

**研究拠点形成事業
平成 28 年度 実施報告書
(平成 28 年度採択課題用)**

A. 先端拠点形成型

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	京都大学大学院医学研究科
(米国) 拠点機関：	国立衛生研究所／国立がん研究所 (NIH・NCI)
(ドイツ) 拠点機関：	ボン大学
(イタリア) 拠点機関：	分子腫瘍学財団研究所 (IFOM)
(英国) 拠点機関：	MRC 分子生物学研究所
(カナダ) 拠点機関：	ブリティッシュコロンビア大学
(スイス) 拠点機関：	スイス連邦工科大学チューリッヒ校
(フランス) 拠点機関：	国立科学センター人類遺伝学研究所 (CNRS)

2. 研究交流課題名

(和文)： 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
(交流分野： 医学)

(英文)： International collaborative research network for drug discovery and the development of diagnostic and therapeutic biomarkers

(交流分野： Medicine)

研究交流課題に係るホームページ：<http://rg4.rg.med.kyoto-u.ac.jp/>

3. 採用期間

平成 28 年 4 月 1 日～平成 33 年 3 月 31 日

(1 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：京都大学大学院医学研究科

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：医学研究科長 上本伸二

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：医学研究科・教授・武田俊一

協力機関：京都大学大学院薬学研究科、京都大学大学院情報学研究科、国立研究開発法人 理化学研究所

事務組織：医学・病院構内共通事務部

相手国側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

（1）国名：米国

拠点機関：（英文） National Institute of Health / National Cancer Institute

（和文） 国立衛生研究所／国立がん研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Laboratory of Molecular Pharmacology,

Chief, Yves POMMIER

協力機関：（英文） Harvard Medical School

（和文） ハーバード大学医学大学院

協力機関：（英文） Cleveland Clinic

（和文） クリーブランド病院

協力機関：（英文） University of California, Los Angeles

（和文） カリフォルニア大学ロサンゼルス校

協力機関：（英文） Northwestern University

（和文） ノースウェスタン大学

協力機関：（英文） University of California, San Diego

（和文） カリフォルニア大学サンディエゴ校

協力機関：（英文） Ohio State University

（和文） オハイオ州立大学

協力機関：（英文） Emory University

（和文） エモリー大学

経費負担区分（A型）：パターン1

（2）国名：ドイツ

拠点機関：（英文） The University of Bonn

（和文） ボン大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Life Science Informatics, Professor,

Jurgen BAJORARH

協力機関：（英文） Munich Leukemia Laboratory

（和文） ミュンヘン白血病研究所

経費負担区分（A型）：パターン1

（3）国名：イタリア

拠点機関：（英文） FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation

（和文） 分子腫瘍学財団研究所

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Biosciences, Professor, Marco FOIANI

協力機関：（英文） なし

(和文)

経費負担区分 (A型) : パターン 1

(4) 国名 : 英国

拠点機関 : (英文) MRC, Laboratory of Molecular Biology

(和文) MRC 分子生物学研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Division of Protein and Nucleic Acid

Chemistry, Principle Investigator, Julian SALE

協力機関 : (英文) University of Sussex

(和文) サセックス大学

協力機関 : (英文) University of Cambridge

(和文) ケンブリッジ大学

協力機関 : (英文) Bristol University

(和文) ブリストル大学

協力機関 : (英文) Oxford University

(和文) オックスフォード大学

経費負担区分 (A型) : パターン 1

(5) 国名 : カナダ

拠点機関 : (英文) The University of British Columbia

(和文) ブリティッシュコロンビア大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Department of Cellular and Physiological Sciences, Professor, Timothy KIEFFER

協力機関 : (英文) The University of Calgary

(和文) カルガリー大学

経費負担区分 (A型) : パターン 1

(6) 国名 : スイス

拠点機関 : (英文) ETH Zurich

(和文) スイス連邦工科大学チューリッヒ校

コーディネーター (所属部局・職・氏名) : (英文) Department of Chemistry and Applied Biosciences, Professor, Gisbert SCHNEIDER

