探索を行った。

## 28年度の成果

- ・ 家族性パーキンソン病の原因の1つは、ミトコンドリアの品質コントロールの機能不全である。京大神経内科の院生、中西は、派遣先のチュービンゲン大学でマイトファジーと呼ばれる品質コントロールの解析手法を学んだ。解析手法には、脳組織の画像データを、情報学的手法を使って調べることが含まれる。京大神経内科は、ゴーシェ病原因遺伝子のホモミュータントメダカがパーキンソン病と似た神経症

状を示す唯一の動物モデルであることを過去に解明した（マウスのホモミュータントは肝臓障害により致死）。中西が習得した画像解析方法は、メダカのパーキンソンモデルの解析に応用できる。

#### 29 年度の主な交流

- ・ 日本側協力研究者、稲垣教授（京大糖尿病内科）がカナダのコーディネーターの Prof. KIEFFER と 6 月に日本で膵β細胞代替療法の研究に関するシンポジウム（H29 年度実施計画書のセミナー S-4）を開催した。
- ・ 竹島 特任教員が 6 月にスイス・バーゼル大学の Prof. TREVES と JP45, TRIC チャンネルに関する共同研究打ち合わせを行なった。
- ・ 竹島 特任教員が 3 月に米国・ウィスコンシン大学の Prof. VALDIVIA と小胞体膜タンパク質 MG23 に関する共同研究打ち合わせを行なった。

#### 29 年度の成果

- ・ 稲垣教授と Prof. KIEFFER とが、糖尿病治療を目的にした膵β細胞の再生研究を始めた。
- ・ 竹島特任准教授と竹島浩教授（薬学研究科）は、小胞体カウンターイオンチャンネルである TRIC チャンネルが血管平滑筋において興奮性調節のシグナル伝達を介して血圧調節に関与することを過去に発表した（*Cell Metabolism* 2011）。彼らは、共著者として Prof. SITSAPESAN（オックスフォード大学）と論文（*J Physiol.* 2017、6-2 発表論文 4）を発表した。Prof. SITSAPESAN とは長年、TRIC チャンネルの共同研究を行っている。TRIC は小胞体膜に存在するチャンネルでありパッチクランプ法が使えない。西 特任准教授は、人工脂質膜再構成法を得意とする SITSAPESAN 研にチャンネル活性の測定を依頼して成果をあげてきた。*J Physiol.* 2017 では、西 特任准教授が樹立したノックアウトマウスを用い TRIC がリアノジン受容体活性に影響を与えていることを示した。
- ・ 英国 St. Andrews 大との共同研究によって小胞体タンパク質 MG23 はイオンチャンネルとして機能して  $Ca^{2+}$  と  $Zn^{2+}$  の細胞内動態に寄与する可能性が生化学・電気生理学実験より示した。この成果を *J Biol Chem.* 2017（6-2 発表論文 6）に論文発表した。
- ・ 竹島 特任教員は、米国・ウィスコンシン大学グループとの MG23 遺伝子欠損マウスを用いた次年度以降の共同研究が計画できた。
- ・ 小胞体  $K^+$  チャンネルである TRIC チャンネルの解析では遺伝子欠損マウスにおけるストレス負荷時の心臓機能の異常が見出され、そのメカニズムの解析のためアメリカオハイオ州大グループとの共同プロジェクトが新たに開始した。

#### (R-5) 医療情報の管理・解析

日本側協力研究者、吉川教授（情報学研究科）は、エモリー大学とネット上でのプライバシー保護についての共同研究を継続した。

#### 28 年度の主な交流

- ・ 米国・Emory University に共同研究で吉川教授が大学院生（曹）を 8 ヶ月派遣し、プライバシー保護について共同研究を遂行した。Emory University における受入研究者の Dr. LI はデータプライバシー分野で優れた業績がある。曹は、Emory University にポスドクとして雇用され、吉川グループとの共同研究を継続することになった。

