

**平成 30 年度研究拠点形成事業  
(A. 先端拠点形成型) 実施報告書**

### 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)
(スウェーデン) 拠点機関：	カロリンスカ研究所
(スペイン) 拠点機関：	アンダルシア分子生物学・再生医学センター (CABIMER)

### 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

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

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://rg4.rg.med.kyoto-u.ac.jp/>

### 3. 採択期間

平成 28 年 4 月 1 日～平成 33 年 3 月 31 日

(3 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・職名・氏名)：医学研究科長 (9 月 30 日まで) 上本伸二  
(10 月 1 日より) 岩井一宏

コーディネーター (所属部局・職名・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・病院構内共事事務部

**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：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：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：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：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：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：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：パターン 1

(8) 国名：スウェーデン

拠点機関：(英文) Karolinska Institute

(和文) カロリンスカ研究所

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Hematology, Professor, Eva Hellstrom

LINDBERG

協力機関：(英文) Uppsala University

(和文) ウプサラ大学

経費負担区分：パターン 1

(9) 国名：スペイン王国

拠点機関：(英文) Centro Andaluz de Biología Molecular & Medicina Regenerativa

(CABIMER)

(和文) アンダルシア分子生物学・再生医学センター

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Genome Biology, Group Leader, Felipe

Cortes LEDESMA

協力機関：(英文) なし

(和文)

経費負担区分：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30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やデータベースのマイニングは、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多様な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。本先端拠点事業の参加研究者、小川教授は、2017年7月31日からカロリンスカ研究所の客員教授に就任した。小川教授は、骨髄異形成症候群の患者ゲノムのビッグデータを持つ LINDBERG 教授(カロリンスカ研究所)を2018年にも訪問を予定する。

Dr. NUSSENZWEIG(米国・NIH)は、ゲノムの中に一過性に生じたDNA2重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析する End-Seq という手法を開発した(*Mol Cell* 2016; *Cell* 2017)。*Cell* 2017の筆頭著者(Andres CANELA)は、京大に2018年4月に2週間滞在予定である。2重鎖切断は、塩基欠損や染色体転座の原因になる、非常に発がん性の強いDNA損傷である。End-Seqによって、転写活性化に伴うトポイソメラーゼ2依存的2重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに検出できる。切断サイトは、転写活性化に必要なサイトであり、これま

で未解明の転写制御領域でもある。切断サイトをゲノムワイドに決定できれば、この転写制御領域（ノンコーディング領域）に入ったドライバー変異（転写の異常が原因で発がんの原因になる塩基欠損）を発見できるようにもなる。2018年にも NUSSENZWEIG ラボ（NIH）に教員（1週間）と院生（約1ヶ月）を派遣予定である。End-Seq 以外の、Dr. NUSSENZWEIG との共同研究は、彼らの BRCA1 欠損マウスを日本に移送し、エストロゲン連続曝露による乳腺・卵巣の発がん実験をすることである。

(R-2) ブラウン講師（医学部）は、G. SCHNEIDER 教授（チューリッヒ連邦工科大学）を訪問する。ボン大学のケモインフォーマティクスコースには 2018 年度に 2 名の学生を 1-3 ヶ月派遣する。ブラウン 講師は、情報学的手法によって環境ホルモン活性を評価する共同研究を遂行する為に、米国 NIH に所属する研究所、National Institute of Environmental Health Science (NIEHS) にある National Toxicology Program (NTP) を 1 週間程度訪問する。

(R-3) 武田グループは、(R-1) に記載したように、BRCA1/2 が機能低下すると性ホルモン曝露時にマウス乳腺や卵巣で DNA 2 重鎖切断が発生することを見出した。この女性臓器特異的な切断発生が、なぜ BRCA1/2 機能低下が乳腺や卵巣だけに発がんが起るかを説明する。これから実施予定の研究は、(i) BRCA1/2 の点変異の評価、(ii) マウスで観察できた実験結果がヒト正常乳腺組織において観察できるか否かを解析、(iii) BRCA1/2 欠損マウスに性ホルモン曝露することによって、乳がんや卵巣ガンの発生をプロスペクティブに解析できる動物実験系やオーガン培養実験系を樹立する、(iv) BRCA1/2 関連タンパク分子も性ホルモン依存的 DNA 2 重鎖切断を修復する機能を持つか否かを解明する、の 4 点である。以上 4 点の研究目的を以下の共同研究によって達成する。

(i) フランス原子力・代替エネルギー庁 (CEA) ライフサイエンス局は、家族性乳がんの患者が持つ点変異が入った BRCA1 cDNA を約 200 種類持つ。この CEA に院生が 3 ヶ月留学し、約 200 種類のなかの 10 種類ほどについてどの点変異が性ホルモン曝露時に DNA 2 重鎖切断を高頻度に発生させる原因になるかを解明する。

(ii) Cedars-Sinai Medical Center はヒト乳腺初代培養（エストロゲン受容体陽性）を持つ。ここに学生が 1 ヶ月留学し（別経費）、この初代培養で BRCA1/2 を発現低下させ、性ホルモン曝露時に DNA 2 重鎖切断を高頻度に発生するか否かを解析する。

(iii) オランダ国立がんセンターの Jos JONKERS 教授は、BRCA1/2 機能低下マウスを持つ。ここに大学院生を 4-6 ヶ月派遣する。院生は、BRCA1/2 欠損マウスに性ホルモン曝露することによって、乳がんや卵巣ガンの発生をプロスペクティブに解析できる動物実験系やオーガン培養実験系を樹立する。

(iv) 大学院生が 2017 年度にスペイン・CABIMER に 4 週間滞在し、この研究所が持つ DNA 2 重鎖切断修復活性が低下したマウスを解析し、女性ホルモンが持つ強い DNA 切断活性を確認した。大学院生は、全部の実験を完了できなかった為に、2018 年秋に再度、CABIMER において 2 ヶ月共同研究を予定する。

(R-4) 高橋グループ（神経内科）は、大学院生 2 名をオーストラリア・シドニー大学に 1.5 ヶ月ずつ派遣予定である。受け入れ教員、Glenda HALLIDAY 教授（神経病理学部門）は、パーキンソン病および類縁疾患の神経病理学的研究が専門である。