協力機関 : (英文) Friedrich Miescher Institute

(和文) フリードリッヒミーシャ研究所

協力機関 : (英文) University of Zurich

(和文) チューリッヒ大学

経費負担区分 (A型) : パターン 1

(7) 国名：フランス

拠点機関：(英文) Institute of Human Genetics, CNRS

(和文) 国立科学研究センター人類遺伝学研究所

コーディネーター(所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Genome Dynamics,
Group Leader, Bernard DE MASSY

協力機関：(英文) INSERM

(和文) フランス国立保健医学研究所

経費負担区分(A型)：パターン1

5. 研究交流目標

5-1. 全期間を通じた研究交流目標

研究交流の最大の目標は、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。

(R-1) 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、発がんの原因となる遺伝子を同定するのに貢献した。白血病研究を実施している小川グループおよび高折グループはヒトゲノム情報を使った発がん機構解析を進め、患者試料の情報を交換できる研究体制を作る。

(R-2) 製薬企業は、標的タンパクに相互作用する化学物質をスクリーニングする過程で、化学物質と標的タンパクの相互作用に関するビッグデータを蓄積した。これを学習データに利用して、*in silico*創薬や変異原性の*in silico*予測に役立てる研究をケモインフォマティクスと呼ぶ。ケモインフォマティクスは、徐々に予測精度が高くなりつつあり製薬会社では必須の分野である。しかし、京都大学薬学研究科においてすらケモインフォマティクスを専門とする研究室は無い。ゆえに、ケモインフォマティクスが習得できる海外の研究室で若手研究員を研修させる。ブラウングループ、竹島グループがインターンシップを企画・実施し、ケモインフォマティクスを通じて、若手研究者に情報学のスキルを学習することの必要性を理解させる。

(R-3) ヒト細胞や動物個体でのゲノム編集が容易に実施できるようになった。その結果、全遺伝子が1つずつ破壊されたミュータント細胞ライブラリー(~20,000種類のミュータント細胞)が既に実用化された。化合物ライブラリー(~100,000種類)の各化合物に対する、ミュータント細胞ライブラリーの各細胞の応答を自動化して解析する研究が始まりつつある。その結果、生産される応答データは、~20,000種類×~100,000種類になる。以上に述べた、薬理学分野での遺伝学的解析手法の応用の結果産まれるビッグデータを解析する必要がある。薬理学分野での遺伝学的解析の共同研究を武田グループが実施し、京大で創ったバイオアッセイを米国NIHのスクリーニングセンターで走らせることができる共同研究体制を築き上げる。

(R-4) 膵臓β細胞などの再生など、再生医学においては、治療に使う細胞を人工的に創る場合に、各細胞の分化段階を正確に知る必要がある。分化段階は、遺伝子の転写パターン(トランスクリプトーム)や多種類の転写因子の活性化状態といったビッグデータで定義

するのが、最も正確である。稲垣グループと高橋グループは、治療を最終目的とする再生医学のためのデータ解析を、海外との共同研究を通じて若手研究員に習得させる。

(R-5) 京大病院では、稲垣病院長が中心になって、健常人の健診情報を解析・提供する会員制健診サービスを開始した（ハイメディック京大病院）。健診から得られるビッグデータを解析できる若手研究員を海外との共同研究を通じて育成する。稲垣グループ、高橋グループ、吉川グループ（情報学研究科）が共同研究を実施する。

5-2. 平成28年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

バイオインフォマティクスは、新分野であり、日本は欧米に比べて明白に遅れた分野でもある。バイオインフォマティクスは、医学の様々なニーズに応える実学であり、多様なニーズに応じて様々な分野がある。本拠点は、近年爆発的に発展したバイオインフォマティクスの分野に精通する若手研究者を、共同研究・海外実習によって育成することを目的とする。非常に早い研究の進展に追いつく為に、新たな研究協力体制を創ることに努力する。

(R-1) 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。小川グループは、遺伝子変異が原因の血液疾患（骨髄異形成症候群）についてビッグデータであるゲノム変異を解析する為に、Eva Hellstrom Lindberg 教授と共同研究を実施することに最近合意した。カロリンスカ研究所との新たな研究協力体制を創る。

(R-2) ボンおよびチューリッヒの研究拠点は、欧州を代表するケモインフォマティクスの研究室である。これらの研究室にこれまで京都大学から研究員を派遣した実績が無い。日本人研究員をボンおよびチューリッヒの研究室に派遣し、研究協力体制を構築する。

