

研究開発実施報告

□概要

研究開発課題名	エピゲノミクス統合データベースの開発と機能拡充
開発対象データベースの名称 (URL)	ChIP-Atlas (http://chip-atlas.org)
研究代表者氏名	沖 真弥
所属・役職	九州大学大学院 医学研究院 発生再生医学分野・助教

□目次

§1. 研究実施体制	2	(2) その他の著作物 (総説、書籍など)	12
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等	3	(3) 国際学会および国内学会発表	12
(1) データベース一覧	3	① 概要	12
(2) ツール等一覧	3	② 招待講演	12
§3. 実施内容	4	③ 口頭講演	13
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標	4	④ ポスター発表	14
(2) 進捗状況	4	(4) 知的財産権の出願	15
(3) 追加支援による実施結果	7	(5) 受賞・報道等	15
① 実施タイプ	7	§5. 研究開発期間中に主催した活動 (ワークショップ等)	
② 実施内容と結果	7	15
③ 期待される将来的な効果	8	1. 進捗ミーティング	15
§4. 成果発表等	9	2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリー	
(1) 原著論文発表	9	チ活動等	15
① 論文数概要	9		
② 論文詳細情報	9		

§1. 研究実施体制

グループ名	研究代表者または主たる共同研究者 氏名	所属機関・役職名	研究題目
沖グループ	沖 真弥	九州大学・助教	ChIP-Atlas の継続的運営と機能拡充
三浦グループ	三浦 史仁	九州大学・講師	Bisulfite-seq データの追加
浜本グループ	浜本 隆二	国立がん研究センター 研究所・分野長	サンプルメタデータのキュレーション
川路グループ (2017.9-18.3)	川路 英哉	理化学研究所・ユニット リーダー	データ閲覧機能の拡充

§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等

(1) データベース一覧

【主なデータベース】

No.	名称	別称・略称	URL
1	ChIP-Atlas		http://chip-atlas.org

(2) ツール等一覧

該当なし

§3. 実施内容

(1) 本年度の研究開発計画と達成目標

■ Bisulfite-seq データの解析ツールの選定

Bisulfite-seq データをレファレンスゲノムにアライメントし、メチル化シトシンのコーリングとメチル化率の算出を行うための解析ツールの選定をおこなう。

■ 生物種の追加

ChIP-Atlas にラットやシロイヌナズナのデータを追加するための解析パイプラインを改変する。

■ キュレーション履歴の再検討

これまでに行われた ChIP-Atlas のキュレーション履歴を医学的観点より再検討する。

■ キュレーション作業の自動化

これまでに行われた ChIP-Atlas のキュレーション履歴を機械学習させ、新規データの自動キュレーションをめざす。

■ データ閲覧機能の拡充【2017.9 追加支援】

UCSC Genome Browser Database でも ChIP-Atlas データを閲覧できるようにする。

■ 毎月のデータ更新

毎月行われるデータソース (NCBI SRA) の更新に合わせ、ChIP-Atlas データを更新する。

■ 利用者増加のための広報活動

ChIP-Atlas の初報論文を投稿し、アクセプトをめざす。また、研究集会において、ChIP-Atlas やその利活用事例の発表とともに、参加者へのチラシの配布をおこなうことで、周知活動をおこなう。

(2) 進捗状況

■ Bisulfite-seq データの追加

三浦グループが中心となり、株式会社 Rhelixa (仲木竜 代表取締役 社長) との協同開発により Bisulfite-seq のためのアライメントツールの評価をおこなった。Tsuji J, et al. Brief Bioinform. 2016 にある約 20 のアルゴリズムのうち、まず以下の条件を満たすものを選定した。

1. インストールおよび動作方法に関する詳細なマニュアルが存在し、複数回のバージョンアップ・デバッグが行われている。
2. Color-space 法を用いていない (Wild-card 法、Three-letter 法が用いられている)。
3. RRBS および WGBS の両方のデータで適用が可能である。
4. Single-end, Pair-end の両方のデータで適用が可能である。
5. パラメーター、データ量、前処理に依らず安定的に高いマッピング率を示す。
6. 計算リソース (処理時間・必要メモリ) が膨大でない。
7. NIG supercomputer の環境 (Red Hat Enterprise Linux 6) で実行できる。

その結果、Bismark, Bisulfighter, BSMAP, BS-Seeker2, LAST の5種類に絞り込まれた。つぎに、論文などで報告済みの Bisulfite-seq データ (RRBS および WGBS) を使い、上記5種類のツールのパフォーマンスについて以下の項目を検討した。