高折教授（血液腫瘍内科）は、若手教員をフランス・Eurocord France（鎌形赤血球症の研究拠点）に1ヶ月派遣する。さらに進藤岳郎助教を米国・共同研究を開始するために、サンフランシスコ・Genentech（スイス製薬企業の子会社）もしくはマイアミ大学&Novartis（スイス製薬企業）に1週間派遣する。

竹島教員（特任准教授）は、Dr. VALDIVIA（米国・ウィスコンシン大学）に2週間共同研究（カルシウムのイオンチャネル）を目的に滞在する。

（R-5）吉川グループと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。吉川研を卒業した院生がXIONG 准教授のもとでポストドクとして研究している。吉川教授は、XIONG 准教授のもとに1週間訪問する。

吉川教授は、大学院生を、テキストデータマイニング及びデータベースに関する共同研究を目的に Prof. Alexander LOSER（ドイツ・ベルリン工科大学）のもとに2週間派遣する。

### <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。

（R-1）発がんのドライバー変異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。カロリンスカとの共同研究は、骨髄異形成症候群（MDS）におけるドライバー変異を見つけることにある。MDS は、前がん状態の疾患であり、白血病の成因を研究するのに興味深いモデルである。

発がんのドライバー変異を探索するゲノム研究では、遺伝子をコードする領域にある変異を検索することから、非コード領域のなかにある変異で発がんに関係する変異を見つけることに研究対象が移りつつある。ただし非コード領域の変異はそれが発がんドライバー変異か否かを決定するのが非常に困難という問題があった。武田グループは、この困難をトポイソメラーゼ2 依存的なゲノム DNA 切断サイトを調べることによって克服する。トポイソメラーゼ2 は、ゲノムを一過性に2重鎖切断することによって絡まった2本の2重鎖DNAの絡みを解消する。この絡み解消は、DNA複製、染色体凝縮に必須であるだけでなく、一部の遺伝子の転写制御を行う時に必要である。転写制御を行う時には、トポイソメラーゼ2はプロモーターやエンハンサーの特定配列を切断する。この切断の再結合は、大部分トポイソメラーゼ2が行うが、一部をBRCA1/2が行うことを我々は見つけた。トポイソメラーゼ2が切断する特定配列は、ほとんど未知であり新規の転写制御領域とも言える。BRCA1/2が欠損すると、トポイソメラーゼ2が切断する特定配列が塩基欠失のホットスポットになりかつ、その塩基欠失の結果、転写制御活性を失う可能性が高い。我々は、Dr. NUSSENZWEIG（米国NIH）と共同研究することによって、ゲノムの中に一過性に生じたDNA2重鎖切断を超高感度かつゲノムワイドに解析できる。この国際共同研究によってBRCA1/2が欠損した乳がん

細胞にエストロゲンを作用させた時に生じるトポイソメラーゼ2依存的切断サイトをゲノムワイドに決定する。この研究によって非コード領域のなかにある変異のなかで発がんに関係する変異を新たに見つけることができる。

(R-2) ブラウン講師の研究テーマ、コンピュータによる創薬（以下、計算創薬と記載）は、未開拓な分野である。創薬標的分子（例、京大で発見されたがん免疫抑制分子、PD-1）に特異的に結合・阻害する化合物を同定するには、多種類の化合物（化合物ライブラリーと呼ぶ）を1つ1つが標的分子にどれぐらいの強さで結合するかを実際に測定するスクリーニング実験が必須である。1回に数千万円かかるスクリーニング実験なしに、計算創薬手法だけで結合する化合物を予測することは現在のところ事実上できない。しかし、公開されるスクリーニング実験結果（コンピューターの学習データに利用できる）の増加と、創薬標的分子であるタンパク分子の三次元構造の解析精度向上に従って、計算創薬の予測性が徐々に向上している。以上の理由から、20年後を見据えると、若手に計算創薬の基礎を教育することは医薬企業振興に重要である。またブラウン講師は、平成30年度にNIHES/NTPとの共同研究を始める。この共同研究によって化合物の毒性（環境ホルモン活性）を計算創薬手法によって予測する手法開発を目指す。

(R-3) 武田グループは、性ホルモンが増殖刺激によって発がんを促進するのみならず、性ホルモンが強い変異原性（トポイソメラーゼ2依存的なゲノムDNA切断活性）を発揮することもヒト乳がん細胞株において発見した。ゲノムDNA切断は非常に発がん性が強い。これから実施すべき実験は、(i)性ホルモンの変異原性をDNA切断修復が機能低下しているマウスを使って確認する、(ii)性ホルモンの強い変異原性を、ヒト正常乳腺細胞において人工的にDNA切断修復を機能低下させた細胞を使って確認する、の2点である。(i)の実験はCedars-Sinai Medical Centerにおいて、(ii)の実験は米国NIH、スペイン・CABIMER、オランダ国立がんセンターにおいて実施する。これら(i)、(ii)の研究によって生理的濃度の性ホルモンが持つゲノムDNA切断活性を証明できる。トポイソメラーゼ2依存的なゲノムDNA切断によって転写制御する外的刺激には、甲状腺ホルモン、ビタミンAとD、インスリンなどが報告されている。しかし、それほど強いDNA切断活性を持つとは考えられてこなかった。我々は、将来に、DNA切断修復を機能低下させた細胞を使って、どのホルモン・ビタミン刺激がどんな細胞のどの遺伝子座を切断するかを系統的に解析する。この解析によって、トポイソメラーゼ2依存的な変異原性という新たな研究領域を創造できる。

(R-4) 医学研究の発展に伴って、動物実験の分野でも、外国の研究室から発表された研究成果を自分のラボで再現することが事実上不可能になってきた。例えば、30年前では野生型の純系マウス（市販）のみを使って動物実験をしていたので、同じマウスを購入して再現実験や独自の実験（例、外国の研究室が開発した手法を使い、自分が開発した化学物質の薬理効果を評価）が簡単にできた。ところが、現在は薬理実験でも様々なゲノム編集マウスを研究に使うことから、それら全部のゲノム編集マウスを手にいれることができない限り、再現実験や独自の実験をすることが事実上不可能になった。ここに海外に若手を派遣しそこ