(R-3) 武田グループの共同研究者、Yves POMMIER 主任研究員（米国拠点のコーディネーター）が 2017 年 1 月に京大を訪問する。一方、武田と武田グループの津田助教が POMMIER 主任研究員を訪問し、津田助教はそこで 1 ヶ月間共同研究の実験を実施する予定である。

(R-4) 稲垣グループの共同研究者、Timothy KIEFFER 教授（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 センターに滞在する予定である。この期間に研究協力体制を構築し、共同研究の継続の為に 2017 年後半に若手研究員を Timothy KIEFFER 教授のラボに長期派遣する計画を実現する。

(R-5) 吉川グループと Li Xiong 准教授（エモリー大学）は、診療のビッグデータを扱うのに必要なプライバシー保護について共同研究を 2015 年から開始した。この研究協力体制を日本人研究員の長期派遣（10ヶ月）により確立する。

<学術的観点>

医学領域では、測定機器の感度の向上によって質の高いデータが大量生産されるようになった。そして大量生産されたデータが、公開データベースに蓄積されるようになった。このように医学領域での研究を遂行する上で、情報学的スキルの必要性が決定的に増えた。本研究は、この社会的ニーズに対応するものである。

<若手研究者育成>

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。3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ることにある。

本年度の目標は、学生をケモインフォマティクスのコース（ボン大学）に2名、実際に参加させることである。

6. 平成28年度研究交流成果

6-1 研究協力体制の構築状況

(R-1) 小川グループは、遺伝子変異が原因の血液疾患（骨髄異形成症候群）についてビッグデータであるゲノム変異を解析する為に、Eva Hellstrom Lindberg 教授と共同研究を実施した。共同研究の実績から、小川教授は2017年5月からカロリンスカ研究所の客員教授になることが内定した。

(R-2) ドイツ（ボン）およびスイス（チューリッヒ）の研究拠点は、欧州を代表するケモインフォマティクスの研究室である。ブラウン講師は、ボンに2名の院生を1-2ヶ月、チューリッヒに学部生を2ヶ月派遣した（別経費による）。ブラウン講師は、自分がシニアオーサーとして、チューリッヒの研究室と共同研究の論文を発表した（6-2 発表論文1）。ドイツとスイスの研究拠点のコーディネーターは、それぞれ2017年度に京大医を訪問しセミナーをする予定である。

(R-3) 武田教授は、2016年に米国拠点のコーディネーター（Dr. Y. Pommier）を共著者にして一報発表した（6-2 発表論文2）。この論文では、津田助教（武田ラボ）が筆頭著者であり、武田教授と廣田教授（首都大学東京、武田ラボの元准教授）がシニアオーサーである。また米国拠点の Dr. Y. Pommier がシニアオーサーの論文に武田教授が共著者として参加した（6-2 発表論文3）。2017年1月に武田教授が Dr. Y. Pommier の研究室を訪問し、その2週間後に Dr. Y. Pommier が京大医を訪問しセミナーをした。武田教授は、米国拠点（NIH）のなかの別の研究所（National Institute of Environmental Health Science, Sam H. Wilson 教室、研究テーマ：塩基除去修復）とイタリア拠点（分子腫瘍学財団研究所, Dr. Vincenzo Costanzo, 研究テーマ：DNA複製）に院生1名ずつを2017年2月から3ヶ月ずつ共同研究のための派遣した（派遣費用は別予算）。

(R-4) 稲垣グループの共同研究者、Timothy KIEFFER 教授（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 センターに滞在している。稲垣教授は、Timothy KIEFFER 教授がカナダに帰る前に京大でセミナーを企画している。高橋グループはチュービンゲン大学にパーキンソン病の病態研究の為に院生を3カ月派遣した。西グループは、Rebecca Sitsapesan 教授（オックスフォード大学、英国の協力機関）から発表された論文（6-2 発表論文4）に共著者として参加した。

(R-5) 吉川グループと Li Xiong 准教授 (エモリー大学) は、診療のビッグデータを扱うのに必要なプライバシー保護について共同研究を 2015 年から開始した。日本人院生が 2016 年にエモリー大学で 8 ヶ月研究し、その後にポスドクとして採用された。2017 年度に新たに院生を派遣予定である。