1. リード数と計算時間の関係。
2. マルチコアモード時の時間短縮性。

3. メモリ使用量。
4. マッピング率。

その結果、Bismark が最も高いパフォーマンスを示したため、これが公開ツールの中では最もパイプライン構築に適していると判断した。

その一方で、上記検討から、三浦がこれまで自身で開発・運用を行ってきた未発表プログラムである BMap をはじめとする一連のマッピングツールが、より実用性に長けていることも明らかになった。そこで、Bismark を基盤としたパイプラインの構築と並行して、BMap の公開に向けた整備を行い、BMap を基盤としたパイプラインの構築を進めることにした。

■生物種の追加

沖グループが中心となり、ラットの ChIP-seq データの追加を図った。おもな開発項目は以下の通り。

1. レファレンスゲノムの選定:rn6
2. マッピングやその他の計算のためのライブラリファイル作成
3. 計算パイプラインの刷新
4. 更新された SRA データの自動収集プログラムの作成
5. キュレーションのための controlled vocabulary の収集
6. 転写因子名を official gene symbol に統一
7. キュレーションのための補助ツールの改訂
8. NBDC のファイルサーバへの転送スクリプトの刷新
9. Web インターフェースの刷新 (DBCLS の大田達郎氏に依頼)

このように大幅な改訂や刷新を勧め、2018 年 1 月よりラットの ChIP-seq データを一般公開した。

■キュレーション履歴の再検討

浜本グループが中心となり、これまでのキュレーション履歴の見直しを進めている。特に重要なのが、どのレベルまで書き下すかという問題であるが、例えば白血病は病態の違いから [急性/慢性] [骨髄性/リンパ性] までの分類が必要であるいっぽう、乳がんのサブタイプは明確でないことが多いため「Breast cancer」までにとどめるべきなど、ある程度の基準が得られた。また、細かいスペルミスや明らかな間違い (例えば転写因子 Cebpa が、なぜか Ep300 となっていた) のほか、分類クラスの誤認について指摘した (たとえば “bone marrow cells” は “Bone” クラスでなく “Blood” クラスの方がふさわしいなど)。

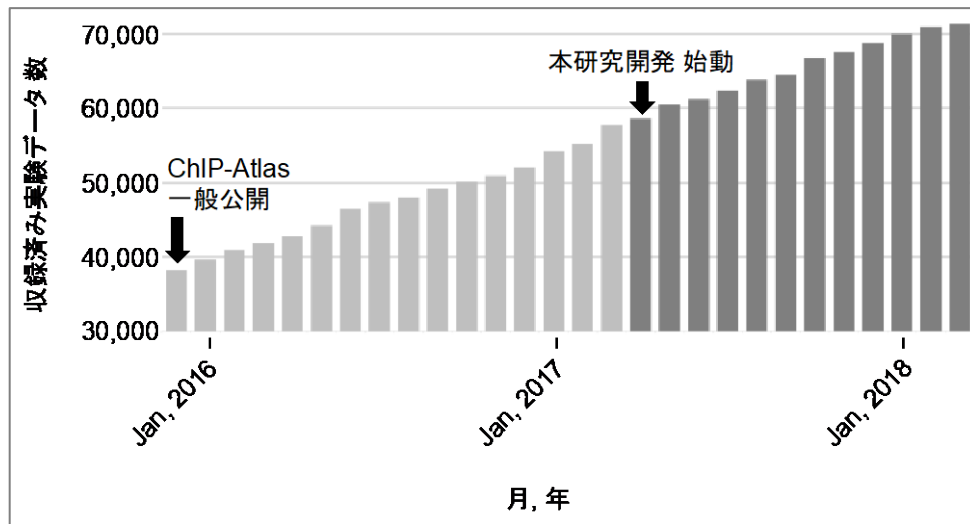
■キュレーション作業の自動化

瀬々潤アドバイザーに協力を仰ぎ、機械学習によるキュレーション作業の自動化プログラムを開発していただいた。データ投稿者が記載した sample metadata の文字列を文字 n-gram 法 (n=3~7) で分割したものを入力データとし、キュレータが修正した結果の文字列を正解データとして与える。これをサポートベクターマシン (SVM) 法で分類することにより学習させた。これを 10-fold cross validation により評価したところ、10 回以上の頻出歴のある正解データについては約9割以上の正答率が得られた。10 回未満のデータについては正答率が極端に下がるものの、まずはその実用を優先すべく、株式会社 Rhelixa との協同開発により、NIG supercomputer への実装に取り組んでいる。現在までに瀬々アドバイザーの機械学習プログラムの