で再現実験や独自の実験をさせる学実的ニーズがある。

(R-5) 吉川グループは、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実施している。プライバシー保護は、以下の理由から重要な研究テーマになった。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吉川グループの研究の社会的ニーズは高い。

#### <若手研究者育成>

本拠点事業では、教員の学会出張ではなく、できるだけ若手を海外の研究室に派遣し共同研究を遂行させることに助成してきた。これからも同様の方針を堅持する。

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が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。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

武田教授は、自身が持つ人的ネットワークを使い、医学生の短期研究留学を企画・実施してきた。毎年、約30名の医学生に留学先を紹介している。留学先には、本事業の米国拠点、フランス拠点、イタリア拠点、スイス拠点が含まれる。

## 6. 平成30年度研究交流成果

### <研究協力体制の構築>

#### (R-1)

小川教授（腫瘍病理）は2017年5月にスウェーデン・カロリンスカ研究所の客員教授に着任した。2018年度は、6月に2週間と8月に1週間ずつ2回、2019年2月に12日間の合計4回、カロリンスカ研究所のProf. LINDBERG（スウェーデンのコーディネーター）を訪問し、造血器腫瘍のがんゲノム研究に関する共同研究の打ち合わせを行った。Prof. LINDBERGは、骨髄異形成症候群の患者ゲノムのビッグデータを持つ。6月の訪問後、The 23rd Congress of European Hematology Association（6/14-17, Stockholm, Sweden）において共同研究(R-1)の造血器腫瘍のがんゲノム研究に関する招待講演を行った。

武田教授（放射線遺伝学）は2018年10月に米国・メモリアルスローンケッタリング癌研究病院研究所（MSKCC）のProf. KEENEYのもとでポスドクとして勤務する山田博士をクロスアポイント助教として採用した。山田博士は武田グループとKEENEYグループとの間の共同研究にも従事する。共同研究の目的は、性ホルモン曝露時にトポイソメラーゼ2依存的なゲノ

ム DNA 切断サイトの正確な位置を 1,000 箇所以上ゲノムワイドに決定することである。2019 年 1 月にイタリア・IFOM の所長、Prof. FOIANI (イタリアのコーディネーター) が大阪大学・蛋白質研究所を訪問した。武田教授が大阪大学を訪問し情報交換した。Prof. FOIANI は、京大医に IFOM 研究室を設立する為に、若手ラボリーダーの募集を 2019 年 2-3 月に行った。

#### (R-2)

武田グループ (放射線遺伝学) は、大学院生 (首都大学東京) を 7 月から 2019 年 5 月まで 11 ヶ月間、Dr. XIA の研究室 (米国・NIH) に派遣し、環境ホルモンの変異原性をハイスループットに解析するバイオアッセイを NIH の自動解析機器に最適化した。Dr. XIA は、米国・NIH が持つ化合物ライブラリーを使い、化合物の様々な毒性をハイスループットに解析し、そのビッグデータを PubChem に公開している。このビッグデータが、化学物質の毒性をその化学構造から AI に予測させるシステムを作るときに、AI の学習データになる。Dr. XIA は、4 月に京大を訪問した。

ブラウン講師 (医学部) は、7 月に 5 日間、米国・NIH の Dr. XIA の研究室にて、化学物質が起こすストレス反応を AI に予測させる為の学習データについて情報交換した。

ブラウン准教授 (医学部) は、9 月に 6 日間、ドイツ・ボン大学を訪問し Prof. BAJORATH と Computational chemical biology に関して情報交換した。

ブラウン講師 (医学部) は、2019 年 3 月に 6 日間、スイスで Rethinking Design with Artificial Intelligence シンポジウムに参加し、基調講演と情報収集・情報交換を行った。その後、スイス連邦工科大学チューリッヒ校の Prof. SCHNEIDER と討議した。

ブラウン講師 (医学部) の 2 人の共同研究者が京大を訪問した。スイス・スイス連邦工科大学チューリッヒ校の Prof. SCHNEIDER (スイスのコーディネーター) が 10 月に、そしてドイツ・ボン大学の Prof. BAJORATH (ドイツのコーディネーター) が 2019 年 3 月にそれぞれ京大を訪問しセミナーを行った。

#### (R-3)

武田教授 (放射線遺伝学) は、7 月に米国 Gordon Research Conference・DNA Topoisomerases in Biology and Medicine (7/29-8/3) に参加し招待講演した。この学会のオーガナイザーは Dr. POMMIER (米国コーディネーター) であった。

武田グループ (放射線遺伝学) は、大学院生を 8 月から 1.5 ヶ月、フランス・Institute of Integrated Biology of the Cell の Dr. ZINN-JUSTIN に派遣し共同研究を遂行した。Dr. ZINN-JUSTIN は、家族性乳癌・卵巣癌の患者コホートで見つかった点変異 BRCA1 cDNA を持つ。大学院生が実施した研究の目的は、BRCA1 がエストロゲン曝露で生じたゲノム切断を再結合する時に点変異がその再結合効率をどれほど低下させるかである。

武田グループ (放射線遺伝学) は、大学院生 1 名を 9 月から 3 ヶ月間、特任教員 (乳腺外科) を 10 月に 4 日間、スペイン・CABIMER の Prof. FELIPE の研究室に派遣し共同研究を実施した。BRCA1/2 関連遺伝子、TDP2 が欠損したマウスで前立腺の発癌実験を行った (R-3 の内容も含む)。発癌を実現できれば、そのトランスクリプトームを解析できるようになる。

武田教授 (放射線遺伝学) は、2019 年 3 月に 1 週間、英国・International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (3/20-22) に参加し、DNA 修復に関

するポスター発表をした。Prof. VENKITARAMAN (ケンブリッジ大学) と Prof. CALDECOTT (サセックス大学) とをそれぞれ訪問し共同研究打ち合わせを行った。

(R-4)

高橋グループ (神経内科) は、大学院生 2 名をオーストラリア・シドニー大学に 1.5 ヶ月ずつ派遣した。受け入れ教員、Prof. HALLIDAY (神経病理学部門) は、パーキンソン病および類縁疾患の神経病理学的研究が専門である。