6-2 学術面の成果

本拠点の腫瘍目的は、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) は、シュナイダー教授 (スイス連邦工科大学) 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ジャーとして発表した、シュナイダー教授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 分子薬理学部門のチェアマンである Pommier 博士と 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各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。Pommier 博士と武田は、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。竹島教授と西美幸准教授 (京大薬) は、Sitsapesan R. 教授 (オックスフォード大学) と共同で、細胞膜のイオンチャ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。

発表論文は、以下の 4 報である：

1. Daniel Reker, Petra Schneider, Gisbert Schneider, J.B. Brown Active learning for computational chemogenomics. *Future Medicinal Chemistry*, 9 (4):381-402, 2017.
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 ϵ in cellular tolerance to cytarabine (Ara-C). *Oncotarget* (in press)
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. 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, 2016.
4. El-Ajouz S, Venturi E, Witschas K, Beech M, Wilson AD, Lindsay C, Eberhardt D, O'Brien F, Iida T, Nishi M, Takeshima H, Sitsapesan R. Dampened activity of ryanodine receptor channels in mutant skeletal muscle lacking TRIC-A. *J Physiol*. (in press)

6-3 若手研究者育成

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て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ることにある。

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. Y. 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Irving Weismann教授（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P. 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。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

武田教授は、毎年30名以上の医学生に研究・公衆衛生の分野での1-3ヶ月の短期留学先を紹介している。2016年度には、米国拠点（国立衛生研究所／国立がん研究所（NIH・NCI））、スイス拠点（スイス連邦工科大学チューリッヒ校）、イタリア拠点（分子腫瘍学財団研究所）、フランス拠点（国立科学研究センター人類遺伝学研究所）にそれぞれ1名ずつ医学生が約2ヶ月研究留学に受け入れてもらった。

6-5 今後の課題・問題点

小川教授がカロリンスカ研究所の客員教授に着任するのに伴い、スウェーデンに新たに拠点を設置する必要がある。

6-6 本研究交流事業により発表された論文等

- (1) 平成28年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 4本
うち、相手国参加研究者との共著 4本
- (2) 平成28年度の国際会議における発表 11件
うち、相手国参加研究者との共同発表 4件
- (3) 平成28年度の国内学会・シンポジウム等における発表 0件
うち、相手国参加研究者との共同発表 0件

7. 平成 28 年度研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 28 年度	研究終了年度	平成 32 年度
研究課題名	(和文) 発がん原因の解析を目的としたゲノム研究 (英文) Genomics for Analyzing Oncogenesis				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 小川誠司・京都大学医学研究科・教授 (英文) Seishi OGAWA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・Professor				
28年度の研究 交流活動	<p>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 Eva Hellstrom Lindberg 教授と共同研究を進めた。小川グループの吉里特別研究員が、10 日間、デンマーク学会参加のあと、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の解明に関する打ち合わせ、情報交換を行った。</p> <p>小川教授は 2016 年度にシニアオーサーとして <i>Nature</i> 1 報、<i>Blood</i> に 3 報、<i>PANS USA</i> 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）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、<i>Blood</i> 1 報のなかに共著者として参加している。</p>				

28年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>発がん遺伝子を探索するゲノム研究では、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。小川グループは、白血病の疾患の種類毎に、多くの患者試料を収集する国際共同研究ネットワークを構築してきた。Eva Hellstrom Lindberg 教授（カロリンスカ研究所）との共同研究によって収集する試料は、骨髄異形成症候群の患者のものである。この、前発がん状態（骨髄異形成症候群）からどのようなメカニズムでがん化するのかを共同研究によって解明できる。小川教授は、Eva Hellstrom Lindberg 教授から、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5月から実際に着任することになった。</p> <p>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. Andrew 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。</p>
-----------------------------	---

