

研究開発実施報告

□概要

研究開発課題名	疾患ヒトゲノム変異の生物学的機能注釈を目指した多階層オーミクスデータの統合
開発対象データベースの名称 (URL)	疾患ゲノム多層オーミクス機能注釈データベース (DBKERO) (http:// kero.hgc.jp/)
研究代表者氏名	菅野 純夫
所属・役職	東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授

□目次

§1. 研究実施体制	2	① 論文数概要	6
§2. 研究開発対象とするデータベース・ツール等	3	② 論文詳細情報	6
(1) データベース一覧	3	(2) その他の著作物 (総説、書籍など)	6
(2) ツール等一覧	3	(3) 国際学会および国内学会発表	6
§3. 実施内容	4	① 概要	6
(1) 本年度の研究開発計画と達成目標	4	② 招待講演	6
(2) 進捗状況	4	③ 口頭講演	7
(3) 追加支援による実施結果	5	④ ポスター発表	7
① 実施タイプ	5	(4) 知的財産権の出願	7
② 実施内容と結果	5	(5) 受賞・報道等	7
③ 期待される将来的な効果	5	§5. 研究開発期間中に主催した活動 (ワークショップ等)	7
① 実施タイプ	5	7
② 実施内容と結果	5	1. 進捗ミーティング	7
③ 期待される将来的な効果	5	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	8
§4. 成果発表等	6		
(1) 原著論文発表	6		

§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
菅野グループ	菅野 純夫	東京大学・教授	DBKEROとツールの開発および統括
土原グループ	土原 一哉	国立がん研究センター・分野長	がんゲノム多層オーミクスDBの開発と運用。
徳永グループ	徳永 勝士	東京大学・教授	ヒトゲノム多型・変異データベースの拡充。
井ノ上グループ	井ノ上 逸朗	国立遺伝学研究所	ヒトゲノム多型・変異データベースの拡充。

§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	DBKERO : 疾患ゲノム多層オーミクス機能注釈データベース	DBKERO	http://kero.hgc.jp/

(2) ツール等一覧

No.	名称	別称・略称	URL
1	BEACON SCAN	なし	http://dbtss.hgc.jp/cgi-bin/ucscBeacon/query
2	DBKERO RDF viewer	なし	http://kero.hgc.jp/rdf/
3	DBKERO RDF sparql endpoint	なし	http://kero.hgc.jp/rdfs/services/kero/sparql.htm

§3. 実施内容

(1) 本年度の研究開発計画と達成目標

本データベースは、ヒトゲノム多型・変異に生物学的機能注釈を与えるべく、変異近傍の多層オーミクスデータの統合を目指したものである。特に、培養細胞やマウスなどの動物モデル系から得られたデータに特色を求める。これにより臨床検体で乏しいエピゲノム情報を充実、同時に生物学的機能解析の場としてのモデル系のオーミクス情報の整備を行うものである。

初年度に掲げた達成目標は：

- IHEC-CREST において、現在までに日本チームが集積、JGA からその配列情報が公開されているエピゲノム情報について、そのシグナル強度情報を全件収載、即時、公開する。その実務の大半を初年度に完了する。
- HGVDDB については、現在までに徳永グループから公開されているデータの全データを本データベースに移管する。これには遺伝研担当分である HLA 領域データ、現在格納されている希少疾患変異データセットを含む。初年度は HLA 領域データを中心にその 2/3 の移設を行う。これを検討材料に DBKERO との接続部のパイプライン、ブラウザ等についての関連プログラム群の整備を行う。

という2点である。これらについては当初の目標を完遂することができた。

(2) 進捗状況

上記の対象となる全てのデータセットをまとめる形で、データベースを更新、一般公開を行った。データセットの詳細は申請書に記載したものである。またこれらのデータセットの対照となる公共参照データベースについても最新のものに更新した。日本人臨床検体データコンテンツに加えて、主として培養細胞株から取得された、シングルセル解析、ロングリード解析、薬剤摂動データからなる新規技術応用データセットについても公開を行った。新規公開データセットの概要をまとめた論文を作製、発表した (Suzuki et al NAR DB issue 2018)。また関連学会において、データベースを周知、データ活用例の紹介を行った(下記)。