高折グループ (血液腫瘍内科)・進藤助教が、2 月に 2 日間、米国・フレッドハッチンソンがん研究センターの Dr. GERAGHTY と、MHC 遺伝子多型および killer Ig-like receptors (KIRs) 遺伝子多型に着目した造血幹細胞移植に関する研究打ち合わせを行った。

高折グループ (血液腫瘍内科)・大学院生・林 医師は、フランス・Eurocord France に研究留学中である。Eurocord は、臍帯血移植による治療を研究する機関である。2018 年 11 月に 4 日間、Eurocord France の Prof. GLUCKMAN と共に来日し、Kyoto Cord Blood Transplantation Symposium (11/7) に参加した。京都大学にて臍帯血移植等に係る研究打ち合わせを行なった。

西 美幸 博士 (京大リーディング大学院および薬学研究科を兼任する特任准教授) は、8 月から 1 ヶ月、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 とカルシウムのイオンチャネルの機能相関に関する共同研究を行った。大学院生の余は、8 月に 1 週間、西博士と Prof. VALDIVIA ラボで合流した。

(R-5)

吉川正俊グループと XIONG, Li 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。吉川研を卒業した院生 (Yang Cao 氏) が XIONG 准教授のもとでポスドクとして研究している。Yang Cao, Li Xiong, Masatoshi Yoshikawa, Yonghui Xiao, Si Zhang "ContTPL: Controlling Temporal Privacy Leakage in Differentially Private Continuous Data Release," accepted for publication in PVLDB and for demonstration at the VLDB 2018 conference。渡航の交流はない。

## <学術的観点>

(R-1)

発がんのドライバー変異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。小川教授 (腫瘍病理) 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。カロリンスカとの共同研究は、骨髄異形成症候群 (MDS) におけるドライバー変異を見つけることにある。MDS は、多様な疾患が含まれる前がん状態の疾患であり、白血病の成因を研究するモデルである。

放射線被曝などで生じるゲノム 2 重鎖切断は発癌性の非常に強い DNA 損傷である。武田グループは、2 重鎖切断の自然発生の主要な要因としてトポイソメラーゼ 2 の触媒反応の失敗を発見した (Mol Cell 2016)。性ホルモンの刺激直後にも触媒反応失敗による切断が発生し、その切断の再結合を BRCA1/2 が促進することも見つけた (PNAS 2018)。ホルモン刺激による転写活性化に伴うトポイソメラーゼ 2 が切断する部位は、ほとんど未知であり新規

の転写制御領域とも言える。武田教授（放射線遺伝学）は MSKCC の Prof. KEENEY、山田博士と共同し、BRCA1/2 が欠損した乳がん細胞にエストロゲンを作用させた時に生じるトポイソメラーゼ 2 依存的切断サイトを正確かつゲノムワイドに決定する共同研究を開始した。ゲノムワイドに決定できれば、そのビッグデータはホルモン刺激による転写制御を解明するのに貢献する。

#### (R-2)

工業化学物質は、医薬品に比べその単価が低い故に、その安全性評価にコストをかけることができない。その為に、安全性評価を機械学習で実施する社会的ニーズが高い。このニーズに応える為に、米国 NIH/National Toxicology Program (NTP) は機械学習の為に学習データ（例、化学物質ライブラリーの各化学物質の様々な毒性を、細胞を使って解析した実測データ）を作製・公開したり、その学習データを基に毒性予測するプログラムを創る共同研究を世界公募している。ブラウン講師は、平成 30 年度に NIHES/NTP との共同研究を始めた。

#### (R-3)

武田グループは、性ホルモンが増殖刺激によって発がんを促進するのみならず、性ホルモンが強い変異原性（トポイソメラーゼ 2 依存的なゲノム DNA 切断活性）を発揮することもヒト乳がん細胞株において発見した。そして BRCA1/BRCA2 がトポイソメラーゼ 2 依存的なゲノム DNA 切断の再結合を促進することも見つけた。BRCA1/BRCA2 は相同 DNA 組換えと呼ばれる、DNA 複製中に発生するゲノム DNA 切断の再結合を促進することが判っている。ところが、なぜ BRCA1/BRCA2 欠損が原因の HBOC 症候群が選択的に乳腺と卵巣（頻度は低いが前立腺）で発癌するのか不明だった。BRCA1/BRCA2 欠損マウスにおいて性ホルモン注射によってこの臓器特発的発癌を再現できれば、ヒトでの発癌機構が解明できる。

#### (R-4)

医学研究の発展に伴って、動物実験の分野でも、外国の研究室から発表された研究成果を自分のラボで再現することが事実上不可能になってきた。例えば、30 年前では野生型の純系マウス（市販）のみを使って動物実験をしていたので、同じマウスを購入して再現実験や独自の実験（例、外国の研究室が開発した手法を使い、自分が開発した化学物質の薬理効果を評価）が簡単にできた。ところが、現在は薬理実験でも様々なゲノム編集マウスを研究に使うことから、それら全部のゲノム編集マウスを手に入れることができない限り、再現実験や独自の実験をすることが事実上不可能になった。ここに海外に若手を派遣しそこで再現実験や独自の実験をさせる学実的ニーズがある。高橋グループ（神経内科）は、院生を 2 名、オーストラリア・シドニー大学の Prof. HALLIDAY（パーキンソン病および類縁疾患の神経病理学的研究が専門）に派遣し、教授の開発したパーキンソン病モデル動物を解析した。西美幸 博士は米国・ウィスコンシン大学の Prof. VALDIVIA のもとで小胞体膜タンパク質 MG23 の遺伝子破壊マウスを解析した。

#### (R-5)

吉川グループは、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実施している。プライバシー保護は、以下の理由から重要な研究テーマになった。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吉川グループの研究の社会的ニーズは高い。

#### <若手研究者育成>

本拠点は、若手のインターンシップに注力している。大学院生5人を1ヶ月以上共同研究遂行の為に派遣した。1週間以内の派遣は、院生、特任助教、助教がそれぞれ1名ずつである。