インストールと実行が可能となっており、今後は毎月更新のためのパイプラインに接続し、キュレーション作業の半自動化に向けたパイプラインを構築していく。

■毎月のデータ更新

2017年4月の研究開始より、データ更新を毎月おこない、2017年度内に13,680件のChIP-seqおよびDNase-seqデータを追加した(下図)。



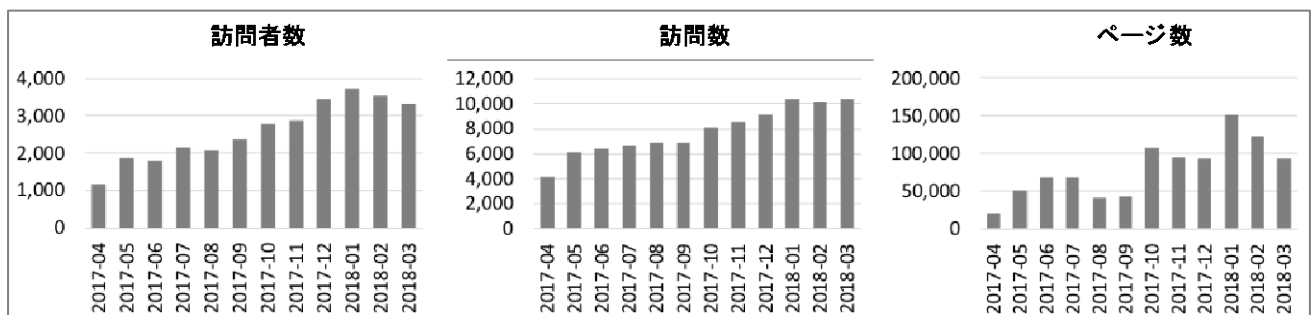
■利用者増加のための広報活動

2017年4月の研究開始より、さまざまな学会や研究集会でChIP-Atlasに関する発表をおこなった。とくに研究代表者(沖)は学会や研究会などにおいて12回の口頭発表やポスター発表をおこなったほか、8つの大学や研究機関で各1時間程度の出張セミナーを行い、ChIP-Atlasの使い方から応用例までについて講演した。また発表の前後でチラシを配布したり、個別にハンズオンで説明したりすることで、きめこまかい普及活動につとめた。その結果、着実にユーザ数や閲覧回数を増やすことができた(下図)。また2017年内に以下の16報の学術論文に引用された(国外グループ10報、国内グループ6報)。

- Y. Onodera et al., miR-155 induces ROS generation through downregulation of antioxidation-related genes in mesenchymal stem cells. *Aging Cell*. 16, 1369–1380 (2017).
- T. Umeyama, T. Ito, DMS-Seq for In Vivo Genome-wide Mapping of Protein-DNA Interactions and Nucleosome Centers. *Cell Rep*. 21, 289–300 (2017).
- Naderi, C1orf64 is a novel androgen receptor target gene and coregulator that interacts with 14-3-3 protein in breast cancer. *Oncotarget*. 8, 57907–57933 (2017).
- Y. Chen, M. Widschwendter, A. E. Teschendorff, Systems-epigenomics inference of transcription factor activity implicates aryl-hydrocarbon-receptor inactivation as a key event in lung cancer development. *Genome Biol*. 18, 236 (2017).
- T. Sanosaka et al., DNA Methylome Analysis Identifies Transcription Factor-Based Epigenomic Signatures of Multilineage Competence in Neural Stem/Progenitor Cells. *Cell Rep*. 20, 2992–3003 (2017).
- J. Chèneby, M. Gheorghe, M. Artufel, A. Mathelier, B. Ballester, ReMap 2018: an updated atlas

s of regulatory regions from an integrative analysis of DNA-binding ChIP-seq experiments. *Nucleic Acids Res.*, 1–9 (2017).

- Govaere et al., The PDGFR α -laminin B1-keratin 19 cascade drives tumor progression at the invasive front of human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* (2017).
- R. Dréos, G. Ambrosini, R. Groux, R. C. Périer, P. Bucher, MGA repository: a curated data resource for ChIP-seq and other genome annotated data. *Nucleic Acids Res.*, 1–6 (2017).
- M. Yoshihara et al., Hotspots of De Novo Point Mutations in Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Rep.* 21, 308–315 (2017).
- F. K. Turrell et al., Lung tumors with distinct p53 mutations respond similarly to p53 targeted therapy but exhibit genotype-specific statin sensitivity. *Genes Dev.* 31, 1339–1353 (2017).
- M. H. Guo et al., Comprehensive population-based genome sequencing provides insight into hematopoietic regulatory mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, E327–E336 (2017).
- T. Kehl et al., RegulatorTrail: A web service for the identification of key transcriptional regulators. *Nucleic Acids Res.* 45, W146–W153 (2017).
- K. Matsuda et al., ChIP-seq analysis of genomic binding regions of five major transcription factors highlights a central role for ZIC2 in the mouse epiblast stem cell gene regulatory network. *Development.* 144, 1948–1958 (2017).
- K. Ishigaki et al., Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 49, 1120–1125 (2017).
- K. Tanegashima et al., Epigenetic regulation of the glucose transporter gene *Slc2a1* by β -hydroxybutyrate underlies preferential glucose supply to the brain of fasted mice. *Genes to Cells.* 22, 71–83 (2017).
- Yevshin, R. Sharipov, T. Valeev, A. Kel, F. Kolpakov, GTRD: A database of transcription factor binding sites identified by ChIP-seq experiments. *Nucleic Acids Res.* 45, D61–D67 (2017).