#### 28 年度の成果

- ・ 差分プライバシーモデルは数学的な証明に基づく安全性が保証されているため多くの研究が行われているが、データは相互独立であることを仮定している。Dr. LI との共同研究では、攻撃者がマルコフモ

デルで表現されるデータの時間的相関に関する知識を考え、このような知識がある場合の時系列データの情報漏洩を定量化するとともに、そのような場合でも差分プライバシーを達成できる柔軟なプライバシー保護機構を提案した。この成果は、データ工学のトップカンファレンスである ICDE2017 で発表した。演題は、以下の通りである：

Yang Cao, Masatoshi Yoshikawa, Yonghui Xiao and Li Xiong, "Quantifying Differential Privacy under Temporal Correlations," IEEE International Conference on Data Engineering (ICDE2017), April 2017.

### 29 年度の主な交流

- ・ 吉川研の大学院生が米国・エモリー大学の Dr. LI を訪問し、差分プライバシーを用いたパーソナルデータ市場に関する研究会に参加した。

### 29 年度の成果

- ・ Dr. LI と吉川教授との共同研究は以下を解明した。移動軌跡などデータに時間的依存関係がある場合にその依存関係を、マルコフ連鎖でモデル化し、差分プライバシー手法を用いた場合の時間的経過に伴うプライバシー漏洩量を定量化できた。また、各利用者のパーソナルデータを対象とする差分プライバシーに基づくパーソナルデータ市場におけるデータ販売価格と効用の関係に関する研究を行った。

### ○セミナー

	平成 28 年度	平成 29 年度
国内開催	回	2 回
海外開催	回	1 回
合計	なし 回	3 回

### 【概要】

#### 平成 29 年度

(S-1) 先方の都合によりキャンセルとなった。

(S-2) 日本・京都大学にて 11 月 13 日に武田およびブラウン講師（京大医学研究科）がスイスのコーディネーターである Prof. SCHNEIDER と共に開催。参加者数：日本側 39 名、スイス側 1 名。スイスのコーディネーターである Prof. SCHNEIDER によるケモインフォマティクス（計算創薬）入門授業で、参加した若手研究者たちは、創薬におけるこの全く新しい研究手法の実力を実感した。

(S-3) ドイツ・ボン大学にて 8 月 22 日-23 日に日本側の参加研究者、ブラウン講師がドイツのコーディネーターである Prof. BAJORATH 開催。参加者数：日本側 1 名、ドイツ側 32 名。両者は、共同研究を行っており、その研究進捗報告と議論を行った。共同研究の一貫として、29 年度中に京大大学院生 3 名がボン大学の計算創薬習得コースに参加した（3 名のうち 2 名は別経費）。

(S-4) 日本・京都大学にて 6 月 5 日に稲垣教授（病院長、京大糖尿病内科）が開催。参加者数：日本側 82 名、カナダ側 1 名。膵β細胞代替療法の研究に従事する国内外の第一人者が一同に会すシンポジウムを開催した。カナダのコーディネーターである Prof. KIEFFER が出席し、日本側の若手研究者と最新の情報を交換した。同分野の国際共同研究ネットワークの構築や、次世代を担う人材の育成を図ることができた。



## ○研究者交流

### 【概要】

平成 28 年度は、共同研究相手国に 9 名、第三国であるスペインに 1 名、デンマークに 1 名が国際学会で成果発表、情報収集と情報交換を行うために渡航した。平成 29 年度は、共同研究相手国に 2 名、第三国であるポルトガルに 1 名が国際学会で成果発表、情報収集と情報交換を行うために渡航した。