ブラウン講師（医学研究科）の研究テーマ、コンピュータによる創薬（以下、計算創薬と記載）は、未開拓な分野である。ただし1回に数千万円かかるスクリーニング実験なしに、計算創薬手法だけで結合する化合物を予測することは現在のところ事実上できない。公開されるスクリーニング実験結果（コンピューターの学習データ）の増加と、創薬標的分子であるタンパク分子の三次元構造の解析精度向上に従って、計算創薬の予測性が徐々に向上している。以上の理由から、若手に計算創薬の基礎を教育することは医薬企業振興に重要である。ブラウン講師は、2017年度と2018年度に京大生を2名（1-3ヶ月）ずつProf. BAJORATH（ドイツのコーディネーター）のもとに派遣しインターンシップさせた（派遣予算は先端拠点とは別予算）。

#### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

武田教授は、自身が持つ人的ネットワークを使い、医学生短期研究留学を企画・実施してきた。毎年、約30名の医学生に留学先を紹介している。留学先には、本事業の米国拠点、フランス拠点、イタリア拠点、スイス拠点が含まれる。

学部生が欧州の大学院に応募する場合に、欧州の教官のほとんどは日本の奨学金（例、日本学生支援機構・海外留学支援制度（大学院学位取得型））を持ってくる条件で入学を指導教官として許可するし、そして入学を許可された京大生の大部分は日本の奨学金を獲得できる。京大の学部生が海外の大学院に応募する場合に最大の問題は、指導教官と京大生とのあいだのマッチングである。適切なマッチングの為に、現地で京大生に助言する日本人研究者が必要である。スイスのNovartis Foundationが運営するFriedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) は、欧州を代表するアカデミック研究所であり、毎年、京大医学生に2-3ヶ月のインターンシップの機会を与えてきた。そしてFMIに勤務する島田健士博士がFMIで京大生に指導・助言してきた。2018年度からFMIの大学院進学のためのマッチングを目的とした1ヶ月以内のFMIへの学生派遣を開始した。2019年3月に2名の医学生がFMIで研修・マッチング中である。

#### <今後の課題・問題点>

(R-1)の海外との共同研究は、探索的な研究が多く、必ずしも論文発表に結びついていない。共同研究の成果の論文発表が遅れている。

## 7. 平成30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
共同研究課題名	(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・ 職名・研究者番号	(和文) 小川誠司・京都大学医学研究科・教授・1-15 (英文) Seishi OGAWA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・ Professor・1-15				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1 Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1 Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader・8-1 Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・ Professor・4-1 Eva Hellstrom LINDBERG・Karolinska Institute・Professor・9-1				
30年度の 研究交流活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>小川教授(腫瘍病理)は2017年5月にスウェーデン・カロリンスカ研究所の客員教授に着任した。2018年度は、6月に2週間と8月に1週間ずつ2回、2019年2月に12日間の合計4回、カロリンスカ研究所のProf. LINDBERG(スウェーデンのコーディネーター)を訪問し、造血器腫瘍のがんゲノム研究に関する共同研究の打ち合わせを行った。</li> <li>武田研究室の院生が、9月から3ヶ月、スペイン・CABIMERのProf. FELIPEの研究室にて、BRCA1/2関連遺伝子、TDP2遺伝子の欠損マウスの発癌実験を行った。(R-3の内容も含む)。伊東特任助教も10月に4日間、CABIMERで発癌実験を手伝った。男性ホルモン注射による前立腺上皮の異常増殖が確認できた。前立腺癌が誘導できれば、癌のトランスクリプトーム解析を行い、そのビッグデータから発癌機序を解明する研究に取り組む。</li> <li>フランス・CNRS(人類遺伝学)のDr. DE MASSYが4月に京大でセミナーを行った。</li> <li>12月に英国・MRCのDr. SALEが来日し、京大にてセミナーを行った。</li> <li>武田教授(放射線遺伝学)が2019年1月にイタリア・IFOM(分子生物学研究所)の所長、Prof. FOIANIと情報交換した。</li> </ul> <p>派遣：スウェーデン・4人・39日間、スペイン・2人・96日間            受入：英国・1人・1日間、イタリア・1人・1日間</p>				

<p>30年度の 研究交流活動 から得られた 成果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小川教授（腫瘍病理）は、健常人の食道上皮を解析し正常組織であってもモノクローナルな細胞増殖があることを証明し、Nature 2018 に論文発表した。正常組織のゲノム情報のこのビッグデータは、将来の食道上皮の解析において標準対照になる。</li> <li>・ 小川グループ（腫瘍病理）の牧島准教授は、クリーブランドクリニックのDr. MACIEJEWSKI と共同研究をし、白血病の1種、Mixed lineage leukemia (MLL)の解析でLeukemia 2018 に論文発表した。</li> <li>・ 武田グループ（放射線遺伝学）は、Dr. NUSSENZWEIG（米国・NIH）が持つBRCA1欠損マウスをNIHにて解析した。性ホルモンの刺激直後にゲノム切断が乳腺上皮に発生することと、その切断の再結合をBRCA1が促進することの2点を確認し、論文発表した（PNAS 2018）。この成果に基づいて性ホルモンによって生じるゲノム切断部位を1,000箇所以上決定する実験を進行中である。</li> </ul>
---	--

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
共同研究課題名	(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・ 職名・研究者番号	(和文) ブラウン ジョン エルズワース・京都大学医学研究科・講師・1-26				
	(英文) Brown John ELLSWORTH・Graduate School of Medicine, Kyoto University, Project Lecturer・1-26				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) Jurgen BAJORATH・The University of Bonn・Professor・3-1				
	Gisbert SCHNEIDER・ETH Zurich・Professor・7-1				
	Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1				
30年度の 研究交流活動	<p>ブラウン講師（医学部）は、2019年3月に6日間、スイスで Rethinking Design with Artificial Intelligence シンポジウムに参加し、基調講演と情報収集・情報交換を行った。その後、スイス連邦工科大学チューリッヒ校の Prof. SCHNEIDER と討議した。</p> <p>ブラウン講師（医学部）の2人の共同研究者が京大を訪問した。スイス・スイス連邦工科大学チューリッヒ校の Prof. SCHNEIDER（スイスのコーディネーター）が10月に、そしてドイツ・ボン大学の Prof. BAJORATH（ドイツのコーディネーター）が2019年3月にそれぞれ京大を訪問しセミナーを行った。</p> <p>派遣：米国・1人・5日間、ドイツ・1人・6日間、スイス・2人・12日間 受入：スイス・1人・2日間、ドイツ・1人・2日間</p>				
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ブラウン講師（医学部）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大学院生2名が共著者として参加した。さらに Prof. BAJORATH とレビューを発表した (Future Med Chem. 2018)。</li> <li>・ ブラウン講師は、Prof. SCHNEIDER と論文を共同発表した (Expert Opin Drug Discov. 2018)。</li> <li>・ ブラウン講師が Prof. SCHNEIDER と論文を共同発表した (Expert Opin Drug Discov. 2018; Future Med Chem. 2017)。2つめの論文は、化合物の、キナーゼやGタンパクへの抑制作用をAIに予測させたものである。アルゴリズムを改訂することによって、正確な予測に従来考えられてきたビッグデータの大きさの10-25%で十分正確な予想が可能なことを示した。</li> </ul>				