(3) 追加支援による実施結果

(追加支援 1)

① 実施タイプ

タイプ A: データベースを活用した共同研究の実施

② 実施内容と結果

川路グループが中心となり、ChIP-Atlas データを UCSC genome browser でも閲覧するための開発を実

施した。ChIP-Atlas の Peak Browser のデータは別のゲノムブラウザ (IGV) に特化した BED9+GFF3 フォーマットであることから、それを全て BigBed 形式へと変換した。また、組み合わせて見ることの多いデータ (特定の因子に関する様々な臓器・細胞でのプロファイル等) について単一のデータファイルとして編成しなおすことで、より円滑な閲覧を実現した。つぎにこれを UCSC data hub 用のファイルサーバにインポートし、Custom tracks として閲覧する為の設定を整えた。これにより、現在のところ human の ChIP-seq データを全て閲覧できる枠組みを整備することができた。

③ 期待される将来的な効果

これまでは ChIP-Atlas データのゲノムブラウザでの閲覧は、IGV のみに限られていたが、UCSC genome browser でも閲覧できるようになったため、ウェブブラウザさえあればどのパソコンでも可能になった。また UCSC genome browser ではさまざまな機能的アノテーショントラック (進化的保存性、ENCODE データ、SNP 情報など) を同時に並べて閲覧できるため、ChIP-Atlas データをより多角的に見ることができる。

§4. 成果発表等

(1) 原著論文発表

① 論文数概要

種別	国内外	件数
発行済論文	国内(和文)	0 件
	国際(欧文)	33 件
未発行論文 (accepted, in press 等)	国内(和文)	0 件
	国際(欧文)	0 件

② 論文詳細情報

1. Oki, S., Ohta, T., Shioi, G., Hatanaka, H., Ogasawara, O., Okuda, Y., Kawaji, H., Nakaki, R., Seno, J., and Meno, C. (2018). Integrative analysis of transcription factor occupancy at enhancers and disease risk loci in noncoding genomic regions. *BioRxiv* 262899, (DOI: 10.1101/262899).
2. Zhang, P., Dimont, E., Ha, T., Swanson, D.J., Itoh, M., Kawaji, H., Lassmann, T., Daub, C.O., Arner, E., Carninci, P., et al. (2018). Correction to: Relatively frequent switching of transcription start sites during cerebellar development. *BMC Genomics* 19, 1, 39, (DOI: 10.1186/s12864-017-4291-4).
3. Baillie, J.K., Bretherick, A., Haley, C.S., Clohisey, S., Gray, A., Neyton, L.P.A., Barrett, J., Stahl, E.A., Tenesa, A., Andersson, R., et al. (2018). Shared activity patterns arising at genetic susceptibility loci reveal underlying genomic and cellular architecture of human disease. *PLOS Comput. Biol.* 14, 3, e1005934, (DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005934).
4. Wakabayashi, T., Naito, H., Suehiro, J., Lin, Y., Kawaji, H., Iba, T., Kouno, T., Ishikawa-Kato, S., Furuno, M., Takara, K., et al. (2018). CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell* 22, 3, 384–397.e6, (DOI: 10.1016/j.stem.2018.01.010).
5. Zhang, P.G.Y., Yeung, J., Gupta, I., Ramirez, M., Ha, T., Swanson, D.J., Nagao-Sato, S., Itoh, M., Kawaji, H., Lassmann, T., et al. (2018). Discovery of Transcription Factors Novel to Mouse Cerebellar Granule Cell Development Through Laser-Capture Microdissection. *The Cerebellum* 17, 3, 308–325, (DOI: 10.1007/s12311-017-0912-3).
6. Kunizaki, M., Tominaga, T., Wakata, K., Miyazaki, T., Matsumoto, K., Sumida, Y., Hidaka, S., Yamasaki, T., Yasutake, T., Sawai, T., et al. (2018). Clinical significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio for the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol. Clin. Oncol.* 8, 2, 370–374, (DOI: 10.3892/mco.2017.1527).
7. Kunizaki, M., Hamasaki, K., Wakata, K., Tobinaga, S., Sumida, Y., Hidaka, S., Yasutake, T., Miyazaki, T., Matsumoto, K., Yamasaki, T., et al. (2018). Clinical Value of Serum p53 Antibody in the Diagnosis and Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res.* 38, 3, 1807–1813, (DOI: 10.21873/anticancer.12419).
8. Miura, F., Fujino, T., Kogashi, K., Shibata, Y., Miura, M., Isobe, H., and Ito, T. (2018). Triazol