### 28 年度の研究者交流

- ・ 武田俊一（教授）、スペイン、Abcam Mechanisms of Recombination 2016 Conference に参加し、共同研究 R-1 に重要な発がん原因の解析に関する情報収集と情報交換を行った。
- ・ 吉里哲一（腫瘍生物学・研究員）、デンマーク、デンマークにて 21st Congress European Hematology Association に参加し、当該研究に関わる、ヒトゲノム情報などのビッグデータ解析による治療法開発についての情報収集と情報交換を行った。
- ・ 錦織桃子（血液腫瘍内科・助教）、米国、2016 ASH Meeting on Lymphoma Biology に参加し、当該研究に関する情報交換及び情報収集を行った。
- ・ 武田俊一（教授）、津田雅貴（特定助教）、フランス、DNA Polymerases Meeting (10/4-8, Biarritz, France) に参加し、発がん原因の解析に関する共同研究 R-1 の成果発表と、当該研究に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 北脇年雄（血液腫瘍内科・助教）、米国、58th ASH Annual Meeting & Exposition (12/3-6, San Diego, USA) に参加し、血液疾患の免疫療法に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 錦織桃子（血液腫瘍内科・助教）、米国、58th ASH Annual Meeting & Exposition (12/3-6, San Diego, USA) に参加し、悪性リンパ種に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 吉田健一（腫瘍生物学・助教）、米国、58th ASH Annual Meeting & Exposition (12/3-6, San Diego, USA) に参加し、当該研究の成果発表と骨髄異形成症候群の病態解明に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 牧島秀樹（腫瘍生物学・講師）、米国、58th ASH Annual Meeting & Exposition (12/3-6, San Diego, USA) に参加し、当該研究の成果発表と骨髄異形成症候群の病態解明に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 竹島（西）美幸（リーディング大学院, 薬学研究科・特定准教授）、米国、Biophysical Society 61st Annual Meeting (2/11-15, New Orleans, USA) に参加し、当該研究の成果発表と小胞体蛋白質 MG56, MG29 に関する情報収集、情報交換を行った。
- ・ 武田俊一（教授）、イタリア、ATW2017 Ataxia Telangiectasia Workshop (3/20-24, Milan, Italy) に参加し、当該研究の成果発表と情報収集、情報交換を行った。

### 29 年度の研究者交流

- ・ 武田俊一（教授）、米国、Keystone Symposia, DNA Replication and Recombination 学会 (4/2-6, Santa Fe, USA) に参加し、共同研究 R-3 の抗がん治療の作業機序に関するポスター発表と情報収集・情報交換を行った。
- ・ 金丸良徳（糖尿病内科・大学院生）、ポルトガル、53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes 学会 (9/11-15, Lisbon, Portugal) に参加し、カナダの Prof. KIEFFER と行っている共同研究 (R-4) の糖尿病の治療法に関するポスター発表と情報収集・情報交換を行った。

- ・ 小川誠司（教授）、ドイツ、EMBL Cancer Genomics Conference (11/5-8, Heidelberg, Germany) に参加し、共同研究(R-1)のがんの免疫回避の新機構に関する招待講演と情報収集・情報交換を行った。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、「学術的側面」、「若手研究者の育成」、及び「研究交流拠点の構築」の観点から記入してください。

### ○学術的側面

本拠点の主要目的は、情報学の医学領域への応用を目指すものである。ブラウン講師（京大医）は、Prof. SCHNEIDER（スイス連邦工科大学チューリッヒ校、スイスのコーディネーター）と組み、化合物の化学構造からその生物作用（例、特定のタンパク分子との結合）を予測する情報学的手法の開発を行ってきた。発表論文1は、ブラウン講師が独立したラボを持って初めてシニアオーサーとして発表した、Prof. SCHNEIDER との共同研究成果である。この論文は、発表後3ヶ月の閲覧回数がトップ1%にランクされた。

武田教授は、米国 NIH・National Cancer Institute のチェアマンである Dr. POMMIER（米国のコーディネーター）と10年間以上共同研究を実施してきた。癌は、それぞれ違う性質を持ち、その性質が変異のパターン、トランスクリプトームなどのビッグデータによって癌ごとに定義されている。NIHは、数千人の患者の癌のビッグデータを収集し公開している。Dr. POMMIER と武田は、このビッグデータの解析や特定の変異を導入した細胞の作製・解析で共同研究を続け、これまで発表論文2、3を含む合計13報の共同研究成果を論文発表した。