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
共同研究課題名	(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 Pharmacogenetic Approach				
日本側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(和文) 武田俊一・京都大学医学研究科・教授・1-1 (英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1 Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1 Bernard DE MASSY・Institute of Human Genetics, CNRS・Group Leader・8-1 Marco FOIANI・FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation・Professor・4-1				
30年度の 研究交流活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 首都大学・大学院生が、7月から来年度5月まで11ヶ月間、米国・NIHのDr. XIAの研究室にて、女性ホルモンや環境ホルモンの変異原性をハイスループット解析する為の実験条件を最適化した。</li> <li>・ 武田教授(放射線遺伝学)が、7月に9日間、米国 Gordon Research Conference・DNA Topoisomerases in Biology and Medicine (7/29-8/3) おいて招待講演した。</li> <li>・ 武田グループ(放射線遺伝学)は、院生を8月から1.5ヶ月、フランス・Institute of Integrated Biology of the CellのDr. ZINN-JUSTINに派遣し共同研究を遂行した。Dr. ZINN-JUSTINは、家族性乳癌・卵巣癌の患者コホートで見つかった点変異BRCA1 cDNAを持つ。院生が実施した研究の目的は、BRCA1がエストロゲン曝露で生じたゲノム切断を再結合する時に点変異がその再結合効率をどれほど低下させるかである。この研究の最終目標は、BRCA1の点変異の発癌性を正確に予測することにある。</li> <li>・ 武田教授(放射線遺伝学)が、3月に1週間、英国・International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (3/20-22)に参加した。その後、Prof. VENKITARAMANとProf. CALDECOTTとDNA修復に関する共同研究打ち合わせを行った。</li> </ul> <p>派遣：米国・2人・277日間、フランス・1人・85日間、スペイン・2人・96日間、英国・1人・8日間 受入：米国・1人・1日間</p>				

<p>30年度の 研究交流活動 から得られた 成果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 化学物質の変異原性を AI に正確に予想させるのは、AI の学習データの質を高めることが重要である。先進国政府が規定する変異原性検出試験（バイオアッセイ）は、偽陽性や偽陰性が多く学習データとして不適切である。武田グループ（放射線遺伝学）は、偽陰性を低下させることを、従来のバイオアッセイに使う標準細胞の中の1つの遺伝子を破壊するだけで実現した（Environ Mol Mutagen. 2018）。</li> <li>• 武田グループは、フランスの2つのグループ、Dr. DEBATISSE（キューリー研究所）と Dr. FUCHS（Cancer Research Center of Marseille, CNRS）と共著の論文を発表した（PLoS One 2018）。アルキル化剤の薬理作用に関与するタンパク分子（PDIP38）の作用機序を解明した。</li> <li>• 武田グループは、英国人研究者との共著の論文を発表した（PNAS 2018）。紫外線損傷が DNA 複製を停止した時に、細胞が複製を再開する分子機構を解明した。</li> </ul>
---	--

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
共同研究課題名	(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・ 職名・研究者番号	(和文) 稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授・1-6 (英文) Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-6				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1 Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor・6-1 Julian SALE・MRC, Laboratory of Molecular Biology・Principle Investigator・5-1				
30年度の 研究交流活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>高橋グループ(神経内科)は、大学院生2名をオーストラリア・シドニー大学に1.5ヶ月ずつ派遣した。受け入れ教員、Prof. HALLIDAY(神経病理学部門)は、パーキンソン病および類縁疾患の神経病理学的研究が専門である。</li> <li>高折グループ(血液腫瘍内科)・進藤助教が、2月に2日間、米国・フレッドハッチンソンがん研究センターのDr. GERAGHTYと、MHC遺伝子多型およびkiller Ig-like receptors (KIRs)遺伝子多型に着目した造血幹細胞移植に関する研究打ち合わせを行った。</li> <li>高折グループ(血液腫瘍内科)・大学院生・林 医師は、フランス・Eurocord Franceに研究留学中である。Eurocord は、臍帯血移植による治療を研究する機関である。2018年11月に4日間、Eurocord FranceのDr. GLUCKMANと共に来日し、Kyoto Cord Blood Transplantation Symposium (11/7)に参加した。京都大学にて臍帯血移植等に係る研究打ち合わせを行なった。</li> <li>西 美幸 博士(京大リーディング大学院および薬学研究科を兼任する特任准教授)は、8月から1ヶ月、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とカルシウムのイオンチャネルの機能相関に関する共同研究を行った。大学院生の余さんは、8月に1週間、西博士とProf. VALDIVIAラボで合流した。</li> </ul> <p>派遣：米国・3人・44日間、オーストラリア・2人・89日間、 受入：フランス・2人・8日間</p>				

<p>30年度の 研究交流活動 から得られた 成果</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 稲垣グループ（糖尿病内科）は、糖尿病モデル動物の解析で <b>Prof. KIEFFER</b>（カナダのコーディネーター）との共著論文を発表した（J Diabetes Investig. 2018）。</li><li>・ 西 美幸 博士は、ウィスコンシン大学およびオックスフォード大学との共同研究においてイオンチャネル機能の解析を実施した。共著者として彼らの論文（Biochem Biophys Res Commun. 2018; Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018; J. Physiol. in press）に参加した。</li></ul>
---	--

