

23. 共同研究管理室

室長：黒木 陽子

【ミッション・目標】

共同研究管理室では、センター内における円滑な共同研究の推進支援と、研究に必要な施設や機器等の基盤整備に関わる業務を推進している。

研究所の各階に位置する共同利用機器室には、超純水製造装置、製氷機、オートクレーブ、乾熱滅菌器等の実験設備が配備されている。また、各種顕微鏡、細胞分取装置、キャピラリー型シークエンサー、次世代シークエンサー、定量 PCR 装置、シングルセル解析装置などの大型で精密な共同利用機器が設置されている。これらの実験機器に加えて、共用で利用可能な安全キャビネットや CO₂ インキュベーター等の細胞培養関連機器、核酸のフラグメント解析装置、恒温培養器、超低温フリーザー等の汎用性の高い共同利用機器の維持管理、並びに、研究所の施設に関わるインフラ整備が主要業務である。

また、テクニカルセミナーの開催を通じて、最新の研究技術と新規解析機器に関する情報共有を行なっている。さらに、ユーザーの希望に応じて、共同利用機器の取扱説明会の開催やテクニカルサポートに関する情報提供など、共同研究管理室が管理する共同利用機器の有効利用と効率的な運用を推進している。

研究所の共同利用機器室及び臨床共同研究区域では、各研究部室、再生医療センター、臨床研究センターに所属する研究者の他、病院部門各科の臨床研究実施者が、共同利用機器を用いて研究を行なっている。上記の各センター・部室に属する研究者と緊密に連携しながら、滞りなく基礎研究、臨床研究が推進されるように努めている。今後、センター内の研究者とのさらなる連携体制の確立を目指して、同研究区域がより有効かつ効果的に利用されるよう支援する。

また、上記の研究支援業務に加えて、小児や周産期に関する疾患ゲノム解析を行っている。具体的には、先天性稀少難病に対する適切かつ質の担保された遺伝医療の実装を目標に掲げ、研究所内の各部室と共同研究を行っている。また、今後は、性差の多様性や女性の健康に資する研究の推進もミッションの一つとして研究を進める

【研究プロジェクト】

1. 先天性稀少難病の遺伝学的背景探索のための基礎的研究

近年のゲノム解析手法の進展およびヒトゲノムデータの共有化に伴い、先天性稀少難病患者に対する遺伝学的背景の探索が急速に進められ、多くの疾患の発症原因が明らかになっている。しかしながら、依然として原因不明の疾患に悩まされている患者は少なくない。当研究室では、原因不明の先天性稀少難病の原因究明を目指したゲノム・エピゲノム解析を実施し、未診断疾患の原因究明を目指した研究を行なっている。既存のゲノム・エピゲノム解析手法に加えて新たな解析手法を導入し、先天性疾患を対象とした遺伝学的解析を進めることにより、疾患発症機序の解明、診断法ならびに検査法の開発に向けた研究を進めている。

2. 先天性疾患のクリニカルシーケンスの社会実装

クリニカルシーケンスとは、次世代シークエンサーを用いて患者の持つゲノム情報や疾患関連遺伝子を網羅的に解析し、検出されたゲノム配列の変化（バリエーション）の結果に臨床的な意味づけを行うことによって、診断や治療法選択の一助とする解析法である。先天性疾患患者の診療において、ゲノム情報は診断や適切な治療法選択のみならず遺伝カウンセリングの観点でも有用であるため、先天性疾患を対象としたクリニカルシーケンスの普及が望まれる。当研究室では、センター内に設置された衛生検査センターや、かずさ DNA 研究所かずさ遺伝子検査室と密に連携し、国内における先天性疾患のクリニカルシーケンスや遺伝学的検査の普及を目指した取り組みを進めている。また、遺伝学的検査手法の高精度化や新規検査法の開発など、未診断疾患の診断率向上に向けた研究を行なっている。

本研究の推進は、先天性疾患における確定診断、より良い治療法の選択、病態の予後予測を可能とし、治療成績の向上、医療費削減、医療の均てん化に貢献するものである。また、本研究の成果は、原因不明の疾患の発症機序の解明にも繋がる。

3. 管理業務

当センターにおいて各研究者の研究活動が円滑に進むよう、共同利用設備・機器の管理運営を実施している。

・共同利用機器購入および共同利用機器保守契約の申請（要望機器の募集、使用頻度の調査、購入機器選定、共同研究管理委員会での審議および部長会議での審議、報告、そし

て、要望書、見積書、仕様書、機器性能比較表および選定理由書・稼働状況資料・修理状況資料等の作成、各種会議資料の作成、等)

・共同利用機器修理・部材の緊急発注・納品業務・伝票処理（メーカー問い合わせ、メーカー概算見積り、業者間見積りに基づく申請業務の仕分け、発注要求書類作成、納品・修理作業の立ち会い、等）

・研究者からの日々の問い合わせに対する対応（機器使用方法、機器故障時の修理・応急処置、等）

4. 研究支援

研究者向けに、最新技術、最新機器（共同利用機器として有用な機器、解析技術、ソフトウェア、等）を紹介するテクニカルセミナー、テクニカルサポートセミナーを定期的に開催している。