竹島浩教授と竹島(西)美幸准教授（京大薬）は、Prof. SITSAPESAN（オックスフォード大学）と共同で、細胞膜のイオンチャンネルを分子生物と薬理学的手法を使って解析してきた。2010年以降これまでに5報の共同研究論文を発表してきたが、発表論文4はそのうちの1つである。

我が国では厚生労働省によりレセプト情報・特定健診等情報データベース（以下NDB）が整備され、2016年1月から「全国がん登録」が開始されている。このような大量の患者から組織的に収集されたビッグデータは、大きな公共的価値も持つと同時にプライバシーデータでもある。外部の研究者にとってのデータベースの使い勝手の良さとプライバシー保護はトレードオフの関係にある。この両者をより高度に両立させることを目指すのが、吉川グループ（京大・情報学科）とエモリー大学との共同研究の目的である。

平成28年度と平成29年度が終了した時点での発表論文は以下の通りである。

1. Reker D, Schneider P, Schneider G, Brown JB. (2017) Active learning for computational chemogenomics. *Future Medicinal Chemistry*, 9 (4):381-402.
2. Tsuda M, Terada K, Ooka M, Kobayashi K, Sasanuma H, Fujisawa R, Tsurimoto T, Yamamoto J, Iwai S, Kadoda K, Akagawa R, Huang SN, Pommier Y, Sale JE, Takeda S, Hirota K. (2017) The dominant role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase  $\epsilon$  in cellular tolerance to cytarabine (Ara-C). *Oncotarget* 8 (20): 33457-33474.
3. Marchand C, Abdelmalak M, Kankanala J, Huang SY, Kiselev E, Fesen K, Kurahashi K, Sasanuma H, Takeda S, Aihara H, Wang Z, Pommier Y. (2016) Deazaflavin Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 2 (TDP2) Specific for the Human Enzyme and Active against Cellular TDP2. *ACS Chem Biol*. 11 (7): 1925-33.
4. El-Ajouz S, Venturi E, Witschas K, Beech M, Wilson AD, Lindsay C, Eberhardt D, O'Brien F, Iida T, Nishi M, Takehima H, Sitsapesan R. (2017) Dampened activity of ryanodine

receptor channels in mutant skeletal muscle lacking TRIC-A. *J Physiol.* 595 (14): 4769-4784.

5. Çaglayan M, Prasad R, Krasich R, Longley MJ, Kadoda K, Tsuda M, Sasanuma H, Takeda S, Tano K, Copeland WC, Wilson SH. (2017) Complementation of aprataxin deficiency by base excision repair enzymes in mitochondrial extracts. *Nucleic Acids Res.* 45 (17): 10079-10088.
6. Reilly-O'Donnell B, Robertson GB, Karumbi A, McIntyre C, Bal W, Nishi M, Takehima H, Stewart AJ, Pitt SJ. (2017) Dysregulated Zn<sup>2+</sup> homeostasis impairs cardiac type-2 ryanodine receptor and mitsugumin 23 functions, leading to sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leakage. *J Biol Chem.* 292 (32): 13361-13373.
7. Rachana Nget, Yang Cao, Masatoshi Yoshikawa (2017) How to Balance Privacy and Money through Pricing Mechanism in Personal Data Market *The 2017 SIGIR Workshop on eCommerce*, August 2017.