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
共同研究課題名	(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・ 職名・研究者番号	(和文) 稲垣暢也・京都大学医学研究科・教授・1-6 (英文) Nobuya INAGAKI・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor・1-6				
相手国側代表者 氏名・所属・ 職名・研究者番号	(英文) Timothy KIEFFER・The University of British Columbia・Professor・6-1 Yves POMMIER・National Institutes of Health / National Cancer Institute・Chief・2-1				
30年度の 研究交流活動	渡航の実績はないが、吉川グループが共同研究先の XIONG 准教授とメール等で連絡を取り合い、プライバシー保護についての共同研究を進めた。その内容を学会でも発表した。 派遣：なし 受入：なし				
30年度の 研究交流活動 から得られた 成果	吉川正俊グループ（情報工学）と 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須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。吉川研を卒業した院生（Yang Cao 氏）が XIONG 准教授のもとでポスドクとして研究している。吉川教授は Li 准教授と学会発表した：Yang Cao, <u>Li Xiong</u> , <u>Masatoshi Yoshikawa</u> , Yonghui Xiao, Si Zhang “ConTPL: Controlling Temporal Privacy Leakage in Differentially Private Continuous Data Release,” accepted for publication in PVLDB and for demonstration at the VLDB 2018 conference。				

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会研究拠点形成事業「ケモインフォマティクスの基礎」 (英文) JSPS Core-to-Core Program “Introduction of Chemo Informatics “
開催期間	平成30年 5月14日 ~ 平成30年 5月15日(2日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 京都大学医学研究科 (英文) Kyoto University, Graduate School of Medicine
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号	(和文) 武田俊一・京都大学医学研究科・教授・1-1 (英文) Shunichi TAKEDA・Kyoto University・Graduate School of Medicine, Professor・1-1
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・ 研究者番号 (※日本以外 での開催の場合)	(英文)
セミナー開催の目的	昨年度、BAJORATH 教授（ドイツ拠点代表、ボン大学）に、ケモインフォマティクス入門授業を実施してもらう予定だったが、先方の都合で本年度に延期された。 セミナーの目的は、京都大学で大学院生にケモインフォマティクスの実習コースを提供する体制を作ることである。そしてケモインフォマティクスを使った化学物質の薬理作用及び毒性を解析することを京都大学で始めることにある。

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)	備考
日本	A.	11/22	
	B.	15	
(ドイツ)	A.	1/6	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	12/28	
	B.	15	

A. 本事業参加者（参加研究者リストの研究者等）

B. 一般参加者（参加研究者リスト以外の研究者等）

※人／人日は、2／14（＝2人を7日間ずつ計14日間派遣する）のように記載してください。

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

### 7-3 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

#### ①評価コメント（抜粋）：これまでの交流を通じて得られた成果に関するの評価コメント

- ・ 学術的側面では、国際研究交流によるビッグデータ解析による診断・治療法開発が、発がん、ケモインフォマティクス、医療情報の管理・解析を中心に進められているが、ビッグデータの取得や解析に関しては本研究交流活動の成果から発生した波及効果が見えにくい。日本人若手研究者育成手段として海外研究室への派遣が圧倒的に多い。ただ、派遣するだけではなく、派遣された研究者の現地での活動を通じ今後研究成果が飛躍的に蓄積されることを期待したい。
- ・ 2年しか経っておらず、論文の質と量の評価するには長期的に見る必要がある。優れた成果も認められるので、今後の進展に期待する。
- ・ 現在までの研究成果が今後診断や治療分野に大きな波及効果となるか疑問である。

対応：

- ・ 「派遣された研究者の現地での活動を通じ今後研究成果が飛躍的に蓄積」は、学生の1-3ヶ月の派遣では「蓄積」が困難である。武田教授（放射線遺伝学）は、派遣予算を節約しながら長期派遣を実現させる為に以下の2つの共同研究を実現した。日本学術振興会D2の奨学金をもつ首都大学・大学院生に旅費を助成して2018年から7月から1年間の、米国・NIHへの派遣・共同研究を実現した。もう1つの長期共同研究は、2018年10月に米国・メモリアルスローンケッタリング癌研究病院研究所(MSKCC)のProf. KEENEYのもとでポスドクとして勤務する山田博士をクロスアポイント助教として採用したすることで実現した。山田博士は武田グループとKEENEYグループとの間の共同研究に1年以上従事する予定である。
- ・ 「本研究交流活動の成果から発生した波及効果」は以下の例がある。小川グループ（腫瘍病理）の牧島准教授は、クリーブランドクリニックのDr. MACIEJEWSKIと共同研究し白血病の1種、Mixed lineage leukemia(MLL)のコホートをゲノム解析した。この研究成果をLeukemia 2018に論文発表した。

#### ②評価コメント（抜粋）：事業の実施状況に関するの評価コメント

- ・ 目標達成に向けた共同研究やセミナーはある程度効果的に実施されているといえるが、研究打ち合わせと海外学会での研究発表等に限定的である。また、その学会が当研究課題の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構築とどのようにつながっているかがわかりにくい。
- ・ 国内外の拠点機関及び協力機関間の実施体制・協力体制はある程度効果的に構築されつつあるが、研究者交流は日本から海外の一方向性であり、改善が望まれる。
- ・ 研究費は主に旅費に使われており、旅費の内訳は学会への参加が多いが、国際共同研究ネットワーク構築とどうつながるのか見えにくい。海外学会発表のみでは情報収集や情報交換は可能でも研究者間交流とするには無理がある。例えば、海外学会参加時には当該研究室にも足を延ばして、数日間は当該研究課題遂行上の問題点や課題の解決、ある

いは新規のアイデアやテクニックの習得にも努力することは可能である。少なくとも数週間は現地に滞在して、共同研究者たちと研究課題に関するビッグデータ蓄積と改良等することが望まれる。