- e linking for preparation of a next-generation sequencing library from single-stranded DNA. *Nucleic Acids Res.* (DOI: 10.1093/nar/gky452).
9. Hama, N., Totoki, Y., Miura, F., Tatsuno, K., Saito-Adachi, M., Nakamura, H., Arai, Y., Hosoda, F., Urushidate, T., Ohashi, S., et al. (2018). Epigenetic landscape influences the liver cancer genome architecture. *Nat. Commun.* 9, 1, 1643, (DOI: 10.1038/s41467-018-03999-y).
 10. Miura, F., and Ito, T. (2018). Post-Bisulfite Adaptor Tagging for PCR-Free Whole-Genome Bisulfite Sequencing. *Methods Mol. Biol.* 1708, 123–136, (DOI: 10.1007/978-1-4939-7481-8_7).
 11. Yamazaki, S., Tanaka, Y., Araki, H., Kohda, A., Sanematsu, F., Arasaki, T., Duan, X., Miura, F., Katagiri, T., Shindo, R., et al. (2017). The AP-1 transcription factor JunB is required for Th17 cell differentiation. *Sci. Rep.* 7, 1, 17402, (DOI: 10.1038/s41598-017-17597-3).
 12. Toh, H., Shirane, K., Miura, F., Kubo, N., Ichianagi, K., Hayashi, K., Saitou, M., Suyama, M., Ito, T., and Sasaki, H. (2017). Software updates in the Illumina HiSeq platform affect whole-genome bisulfite sequencing. *BMC Genomics* 18, 1, 31, (DOI: 10.1186/s12864-016-3392-9).
 13. de Rie, D., Abugessaisa, I., Alam, T., Arner, E., Arner, P., Ashoor, H., Åström, G., Babina, M., Bertin, N., Burroughs, A.M., et al. (2017). An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat. Biotechnol.* 35, 9, 872–878, (DOI: 10.1038/nbt.3947).
 14. Lizio, M., Deviatiiarov, R., Nagai, H., Galan, L., Arner, E., Itoh, M., Lassmann, T., Kasukawa, T., Hasegawa, A., Ros, M.A., et al. (2017). Systematic analysis of transcription start sites in avian development. *PLOS Biol.* 15, 9, e2002887, (DOI: 10.1371/journal.pbio.2002887).
 15. Horie, M., Kaczkowski, B., Ohshima, M., Matsuzaki, H., Noguchi, S., Mikami, Y., Lizio, M., Itoh, M., Kawaji, H., Lassmann, T., et al. (2017). Integrative CAGE and DNA Methylation Profiling Identify Epigenetically Regulated Genes in NSCLC. *Mol. Cancer Res.* 15, 10, 1354–1365, (DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0191).
 16. Qin, X.-Y., Hara, M., Arner, E., Kawaguchi, Y., Inoue, I., Tatsukawa, H., Furutani, Y., Nagatsuma, K., Matsuura, T., Wei, F., et al. (2017). Transcriptome Analysis Uncovers a Growth-Promoting Activity of Orosomucoid-1 on Hepatocytes. *EBioMedicine* 24, 257–266, (DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.008).
 17. Bertin, N., Mendez, M., Hasegawa, A., Lizio, M., Abugessaisa, I., Severin, J., Sakai-Ohno, M., Lassmann, T., Kasukawa, T., Kawaji, H., et al. (2017). Linking FANTOM5 CAGE peaks to annotations with CAGEscan. *Sci. Data* 4, 170147, (DOI: 10.1038/sdata.2017.147).
 18. Yoshihara, M., Araki, R., Kasama, Y., Sunayama, M., Abe, M., Nishida, K., Kawaji, H., Hayashizaki, Y., and Murakawa, Y. (2017). Hotspots of De Novo Point Mutations in Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Rep.* 21, 2, 308–315, (DOI: 10.1016/j.celrep.2017.09.060).
 19. Yoshida, E., Terao, Y., Hayashi, N., Mogushi, K., Arakawa, A., Tanaka, Y., Ito, Y., Ohmiya, H., Hayashizaki, Y., Takeda, S., et al. (2017). Promoter-level transcriptome in primary lesions of endometrial cancer identified biomarkers associated with lymph node metastasis. *Sci. Rep.* 7, 1, 14160, (DOI: 10.1038/s41598-017-14418-5).

