

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

令和元年 8月 28日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 ウイルス・再生医科学研究所

職名・学年 共同研究員

氏 名 田中 梓

助成の種類	令和元年度 ・ 在外研究助成		
研究課題名	成人T細胞白血病細胞のゲノム高次構造の解析		
受入機関	英国、ロンドン、Imperial College London		
渡航期間	令和元年 7月 15日 ～ 令和元年 8月 1日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()		
会計報告	交付を受けた助成金額	306,000円	
	使用した助成金額	306,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	渡航費:	171,710円
		現地滞在費・現地交通費の一部:	134,290円
当財団の助成について	この度は本研究課題に対しての助成をいただき誠にありがとうございました。貴財団の助成と事務局の方々のサポートによって、ロンドンImperial College Londonにて予定通り研究をすすめることができました。また、受け入れ研究者であるCharles Bangham教授のご厚意により、ケンブリッジのSanger Institute, European Bioinformatics Instituteの研究者たちとのディスカッションの機会もいただくなど大変有意義な時間を過ごすことができました。このように短期の在外研究であれど非常に密度の濃い時間を過ごすことができるのですが、これまでは高い費用がかかるため、“研究費は実験のために温存しておきたい”という気持ちからなかなか実行にうつすことができませんでした。同じような気持ちの研究者も多いと思いますので、今後もこのような助成事業を継続していただけますよう、願わずにはられません。		

令和元年8月28日 ウイルス・再生医科学研究所 田中 梓

1. 背景および目的

成人 T 細胞白血病 (ATL:Adult T-cell Leukemia) は、成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 感染により発症する難治性の T 細胞悪性腫瘍である。先行研究により腫瘍細胞では正常人と比較し遺伝子発現が大きく異なることが明らかとなった。そこでこれまで私は、この遺伝子発現の異常がどのようなメカニズムにより引き起こされているのかを明らかにするため、遺伝子発現制御の重要な役割を担うと考えられるクロマチン構造に着目し研究を進めてきた。クロマチンはオープンな領域とクローズな領域に分かれており、オープンな領域では遺伝子発現を制御する様々な因子が結合し転写が頻繁な領域である。一方クローズな領域はクロマチンが凝集し、転写に必要な因子が接近できず転写が抑制されている領域である。そのため、クロマチンの中でも特にオープンなクロマチン領域を網羅的に解析することで、細胞がどのような因子に制御されているのかを知ることが可能となる。

オープンクロマチン領域データを全ゲノムから収集するためには、いわゆる次世代シーケンサーを用いて膨大なデータ量の結果を解析する技術が必要とされる。すでに ATAC-seq (Assay for Transposase Accessible Chromatin using sequencing) 法と呼ばれる手

法を用いて、ATL30 症例、健常人 10 例のクロマチン構造データを取得し、解析を行なってきた。その結果、ATL 細胞では確かに健常人とは違うクロマチンの構造を取ることがわかってきたが、そこから得られる情報は DNA のどの領域がオープンなのかクロームなのかという二次元的な構造情報であった。そこで、この二次元的な構造変化が DNA の三次元構造にどのように影響を及ぼしているのかを解析する技術修得を目指し在外研究助成を受け渡英した。

2. 研究成果

7月15日から8月1日までの間、英国ロンドンにある Imperial College London の Charles Bangham 研究室において成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞の DNA の三次元構造の解析手法の修得および、専門家とのディスカッションを行うことができた。また受け入れ教授のご厚意により、様々な専門家との交流の機会をいただくことができた。特にケンブリッジにある European Bioinformatics Institute (EBI) の Paul Flicek 教授からはシーケンスデータの解析手法について、論文にするためにはどのような箇所が不足しているかというアドバイスをいただき、Sanger Institute の Manuel Tardaglia 博士からは血球分化の専門家として、ATL 細胞とそのほかの健常人由来の血球データの比較解析結果に関してご意見をいただいた。現在、私は ATAC-seq のデータ解析のための新しい手法を開発しているが、Paul Flicek 教授はシーケンスデータ解析の専門家であり、この新しい手法に関して私では気づかなかった面白い点、および弱点の両方をご指摘いただいた。

DNA の三次元構造解析に関しては、実験自体を始めから行うためには 1 ヶ月以上の時間がかかることから、現在 Bangham 研究室が保有しているデータを練習として解析させていただいた。具体的にコードを見せていただくことで、解析の流れがわかり、今後データベースの様々なデータを解析するための第一歩を踏み出すことができた。

ロンドンの研究室は、非常にディスカッションに重きを置く研究室であり、ほぼ全てのメンバーと、彼らのプロジェクトについて、また私のプロジェクトについて意見交換を行うこ

とができた。自分のプロジェクトをわかりやすく説明するためには自分の現在保有する全データを俯瞰的に把握し、理解している必要があり、論文作成のためにも有意義な時間となった。現在解析中の ATL 細胞は、CD4 陽性のメモリーT 細胞に由来すると考えられている。しかしながら、これまでの ATL 症例のクロマチン構造解析の結果から、一部の ATL 細胞はクロマチン構造が非常に単球に類似しているという結果が得られている。この点に関して Bangham 研究室のメンバーとディスカッションを重ね、Anat Melamed 博士から、“その症例が T 細胞由来なのか単球由来なのかを知るために T 細胞受容体の解析をしてはどうか”という具体的なアドバイスをいただき、帰国後すみやかにその解析を進めている。

今後の中期・長期の在外研究を見越してファーストステップとしての短期在外研究であった。始めの数日は英語でのディスカッション、慣れない土地での生活に不安とストレスだらけであったが、親切な受け入れ教授とラボのメンバーのサポートにより最終的には自身で想像していたより実りの多い 17 日間になったと実感している。現地で教授が紹介して下さった様々な研究者との繋がり、今後目指す中期・長期に渡る在外研究において、大きな力となるであろうと思っております。

最後になりましたが、今回助成くださいました京都大学教育研究振興財団および事務局の皆様にご心より御礼申し上げます。