最大の懸念は、公開の結果として利用者数の拡大が十分に期待した成果を満たすものでなかった点である。そこで下記のような追加対応を行ったが、その成果が見える形になるまでに今少しの時間を要すると思われる。今年度も年次計画に基づいたデータの収載、公開を進める一方で、広報についても積極的に対応策について検討を重ねたいと考えている。

(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

当研究グループでは、製薬企業(協和発酵キリン、富士フイルム)との間に個別の共同研究として疾患ゲノム関連データが蓄積しつつある。これらのデータについて、本データベース格納データと統合した。その将来的な共同研究への発展に向けての可能性を模索したものである。共同研究データについては、それぞれに個別のオーミクス階層でヒト臨床検体データの集積が開始されているが、これを、本データベースのコンテンツを内部統合し、両者を融合させた多層オーミクスデータの形で統合解析を行うことができた。

③ 期待される将来的な効果

当研究グループでは、東京大学における教育プログラムの一環として、他の民間企業(製薬企業、バイオテック企業、バイオインフォ企業、合計 11 社)とのコンソーシアムを形成し、オンザジョブトレーニングの一環としてデータ産生を行っている。これらを個別の共同研究として社内のデータと連結すべく、昨年度構築したシステムをさらに拡張して利用する可能性について現在、協議を行っている。これらが実現すれば民間にもより広い利用者、共同研究者を拡大することができると考えている。

(追加支援 2)

① 実施タイプ

タイプ B: 共同研究に向けた活動強化

② 実施内容と結果

- ・日本がん学会(9月28～30日:横浜)
- ・日本人類遺伝学会(11月15～18日:神戸)
- ・Human Genome Meeting, Yokohama(3月13～15日:横浜)

の各学会において本データベースに関する一連の発表を行った。連携研究者である鈴木はがん学会において多くの研究者にゲノム科学の基礎を講義する「モーニングレクチャー」を、人類遺伝学会においてはゲノム新規技術を紹介するシンポジウムを、Human Genome Meeting ではシンポジウム口頭発表を担当した。ヒトゲノム変異/多型の生物学的意義の解明における多層オーミクスデータの統合解析の重要性を概説し、本データベースの活用例について講演を行った。

③ 期待される将来的な効果

今回の追加提案においては、臨床研究に直接携わる医学背景の研究者との間に共同研究を開始する可能性を模索することができたと考えている。発表後にも会場で実務担当者も交えて個別の議論を行った。これらが契機になっていくつかの臨床研究に携わるグループの間に共同研究を開始することができた。共同研究から創出されたデータは NBDC ヒトデータベースに加えて、本データベースにも収載される。またデータ解析開始にあたり、本データベースに収載されている先行研究データも参照する予定である。これらを通じて、新たな利用者を拡大できる端緒を開くことができたと考えている。

§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)	1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. Suzuki A, Kawano S, Mitsuyama T, Suyama M, Kanai Y, Shirahige K, Sasaki H, Tokunaga K, Tsuchihara K, Sugano S, Nakai K, Suzuki Y, "DBTSS/DBKERO for integrated analysis of transcriptional regulation.", *Nucleic Acids Res.*, 4;46(D1):D229-D238, 2018 (DOI:10.1093/nar/gkx1001).