## ○若手研究者の育成

### 平成 28 年度

若手に医学領域研究に必要な情報学的スキルを系統的に学べる医学研究科は国内にはない。その原因の 1 つは、医学研究科の教員が全員、情報学的スキルを必要としない従来型の医学研究の経験しか無いからである。そして教員が従来型の医学研究で成果をあげることを若手研究員に強く要求するからである。我々は、京大で座学（ブラウン講師による 13 コマの授業）→ボンで計算機実習のコースを 2016 年度に初めて立ち上げ、2 名の京大生を研修させた。2 ヶ月若手を海外に派遣する意義は、若手に情報学的スキルを集中して学ばせ、学習への動機付けをすることにある。情報学は、自学自習のツールがネット上で多数公開されている。若手に学習への適切な動機付けさえ行うことができれば、あとは自学自習が可能である。

本拠点では、院生に外国での共同研究を遂行させるために 4 名長期派遣した。まず吉川グループ（情報学研究科）が大学院生（曹）を米国・Emory University に 8 ヶ月派遣した。武田グループの津田助教が 2016 年度に 1 ヶ月 Dr. POMMIER の研究室で共同研究のための実験を行なった。高折グループ（腫瘍内科）が大学院生（酒巻）を米国・スタンフォード大学の Prof. WEISMANN（研究テーマ：造血幹細胞）のもとに 1 年間派遣した。高橋研（神経内科）は大学院生（中西）を 2 ヶ月ドイツ・チュービンゲン大学の Prof. KAHLE 教授（研究テーマ：パーキンソン病、ミトファジー）に派遣した。若手を研究者として鍛えるのに外国のラボに長期派遣をするのは非常に有効である。

### 平成 29 年度

本拠点では、若手研究者（助教や院生）に外国での共同研究を遂行させるために、5 名長期派遣した。まず吉川グループ（情報学研究科）の大学院生（浅田）がドイツ・ボン大学の Prof. BAJORATH の研究室を 1 ヶ月訪問し、計算創薬のセミナーに参加した（武田は別予算を使い京大・院生 2 名をこの計算創薬のセミナーに 1-2 ヶ月参加させた）。武田グループの津田助教は米国・NIH の Dr. NUSSENZWEIG の研究室にて 2 ヶ月間、共同研究のための実験を行なった。同じく武田グループの大学院生（MAFMUD）がスペイン・CABIMER の Dr. LEDESMA の研究室にて 1 ヶ月間、TDP2 遺伝子欠損マウスを使った実験を行った。

## ○研究交流拠点の構築

### カロリンスカ研究所

スウェーデンのストックホルムにある医科大学であり、単科教育研究機関としては世界で最大である。小川教授は2017年5月から同研究所の客員教授になった。2017年11月にスウェーデン・カロリンスカ研究所を拠点機関とし、スウェーデンを拠点国の一つに追加した。Prof. LINDBERG（スウェーデンのコーディネーター）との造血器腫瘍（骨髄異形成症候群）のがんゲノム研究を進める体制ができた。

### 米国 National Institutes of Health (NIH)

悪性腫瘍は、患者毎にその性質が異なる。米国 NIH は、11,000 症例以上の悪性腫瘍についてカルテ情報のみならずビッグデータ（変異、全ゲノムのエピジェネティックプロファイル、トランスクリプトーム、プロテオーム）を収集し世界に The Cancer Genome Atlas (TCGA) として公開した。また米国 NIH は、60 種類のガン細胞株について上記ビッグデータのみならず~20,000 種類の化学物質への感受性データを構築し世界に公開した。がん研究においてビッグデータをマイニングすることの重要性は最近の5年間に飛躍的に高まった。武田教授は、NIH 中のガン研究所(National Cancer Institute, NCI)に属する米国のコーディネーター (Dr. POMMIER、分子薬理部門チェアマン) と10年間以上共同研究を実施し、合計15編の共著論文を発表した。新たに Dr. NUSSENZWEIG (NCI, 変異解析部門チェアマン) と共同研究を開始し、研究員を合計3ヶ月派遣した。また米国拠点 (NIH) 中の National Institutes of Environmental Health Science に所属する Dr. Sam H. WILSON ラボ (研究テーマ: 塩基除去修復の生化学的解析) に大学院生を2017年に3ヶ月派遣した (派遣費用は別予算)。

### Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology (MIT)