20. Francescato, M., Lizio, M., Philippens, I., Bontrop, R., Sakai, M., Watanabe, S., Itoh, M., Hasegawa, A., Lassmann, T., Severin, J., et al. (2017). Transcription start site profiling of 15 anatomical regions of the *Macaca mulatta* central nervous system. *Sci. Data* 4, 170163, (DOI: 10.1038/sdata.2017.163).
21. Yoshihara, M., Hara, S., Tsujikawa, M., Kawasaki, S., Hayashizaki, Y., Itoh, M., Kawaji, H., and Nishida, K. (2017). Restricted Presence of POU6F2 in Human Corneal Endothelial Cells Uncovered by Extension of the Promoter-level Expression Atlas. *EBioMedicine* 25, 175–186, (DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.024).
22. Lizio, M., Mukarram, A.K., Ohno, M., Watanabe, S., Itoh, M., Hasegawa, A., Lassmann, T., Severin, J., Harshbarger, J., Abugessaisa, I., et al. (2017). Monitoring transcription initiation activities in rat and dog. *Sci. Data* 4, 170173, (DOI: 10.1038/sdata.2017.173).
23. Chiyoda, T., Hart, P.C., Eckert, M.A., McGregor, S.M., Lastra, R.R., Hamamoto, R., Nakamura, Y., Yamada, S.D., Olopade, O.I., Lengyel, E., et al. (2017). Loss of BRCA1 in the Cells of Origin of Ovarian Cancer Induces Glycolysis: A Window of Opportunity for Ovarian Cancer Chemoprevention. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 10, 4, 255–266, (DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0281).
24. Toyokawa, G., Takada, K., Okamoto, T., Kozuma, Y., Matsubara, T., Haratake, N., Akamine, T., Takamori, S., Katsura, M., Shoji, F., et al. (2017). Elevated Metabolic Activity on 18F-FDG PET/CT Is Associated with the Expression of EZH2 in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 37, 3, 1393–1401, (DOI: 10.21873/anticancer.11461).
25. Wang, R., Deng, X., Yoshioka, Y., Vougiouklakis, T., Park, J.-H., Suzuki, T., Dohmae, N., Ueda, K., Hamamoto, R., and Nakamura, Y. (2017). Effects of SMYD2-mediated EML4-ALK methylation on the signaling pathway and growth in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci.* 108, 6, 1203–1209, (DOI: 10.1111/cas.13245).
26. Kunizaki, M., Fukuda, A., Wakata, K., Tominaga, T., Nonaka, T., Miyazaki, T., Matsumoto, K., Sumida, Y., Hidaka, S., Yasutake, T., et al. (2017). Clinical Significance of Serum p53 Antibody in the Early Detection and Poor Prognosis of Gastric Cancer. *Anticancer Res.* 37, 4, 1979–1984, (DOI: 10.21873/anticancer.11540).
27. Oki, S., Sone, K., Oda, K., Hamamoto, R., Ikemura, M., Maeda, D., Takeuchi, M., Tanikawa, M., Mori-Uchino, M., Nagasaka, K., et al. (2017). Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. *Oncotarget* 8, 25, 40402–40411, (DOI: 10.18632/oncotarget.16316).
28. Yoshioka, Y., Suzuki, T., Matsuo, Y., Tsurita, G., Watanabe, T., Dohmae, N., Nakamura, Y., and Hamamoto, R. (2017). Protein lysine methyltransferase SMYD3 is involved in tumorigenesis through regulation of HER2 homodimerization. *Cancer Med.* 6, 7, 1665–1672, (DOI: 10.1002/cam4.1099).
29. Deng, X., Hamamoto, R., Vougiouklakis, T., Wang, R., Yoshioka, Y., Suzuki, T., Dohmae, N., Matsuo, Y., Park, J.-H., and Nakamura, Y. (2017). Critical roles of SMYD2-mediated β -catenin

methylation for nuclear translocation and activation of Wnt signaling. *Oncotarget* 8, 34, 55837–55847, (DOI: 10.18632/oncotarget.19646).

30. Ohshima, K., Nojima, S., Tahara, S., Kurashige, M., Hori, Y., Hagiwara, K., Okuzaki, D., Oki, S., Wada, N., Ikeda, J., et al. (2017). Argininosuccinate Synthase 1-Deficiency Enhances the Cell Sensitivity to Arginine through Decreased DEPTOR Expression in Endometrial Cancer. *Sci. Rep.* 7, February, 45504, (DOI: 10.1038/srep45504).
31. Semba, Y., Harada, A., Maehara, K., Oki, S., Meno, C., Ueda, J., Yamagata, K., Suzuki, A., Onimaru, M., Nogami, J., et al. (2017). Chd2 regulates chromatin for proper gene expression toward differentiation in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* 6, 1–15, (DOI: 10.1093/nar/gkx475).
32. Matsuda, K., Mikami, T., Oki, S., Iida, H., Andrabi, M., Boss, J.M., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., and Kondoh, H. (2017). ChIP-seq analysis of genomic binding regions of five major transcription factors highlights a central role for ZIC2 in the mouse epiblast stem cell gene regulatory network. *Development* 144, 11, 1948–1958, (DOI: 10.1242/dev.143479).
33. Sanosaka, T., Imamura, T., Hamazaki, N., Chai, M., Igarashi, K., Ideta-Otsuka, M., Miura, F., Ito, T., Fujii, N., Ikeo, K., et al. (2017). DNA Methylation Analysis Identifies Transcription Factor-Based Epigenomic Signatures of Multilineage Competence in Neural Stem/Progenitor Cells. *Cell Rep.* 20, 12, 2992–3003, (DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.086).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. Piao L, Fujioka K, Nakakido M, Hamamoto R, Regulation of poly(ADP-Ribose) polymerase 1 functions by post-translational modifications, *Front Biosci (Landmark Ed)*, 23, 13-26, 2018
2. 浜本 隆二, 人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発と創薬研究への応用, in *in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術*(浜本 隆二・他編集、技術情報協会), 2018