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. 鹿島幸恵、鈴木絢子、関真秀、鈴木穰、「シングルセル解析とがんの不均一性」、*実験医学* Vol.36 No. 2(増刊)がん不均一性を理解し、治療抵抗性に挑む、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	1件
	国際	3件
口頭発表	国内	2件
	国際	1件
ポスター発表	国内	0件
	国際	1件

② 招待講演

〈国内〉

1. 鈴木穰、「シングルセル解析」、日本癌学会、パシフィコ横浜(神奈川)、2017年9月28日-30日

〈国際〉

1. Yutaka Suzuki, "Multi-omics analysis of cancer cells", 第12回国際ゲノム会議、学術総合センター一橋講堂(東京)、2017年6月27日-29日
2. Yutaka Suzuki, "Single cell analytical platform", Human Cell Atlas - Asia Meeting、沖縄科学技術大学院大学(沖縄)、2017年11月30日・12月1日
3. Yutaka Suzuki, "Multi-omics analysis of cancer cells", Human Genome Meeting 2018、パシフィコ横浜(神奈川)、2018年3月12日-15日

③ 口頭講演

〈国内〉

1. 菅野純夫、「疾患ヒトゲノム変異の生物学的機能注釈を目指した多階層オーミクスデータの統合」、トーゴーの日シンポジウム 2017、東京大学弥生講堂一条ホールアネックス(東京)、2017年10月4日・5日
2. 鈴木穰、「生命科学のデータベース活用法(フォーラム)」、日本分子生物学会、神戸ポートアイランド(兵庫)、2017年12月6日-9日

〈国際〉

1. Yutaka Suzuki, "Multi-omics analysis of cancer cells", The 1st International Symposium for Trans-Omics、東京大学小柴ホール(東京)、2017年11月21日・22日

④ ポスター発表

〈国内〉

該当なし

〈国際〉

1. Ayako Suzuki, Sarun Sereewattanawoot, Yutaka Suzuki, Katsuya Tsuchihara, "Characterization of aberrant transcriptional regulations in lung cancers", Advances in Genome Biology and Technology 2018、Hilton Orlando Bonnet Creek, Orland, Florida, USA、2018年2月12日-15日

(4) 知的財産権の出願

該当無し

(5) 受賞・報道等

該当無し

§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
2017年 4月24日	キックオフミーティング (非公開)	東京大学医学部	15人	本研究開発費で行う研究の役割 分担の調整
2017年 4月28日	チーム内ミーティング(非 公開)	東京大学フュー チャーセンター	5人	同上
2017年 5月15日	チーム内ミーティング(非 公開)	東京大学医学部	3人	進捗状況確認のためのミーティ ング
2017年 6月19日	チーム内ミーティング(非 公開)	東京大学医学部	3人	同上
2017年	チーム内ミーティング(非 公開)	東京大学柏キャ	3人	同上

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
7月14日	公開)	ンパス		
2017年 7月18日	沖真弥チーム、NBDCとのミーティング(非公開)	JST 東京本部	10人	追加実施策に関する打ち合わせ
2017年 7月19日	チーム内ミーティング(非公開)	東京大学医学部	3人	進捗状況確認のためのミーティング
2018年 3月28日	チーム内ミーティング(非公開)	東京大学医学部	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

年月日	名称	場所	参加人数	目的・概要
2017年 12月6日- 9日	生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)特別企画「使ってみようバイオデータベースーつながるデータ、広がる世界(BioDB)」	神戸ポートアイランド	30人	目的:データベースの一般への利用と普及の促進 概要:DBの紹介

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 (本紙論文リストに記載があれば、その番号でも可)
1	ヒト疾患多層オミクスデータベース	DBKERO	本データベースはヒトゲノム多型・変異に生物学的機能注釈を与えるべく、ゲノム変異位置、近傍のエピゲノム(ヒストン修飾、DNAメチル化パターン)、トランスクリプトーム情報(発現量、スプライスパターン)をヒトゲノム情報に統合したものである。特に、培養細胞系あるいは生物種を超えてマウスをはじめとする動物モデル系から得られたオミクスデータに焦点を当てている。	http://kero.hgc.jp/	2015年7月9日	維持・発展	データベース等	論文リスト1