ブロード研究所は、ハーバート医学校と MIT が共同で設立した生物情報学の研究所である。武田教授は、ブロード研究所で乳がんの解析を実施している Dr. CHERNIACK に共同研究を依頼した。笹沼准教授が2017年4-5月に3週間 乳がんゲノムデータのマイニングを実施した。

### ボン大学, 計算創薬研究所

ブラウン講師 (医学研究科) は「京大で座学 → Prof. BAJORATH (ボン大学、ドイツ側コーディネーター) のもとで実習」というコースを立ち上げた。これまでに合計5人の京大生がボン大学において1ヶ月以上の研修をした (先端拠点事業から助成したのは3人)。Prof. BAJORATH は、2018年に京大を訪問し2日間の集中講義を実施した。

### スイス連邦工科大学

ブラウン講師 (医学研究科) は Prof. SCHNEIDER (スイスの研究拠点のコーディネーター) と共著論文をシニアオーサーとして発表した。Prof. SCHNEIDER 夫妻は2017年に京大医を訪問し2日間の集中講義を実施した。

### ブリティッシュコロンビア大学

稲垣教授 (糖尿病内科) の共同研究者、Prof. KIEFFER (カナダ拠点のコーディネーター) が2017年前半にサバティカルとして京大 iPS センターに滞在した。稲垣教授は、Prof. KIEFFER と京大でセミナーを実施した。参加者数は、日本側82名、カナダ側1名出会った。膵臓β細胞の再生に関して共同研究を実施する予定である。

### 米国エモリー大学

吉川教授 (情報学科) は、Dr. LI とプライバシー保護についての共同研究を、2015年から実施している。プライバシー保護は、診療のビッグデータを扱うのに必須である。

#### 4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での、「日本側拠点機関の実施体制」、「相手国拠点機関との協力体制」、及び「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

##### ○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

###### 拠点機関としての役割

###### 健康人の健康情報の収集（会員制総合検診センター）

病気の患者さんの健康情報を評価するには、対照として正常な健康人の健康情報も解析することが重要である。この目標達成のために、京大医学研究科には、会員制総合検診センター（ハイメディック 京大病院）がある。本拠点形成事業の日本側参加研究者の1人である稲垣教授（京大病院長）のリーダーシップのもと、東大病院に続いて、このセンターを2016年に開設し、会員（健康人）の全ゲノム情報やプロテオーム情報を集め、さらに長期にわたって精密な健診を続ける産学連携の体制を構築した。本拠点は、ハイメディック京大病院において全ゲノム情報やプロテオーム情報を解析するのに必要な情報学的スキルを持つ人材を養成する。

###### *In silico* 計算創薬

計算創薬は、現在のところ創薬に重要な貢献をしているとは言い難い。イオンチャンネルやキナーゼ、ステロイド受容体など、一部のタンパクで研究成果があがっているに過ぎない。しかしながら、院生や若手研究者を教育するのに計算創薬は優れた分野である。その理由は、計算創薬が有機化学、タンパク生化学、情報学的スキルを全部必要とする分野であるからである。そして、院生の知的能力を開発するには、実験手技のスキル（手法が時代とともに大きく変わる）を磨かせるよりは、情報学の基礎やそれに必要な数学を勉強させた方が有効であるからである。計算創薬を専門とする研究室は、京大には無い。本拠点が、京大全体の枠組みの中で、計算創薬分野における教育に貢献できる。そして教育の中に、ボン大学での計算創薬実習を組込む。

###### 国内の協力機関との協力体制

本拠点には、京大医学研究科が中心になり、薬学研究科（竹島浩教授、竹島（西）美幸特任准教授）と情報学研究科（吉川教授）を加え設置した。本拠点は、理化学研究所の林崎良英 博士（予防医療・診断技術開発プログラムのディレクター）および村川泰裕 博士（理研-HMC 臨床オミックス特別ユニットのリーダー）と共同研究体制を作っている。林崎博士が創った転写開始点の使用頻度を調べたデータベースは、トランスクリプトームの公開データベースとして他のデータベースより優れていることが示された (*Nature Methods* Vol. 15:505-511, 2018)。武田教授は、林崎博士を招聘し2016年と2017年に講義の為に招聘し、そして京大医学部卒の村川博士と共同研究を実施している。