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 28 年度	研究終了年度	平成 32 年度
研究課題名	(和文) ケモインフォマティクス (英文) Chemo Informatics				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) ブラウン ジョン エルズワース・京都大学医学研究科・特定講師 (英文) Brown John ELLSWORTH・Graduate School of Medicine, Kyoto University, Project Lecturer				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Jurgen BAJORATH・The University of Bonn・Professor, Gisbert SCHNEIDER・ETH Zurich・Professor Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief				
28年度の研 究交流活動	ケモインフォマティクスは新しい学問であり、京都大学薬学研究科において授業しか履修することができない。医学研究科のブラウン講師が、奥野教授（寄付講座）とともに、京都大学で唯一のケモインフォマティクスの専門家である。ブラウン講師が中心になり「京大で座学 → Jurgen BAJORATH 教授（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、ボン大学で吉川研・堀江（大学院生）が 2.5 ヶ月、西美幸 研・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年度の研 究交流活動から得 られた成果	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。情報学的手法が創薬に現在のところほとんど使われていないし、情報学的手法が京大で事実上教育されていない。しかし、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、G. Schneider 教授（スイス連邦工科大学）および D. 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（ <i>Future Medical Chemistry</i> 2017、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、従来よりはるかに少ない数のデータ（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あるいは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。				

整理番号	R-3	研究開始年度	平成 28 年度	研究終了年度	平成 32 年度
研究課題名	(和文) 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 (英文) Informatics for the Pharmaco Genetic Approach				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 武田俊一・京都大学医学研究科・教授 (英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・Professor				
28年度の研 究交流活動	<p>武田研究室の津田助教は、<i>Oncotarget</i> 2017 (6-2 発表論文 2) に筆頭著者で論文発表した内容をポスター発表した。この時に英国の参加研究者、Dr. SALE (<i>Oncotarget</i> 2017 の共著者) と共同研究 R-3 について研究打ち合わせを行った。</p> <p>武田教授は、7日間、スペイン学会に参加し、イタリアの参加研究者、Dr. Branzei とフランスの参加研究者、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。</p> <p>武田教授は 2015 年と 2016 年度にシニアオーサーとして <i>Nucl. Acids Res.</i> 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。この時に英国の参加研究者、Dr. SALE と共同研究 R-3 について研究打ち合わせを行った。</p> <p>武田教授は、ワシントン DC では Dr. Andre Nussenzweig (NIH) と共同研究の打ち合わせをし、我々が創ったゲノム編集乳がん細胞株を共同で解析することになった。我々のトランスクリプトーム解析と、彼らが実施するゲノム全体の 2 重鎖切断自然発生パターンを比較する予定である。</p>				

<p>28年度の研究交流活動から得られた成果</p>	<p>ブラウン講師は、Yves POMMIER が来日した時に会い、彼からデータをもらい、ブラウン講師が新たに開発した手法 (<i>Future Medical Chemistry</i> 2017) を他の酵素 (トポイソメラーゼ) に応用することを試みる共同研究を開始した。この応用が成功すれば、トポイソメラーゼに働きかけて変異原性を発揮する有害化学物質がコンピューターで予測できるようになる。</p> <p>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 (<i>Oncotarget</i> 2017, 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。</p>
----------------------------	---

整理番号	R-4	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
研究課題名	(和文) 診断および治療に必要な医療情報学 (英文) Medical Informatics for Diagnosis and Treatment				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授 (英文) Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表 者 氏名・所属・ 職	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator				
28年度の研 究交流活動	西 特任准教授が、7日間、米国、学会参加、小胞体蛋白質 MG56, MG29 に関する情報収集、情報交換。Dr. Jianjie MA, Dr. Hua 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。 高橋研・中西 (大学院生) は、58日間、ドイツ・チュービンゲン大学、P. KAHLE 教授のもとで、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。高橋研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。高橋研はメダカを使いヒトパーキンソン病に近いモデル動物を創ることに成功した。 高折グループはスタンフォード大学に院生 (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年度の研 究交流活動か ら得られた成 果	西 特任准教授は、Rebecca Sitsapesan 教授 (オックスフォード大学) が発表した論文 (<i>J Physiol.</i> 2017, 6-2 発表論文4) に共著者として加わった。Sitsapesan 教授とは長年、TRIC チャネルの共同研究をおこなっている。TRIC は小胞体膜に存在するチャ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 Sitosapesann 研にチャネル活性の測定を依頼して成果をあげてきた。 <i>J Physiol.</i> 2017 は、我々が樹立したノックアウトマウスを用いて、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。 ある種の家族性パーキンソン病の原因は、ミトコンドリアの品質コントロールの機能不全である。中西は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 (不可逆的障害を受けたミトコンドリアがいったん分解され再利用される経路) 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事が含まれる。P. KAHLE 教授らの画像解析手法をメダカのパーキンソンモデルに応用できるようになった。				