(3) 国際学会および国内学会発表

① 概要

種別	国内外	件数
招待講演	国内	22 件
	国際	1 件
口頭発表	国内	8 件
	国際	0 件
ポスター発表	国内	3 件
	国際	1 件

② 招待講演

〈国内〉

1. 沖 真弥, 大田 達郎, 塩井 剛, 畠中 秀樹, 小笠原 理, 奥田 喜広, 川路 英哉, 仲木 竜, 瀬々 潤, 目野 主税 「公共 ChIP-seq データをフル活用し、遺伝性疾患の解明に挑む」 第 17 回日本再生医療学会総会, パシフィコ横浜, 2018/3/21
2. 沖 真弥 「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」 旭川医科大学セミナー, 旭川

医科大学, 2018/3/12

3. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」慶應義塾大学セミナー, 慶應義塾大学 医学部キャンパス, 2018/1/30
4. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術～組織特異的エンハンサーと遺伝性疾患の解析～」東京農業大学セミナー, 東京農業大学, 2018/1/23
5. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術～組織特異的エンハンサーと遺伝性疾患の解析～」岩手医科大学セミナー, 岩手医科大学, 2018/1/18
6. 沖 真弥「生命科学のデータベース活用法フォーラム :ChIP-Atlas」ConBio 2017, 神戸国際会議場, 2017/12/9
7. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術」新学術領域「個性創発脳」若手の会・技術支援講習会, 京都大学楽友会館, 2017/11/21
8. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」名古屋大学 医学系研究科セミナー, 名古屋大学 医学系研究科, 2017/11/13
9. 沖 真弥「エピゲノミクス統合データベースの開発と機能拡充」トーゴの日シンポジウム 2017, 東京大学弥生講堂, 2017/10/5
10. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」大阪大学生命機能研究科セミナー, 大阪大学生命機能研究科, 2017/9/7
11. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術 組織特異的エンハンサーと遺伝性疾患の解析」徳島大学藤井節郎記念医科学センターセミナー, 徳島大学藤井節郎記念医科学センター, 2017/8/28
12. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術」新学術領域「個性創発脳」第2回領域会議, 静岡県御殿場市, 2017/7/7
13. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術」東京大学 医学系研究科セミナー, 東京大学 医学系研究科, 2017/7/6
14. 浜本隆二「がんエピプロテオミクス解析」京都府立医科大学大学院セミナー, 京都府立医科大学, 2017年4月
15. 浜本隆二「がんの Precision Medicine を指向したゲノム・エピゲノム研究」和歌山県立医科大学第2外科セミナー, 和歌山県立医科大学, 2017年7月
16. 浜本隆二「人工知能を用いた統合的ながん医療システムの開発」現場からの医療改革推進協議会, 東京大学, 2017年12月
17. 浜本隆二「臨床応用を指向した人工知能技術を用いた統合的ながん医療システムの開発」日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム, パシフィコ横浜, 2017年12月
18. 浜本隆二「人工知能技術を用いた統合的ながん医療システムの開発」医療・病院管理研究協会, 株式会社 ホギメディカル 本社ビル B1, 2018年1月
19. 浜本隆二「人工知能技術を用いた統合的ながん医療システムの開発」総務省・AI ネットワーク社会推進会議, 総務省 第1会議室, 2018年3月
20. 浜本隆二「Precision Medicine を志向したがんのゲノム・エピゲノム研究」名古屋大学生命分子工学セミナー, 名古屋大学東山キャンパス VBL3F ベンチャーホール, 2018年3月
21. 川路英哉「FANTOM5 で構築されたヒトのトランスクリプトーム・アトラス」第9回核酸医薬レギュラトリーサイエンスシンポジウム, 東京, 2018年1月29日
22. 川路英哉「遺伝子発現の網羅的・高解像度測定データから絞り込むニーズ指向バイオマーカー」若手カンファレンス:がん研究とデータサイエンスのコミュニケーション, 静岡, 2018年3月20日