- ・ 相手国の研究者や学生が京都大学を訪問・滞在するには、相手国のマッチングファンドは十分ではない。

対応：

- ・ 「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構築」では以下の実績がある。小川教授（腫瘍病理）は2017年5月にスウェーデン・カロリンスカ研究所の客員教授に着任した。2017年度に合計4回 Prof. LINDBERG（スウェーデンのコーディネーター）を訪問した。Prof. LINDBERG は、骨髄異形成症候群（MDS）の患者のコホートを持つ。MDS は、多様な原因から発症する症候群である。Prof. LINDBERG の持つコホートと小川教授のコホートと組み合わせそのビッグデータを解析することにより、各原因ごとに正確に診断する手法を開拓できる。そしてMDSを各原因ごとに治療する方法が開発できる。
- ・ 「研究者交流は日本から海外の一方向性であり」については、以下の2つの双方向交流の実績がある。1つ目の双方向交流は、フランスのコーディネーター、Dr. DE MASSY（CNRS）は京大医・解剖学教室にて2019年4月に実験（培養系で精子前駆細胞での減数分裂誘導）を1ヶ月間行っている交流である。2つ目は、小川教授（腫瘍病理）の以下の研究成果が海外で注目され、京大から海外への情報発信がなされている交流である。健常人の食道上皮を解析し正常組織であってもモノクローナルな細胞増殖があることを証明し、Nature 2018に論文発表した。正常組織のゲノム情報のこのビッグデータは、将来の食道上皮の解析において世界で標準対照になる。
- ・ 「相手国のマッチングファンド」は以下の例がある。イタリア・IFOMの所長、Prof. FOIANI（イタリアのコーディネーター）は、京大医にIFOM研究室を設立する為に、若手ラボリーダーの募集を2019年2-3月に行った。IFOMは、京大医IFOM研究室の人件費に年間2,000万円支払う予定である。武田グループの山田助教が若手ラボリーダーに応募中である。

### ③評価コメント（抜粋）：今後の研究交流活動計画についての評価コメント

- ・ ネットワークの構築という点では目標達成に向けた計画が具体的で実現性は高いといえるが、共同研究や研究打ち合わせが、実際にビッグデータ構築にどのように寄与するのかが見通せない。
- ・ 現在保有するビッグデータの長所と短所、不備データの修復と改善、新規データの集積と応用等といった課題を洗い出し、限られた期間・研究経費ではすべての疾患のビッグデータ構築は不可能なので、（創薬に対するAIの導入は考慮されていることから）AIによる診断やがんに特化した研究計画策定など適切な対応を期待する。
- ・ すでに構築している共同研究体制を続けていくため、経費支給期間終了後も、当該分野における国際研究交流拠点として継続的な活動が期待できると思われるが、本ネットワ

ーク内だけの単なる人的交流と情報交換とならないように留意が必要である。

対応：

- ・ 「実際にビッグデータ構築にどのように寄与するのか」であるが、以下の2つの寄与がある。小川教授（腫瘍病理）は、健常人食道上皮のゲノム解析を大規模に行い、Nature 2018 に論文発表した。倫理的問題から十分な数の健常人から試料を収集するのは困難である。それ故に、構築されたビッグデータは、将来の、食道上皮・食道癌のゲノム解析において比較対照の標準データになる。武田教授（放射線遺伝学）は院生を7月から来年度5月まで11ヶ月間、米国・NIHのDr. XIAの研究室に派遣し、環境ホルモンの変異原性（DNA切断活性）をハイスループット解析する為の実験条件を最適化した。これからNIHが持つ化合物ライブラリーをハイスループット解析する。解析が完了すれば、環境ホルモン活性を持つ化合物（PubChemで公開）の中で同時に変異原性をもつ化合物のビッグデータを構築・公開できる。
- ・ 「がんの特化した研究計画策定」には小川教授（腫瘍病理）が貢献できる。小川教授は、健常人食道上皮のゲノム解析を、大腸上皮でも進めている。ゲノム解析の結果産まれるビッグデータは、将来の、大腸上皮・大腸癌のゲノム解析において比較対照の標準データになる。

## 8. 平成30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

派遣先 派遣先	***	日本	米国	ドイツ	イタリア	英国	カナダ	スイス	フランス	スウェーデン	スペイン (第三国)	オーストラリア (第三国)	合計
日本	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	1/14 ( )	( )	( )	1/14 ( )
	2	5/142 ( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	1/43 ( )	2/10 ( )	1/29 ( )	( )	10/230 ( )
	3	1/32 ( )	1/6 ( )	( )	( )	( )	( )	( )	1/42 ( )	( )	2/61 ( )	( )	4/201 ( )
	4	2/32 ( )	( )	( )	( )	1/8 ( )	( )	2/12 ( )	( )	1/12 ( )	( )	2/89 ( )	3/213 ( )
計	8/326 ( )	1/6 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	1/8 ( )	0/0 ( )	2/12 ( )	2/85 ( )	4/36 ( )	3/96 ( )	2/89 ( )	23/688 ( )	
米国	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
ドイツ	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
イタリア	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
英国	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
カナダ	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
スイス	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
フランス	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
スウェーデン	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
スペイン (第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
オーストラリア (第三国)	1	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	2	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	3	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
	4	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	0/0 ( )
計	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	
合計	1	0/0 ( )	5/142 ( )	1/6 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	1/43 ( )	2/10 ( )	1/29 ( )	0/0 ( )	10/230 ( )
	2	0/0 ( )	1/32 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	1/42 ( )	0/0 ( )	2/61 ( )	0/0 ( )	4/201 ( )
	3	0/0 ( )	2/32 ( )	0/0 ( )	0/0 ( )	1/8 ( )	0/0 ( )	2/12 ( )	0/0 ( )	1/12 ( )	0/0 ( )	2/89 ( )	3/213 ( )
	4	0/0 ( )	8/326 ( )	1/6 ( )	0/0 ( )	1/8 ( )	0/0 ( )	2/12 ( )	2/85 ( )	4/36 ( )	3/96 ( )	2/89 ( )	23/688 ( )
計	0/0 ( )	8/18 ( )	8/326 ( )	1/6 ( )	0/0 ( )	1/8 ( )	0/0 ( )	2/12 ( )	2/85 ( )	4/36 ( )	3/96 ( )	2/89 ( )	23/688 ( )

※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。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

### 8-2 国内での交流実績

11 / 22 ( 1 / 6 )	/ ( / )	1 / 4 ( / )	/ ( / )	12 / 26 ( 1 / 6 )
-------------------	---------	-------------	---------	-------------------

## 9. 平成30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	国内旅費	337,840	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	8,954,065	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,864,608	
	その他の経費	1,513,137	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	830,350	
	計	13,500,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		1,350,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		14,850,000	