##### ○相手国拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

###### 1. 米国（国立保健衛生研究所/国立がん研究所）

役割分担：遺伝薬理学的手法によるビッグデータの取得とその解析

ネットワーク構築状況：日本側コーディネーターの武田教授は、米国のコーディネーター（Dr. POMMIER、分子薬理部門チェアマン）と10年間以上共同研究を実施し、合計15編の共著論文を発表した。新たに Dr. NUSSENZWEIG（NCI、変異解析部門チェアマン）と共同研究を開始した。

###### 2. ドイツ（ボン大学）

役割分担：計算創薬に関する共同研究と、日本の若手研究者への計算創薬コースの提供

ネットワーク構築状況：2年度に渡り、日本から若手研究者5名を派遣し、計算創薬コースを学ばせた。またコーディネーターの Prof. BAJORATH に来日してもらい、京都大学でも計算創薬コースを開催してもらう（平成30年度予定）。

3. イタリア（分子腫瘍学財団研究所・IFOM）

役割分担：細胞レベルでのがん研究

ネットワーク構築状況：平成28年度に院生を3ヶ月派遣した。IFOMは、平成30年度に京大医学研究科に共同研究ラボ（年間2000万円出資）を設置することを決定した。ラボの人は選は未定である。

4. 英国（MRC分子生物学研究所）

役割分担：診断および治療の研究の為に疾患モデル動物の作製・解析

ネットワーク構築状況：竹島美幸特任准教授が Prof. SITSAPESAN（オックスフォード大学）と疾患モデル動物を使った共同研究を実施している。

5. カナダ（ブリティッシュコロンビア大学）

役割分担：糖尿病治療を目的とした膵β細胞の再生研究

ネットワーク構築状況：コーディネーターの Prof. KIEFFER がサバティカルで日本に滞在していた間に、膵β細胞代替療法の研究に関するシンポジウムを開催し、国内の若手研究者も交えて情報交換を行った。

6. スイス（スイス連邦工科大学チューリッヒ校・ETHZ）

役割分担：計算創薬に関する共同研究

ネットワーク構築状況：ブラウン講師は、平成28年度に医学生を2ヶ月間 Prof. SCHNEIDER ラボにおいて研究留学させた（派遣は別予算）。ブラウン講師は、平成29年度に Prof. SCHNEIDER ラボを訪問し、共同研究の成果発表や研究打ち合わせを行った。Prof. SCHNEIDER が平成29年度に来日し、計算創薬の講義を行った。

7. フランス（国立科学センター人類遺伝学研究所・CNRS）

役割分担：発がん原因の解析を目的としたゲノム研究

ネットワーク構築状況：武田教授は、Dr. DE MASSY（コーディネーター）のもとに平成29年度に2ヶ月間医学生を研究留学させた（派遣は別予算）。フランス原子力庁 Institute of Integrated Biology of the Cell の Dr. CHARBONNIER を平成29年度に訪問し、BRCA1 ミスセンス変異の機能解析を目的とした共同研究を始めた。

8. スウェーデン（カロリンスカ研究所）

役割分担：発がん原因の解析を目的としたゲノム研究

ネットワーク構築状況：平成27年度より小川誠司教授が Prof. LINDBERG と共同研究を行っている。平成28年度には小川教授が客員教授となったので、新たにスウェーデンを拠点国に加え共同研究を進めている。

**○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）**

日本側拠点機関である京都大学大学院医学研究科では、医学・病院構内共通事務部経理・研究協力課外部資金掛が委託費の執行を行い、国際掛にて本事業の運営支援を行っている。また、国際シンポジウムの企画・運営、国際共同研究の推進等行う学術研究支援室を設置し、研究者が研究活動に専念できる環境の整備を行っている。