〈国際〉

1. Fumihito Miura, “Enhanced single strand DNA ligation for genomics and epigenomics”, FRANCE JAPAN EPIGENETICS, フランス国ジャックモノー研究所, 2017年11月

③ 口頭講演

〈国内〉

1. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」第4回 包括的神経グリア研究会, 熊本大学 医学部キャンパス, 2018/1/6
2. 沖 真弥「ChIP-Atlas: Make full use of public ChIP-seq data」CREST ミーティング「離散構造統計学の創出と癌科学への展開」, 名古屋工業大学, 2017/12/22
3. 沖 真弥, 大田 達郎, 塩井 剛, 畠中 秀樹, 小笠原 理, 奥田 喜広, 川路 英哉, 仲木 竜, 瀬々 潤, 目野 主税「公共 ChIP-seq データをフル活用し遺伝性疾患の解明に挑む」ConBio 2017, 神戸国際会議場, 2017/12/7
4. 沖 真弥「公共 ChIP-seq データのフル活用術」第2回次世代生命科学の研究会, 九州大学 病院キャンパス, 2017/7/13
5. Shinya Oki, Tazro Ohta, Go Shioi, Hideki Hatanaka, Osamu Ogasawara, Yoshihiro Okuda, Hideya Kawaji, Ryo Nakaki, Jun Sese, Chikara Meno「Integrative analysis of transcription factor occupancy at enhancers and disease risk loci in noncoding genomic regions」50th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists, タワーホール船堀, 2017/5/1
6. 浜本隆二「ヒストンメチル基転移酵素 SMYD3 による AKT シグナル伝達経路の制御機構」日本がん分子標的治療学会, 九州大学医学部百年講堂・同窓会館, 2017 年 6 月
7. Ryuji Hamamoto「Regulation of the AKT pathway in human cancer through lysine methylation」日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 2017 年 9 月
8. 川路英哉「国際的ゲノクスデータ統合のアジア拠点: The Asian Mirror of the UCSC Genome Browser Database」2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 9 日

〈国際〉

該当なし

④ ポスター発表

〈国内〉

1. 三浦史仁、三浦美希、柴田由希子、伊藤隆司「新しい 1 本鎖 DNA アダプターの連結反応を用いた高効率な WGBS のライブラリー調製法」2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 神戸, 2017 年 12 月 9 日
2. 川路英哉「国際的ゲノクスデータ統合のアジア拠点: The Asian Mirror of the UCSC Genome Browser Database」トーゴの日シンポジウム 2017, 東京, 2017 年 10 月 5 日
3. 沖 真弥, 大田 達郎, 塩井 剛, 畠中 秀樹, 小笠原 理, 奥田 喜広, 川路 英哉, 仲木 竜, 瀬々 潤, 目野 主税「公共 ChIP-seq データで遺伝性疾患の解明に挑む」NGS 現場の会第五回研究会, 仙台国際センター, 2017/5/22

〈国際〉

1. Shinya Oki, Tazro Ohta, Go Shioi, Hideki Hatanaka, Osamu Ogasawara, Yoshihiro Okuda, Hideya Kawaji, Ryo Nakaki, Jun Sese, Chikara Meno「Integrative analysis of transcription factor occupancy at enhancers and disease risk loci in noncoding genomic regions」Keystone Symposium;

(4) 知的財産権の出願

該当なし

(5) 受賞・報道等

該当なし

§5. 研究開発期間中に主催した活動(ワークショップ等)

1. 進捗ミーティング

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
2018.07.18	チーム内ミーティング(非公開)	国立がんセンター	3人	研究進捗報告のためのミーティング
ほぼ毎月	チーム内ミーティング(非公開)	九州大学 + Skype	3人	同上

2. 主催したワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ活動等

該当なし

以上

別紙 既公開のデータベース・ウェブツール等

No.	正式名称	別称・略称	概要	URL	公開日	状態	分類	関連論文
1	ChIP-Atlas		<p>論文などで報告された ChIP-seq データの可視化と解析を行うサイトです。公開 NGS データレポジトリ (NCBI, EMBL-EBI, DDBJ) に登録されたほぼ全ての ChIP-seq データをデータソースとしています。</p> <p>ChIP-Atlasは以下の4つのサービスで構成されています。</p> <p>1) Peak Browser ChIP-seq データをゲノムブラウザー上に表示し、何処に結合しているかを一目で分かるようにしています。</p> <p>2) Target Genes 転写因子からターゲット遺伝子を予測します。</p> <p>3) Colocalization 転写因子から共局在する相手のタンパク質を予測します。</p> <p>4) in silico ChIP 既存データを使ってユーザデータの解析を行います。似たようなChIP-seq データの探索、指定したモチーフに結合するタンパク質の探索、指定した遺伝子に結合するタンパク質の探索などができます。</p>	http://chip-atlas.org/	2015年	維持・発展	データベース等	本紙論文番号 1