整理番号	R-5	研究開始年度	平成28年度	研究終了年度	平成32年度
研究課題名	(和文) 医療情報の管理・解析 (英文) Management of Medical Information				
日本側代表者 氏名・所属・ 職	(和文) 稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授 (英文) Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職	(英文) Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief				
28年度の研 究交流活動	米国・Emory Universityに共同研究で吉川グループ(情報学研究科)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Li Xiong准教授はデータプライバシーの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年度の研 究交流活動か ら得られた成 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。Li教授との共同研究では、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で発表予定である。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.				

7-2 セミナー

平成28年度はセミナーの開催なし。

当初開催を予定していたS-1は、先方の都合がつかなかったため、改めて平成29年度に開催することとなった。

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

日数	派遣研究者		訪問先・内容		派遣先
	氏名・所属・職名	氏名・所属・職名	内容		
7 日間	武田 俊一	京都大学医学研究科・教授		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。	スペイン
5 日間	吉里 哲一	京都大学医学研究科・研究員		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。	デンマーク
7 日間	錦織 桃子	京都大学医学研究科・助教		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。	米国
7 日間	武田 俊一	京都大学医学研究科・教授		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。	フランス

平成28年度採択課題

7 日間	津田 雅貴	京都大学医学研究科・特定助教	DNA Polymerases Meeting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。	フランス
7 日間	北脇 年雄	京都大学医学研究科・助教	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。	米国
6 日間	錦織 桃子	京都大学医学研究科・助教	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。	米国
7 日間	吉田 健一	京都大学医学研究科・助教	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。	米国
4 日間	牧島 秀樹	京都大学医学研究科・講師	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。	米国
7 日間	西 美幸	京都大学薬学研究科・特定准教授	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。	米国
7 日間	武田 俊一	京都大学医学研究科・教授	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。	イタリア

7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応
該当なし

8. 平成28年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

日本	3		5/213 ()	3/192 ()						2/14 ()		11/420 ()
	4		5/131 ()		1/7 ()				1/3 ()			5/141 ()
	計		10/344 ()	3/192 ()	1/7 ()			1/3 ()		2/14 ()		16/561 ()
	計		10/344 ()	3/192 ()	1/7 ()	0/0 ()	1/3 ()	1/5 ()	2/14 ()	2/17 ()		24/784 ()
米国	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
ドイツ	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
イタリア	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
英国	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
カナダ	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
スイス	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
フランス	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
デンマーク、スウェーデン、スペイン(第)	1											0/0 ()
	2											0/0 ()
	3											0/0 ()
	4											0/0 ()
計											0/0 ()	
合計	1		2/48 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	1/5 ()	0/0 ()	2/17 ()		5/70 ()
	2		2/155 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()		2/155 ()
	3		5/213 ()	3/192 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	2/14 ()	0/0 ()		11/420 ()
	4		4/131 ()	0/0 ()	1/7 ()	0/0 ()	1/3 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()		5/141 ()
計		11/347 ()	3/192 ()	1/7 ()	0/0 ()	1/3 ()	1/5 ()	2/14 ()	2/17 ()		24/784 ()	

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※相手国側マッチングファンドなど、本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

8-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()	0/0 ()

9. 平成28年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費 (直接経費)	国内旅費	214,420	
	外国旅費	7,526,412	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	1,136,854	
	その他の経費	250,187	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	622,127	外国旅費、海外 学会参加費
	計	9,750,000	
間接経費		2,925,000	直接経費の3 0%に相当する 額とすること。
合 計		12,675,000	

10. 平成28年度相手国マッチングファンド使用額

相手国名	平成28年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
米国	18,000[米ドル]	1,980,000円相当
ドイツ	4,300[ユーロ]	503,100円相当
イタリア	2,500[ユーロ]	292,500円相当
英国	2,100[ポンド]	287,700円相当
カナダ	2,500[カナダドル]	217,500円相当
スイス	1,800[スイスフラン]	196,200円相当

フランス	850[ユーロ]	99,450 円相当
------	----------	------------

※交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。