・新規購入または既存の共同利用機器について、機器設置に関する業務並びに機器アップグレードなどのテクニカルサポート。

・機器やソフトウェアの取扱説明会の開催。

・新たな実験手法や解析技術に関する情報収集、その情報の所内研究者への提供。

【研究体制】

室長：黒木陽子（R4年1月～、ゲノム医療研究部成育疾患ゲノム研究室長、バイオバンク共同研究調整室長、衛生検査センター先天性疾患遺伝学的検査部門、リサーチアドミニストレーション室、ダイバーシティ研究室、併任）

上級研究員：松原圭子（～R5年6月）

研究補助員：植田亜季（R4年7月～）

研究補助員：鈴木彩（R6年4月～R6年11月）

事務補助員：島本愛子（R4年8月～）

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター研究所：深見真紀部長、要匡部長、中林一彦室長、宮戸健二室長、鏡雅代室長、岡村浩司室長、ほか
2. 浜松医科大学：緒方勤特命研究教授
3. 国立遺伝学研究所比較ゲノム研究室：豊田敦特任教授
4. 東京大学新領域創成科：鈴木穰教授
5. かずさDNA研究所：小原收副所長
6. 別府大学食物栄養科学部：宮戸真美教授
7. 北海道大学大学院理学研究院：黒岩麻里教授

【研究の概要】

〔先天性稀少難病の遺伝学的背景探索のための基礎的研究〕

国立成育医療研究センター、深見真紀部長との共同研究として、下記の研究成果を発表した。

1. 染色体構造変化を有する性分化異常症の症例に対して、オプティカルゲノムマッピング解析(OGM)、アレイ CGH および全ゲノム配列解析を実施し、これら3つの手法を比較し、染色体切断点の同定において OGM が有用であることを示した (Ogiwara, Kuroki, et al. Cytogenet Genome Res. 2023)
2. 短腕擬常染色体領域に切断点を有する二動原体 Y 染色体の切断点の構造を決定し、性染色体に限局性複雑ゲノム再編成を招く、未知のゲノム構造変化機構が存在する可能性を示した (Ogiwara, Kuroki, et al. Cytogenet Genome Res. 2024)。
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者を対象とした包括的なエピゲノム解析を実施し、多くの生理的メチル化変化部位と1つの疾患関連メチル化異常部位を見出した (Suzuki, Kuroki, Matsubara, et al. Heliyon. 2024)

〔先天性疾患のクリニカルシークエンスの社会実装〕

かずさDNA研究所、小原收副所長との共同研究として、下記の研究成果を発表した。

1. かずさDNA研究所との共同研究で、機械学習の手法を用い、クリニカルシークエンシングにおける潜在的なシークエンシングエラーに対処するためのスコアを開発した (Hijikata, Matsubara, Kuroki, et al. Nucleic Acids Res. 2024)。

[性染色体のゲノム多様性、性決定機構解明に向けた基礎的研究]

北海道大学、黒岩麻里教授との共同研究として、下記の研究成果を発表した。

1. 哺乳類において特異な性決定機構を持つ齧歯類の比較ゲノム解析から、転写因子 Sox9 の発現を促進する新規エンハンサーの存在を発見した (Hirata, Kuroki, et al. Cytogenet Genome Res. 2024)。

【令和5年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著、英文総説、著書

1. Ogiwara Y, Hattori A, Ikegawa K, Hasegawa Y, Kuroki Y, Miyado M, Fukami M. Optical genome mapping for a patient with a congenital disorder and chromosomal translocation. Cytogenet Genome Res. 2023; 162(11-12):617-624
2. Suzuki E, Miyado M, Kuroki Y, Fukami M. Genetic variants of G-protein coupled receptors associated with pubertal disorders. Reprod Med Biol 2023; 22(1):e12515
3. Kuroki Y, Fukami M. Y Chromosome Genomic Variations and Biological Significance in Human Diseases and Health. Cytogenet Genome Res. 2023; 163(1-2):5-13

(2) 和文総説・著書

1. 荻島創一, 黒木陽子 (特集コーディネーター)「特集 ゲノム医療におけるバイオバンクの役割とその利活用」 遺伝子医学 47号 2024年1月
2. 荻島創一, 黒木陽子: わが国のバイオバンクの現状とバイオバンク・ネットワークによる利活用システムの構築 遺伝子医学 47号 2024; 14(1):12-20

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当なし

(2) 国際学会一般演題発表

1. Ogiwara Y, Hattori A, Miyado M, Kobori Y, Kuroki Y, Fukami M. Characterization of a dicentric Y chromosome due to complex rearrangements in pseudoautosomal region 1. Human Genetics Asia 2023/68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics Tokyo 2023.10.11 (ポスター)
2. Kuroki Y, Matsubara K, Ueda A, Kiyokawa N, Fukami M. Report on genetic testing activities at the section of genetic testing for congenital disorders in CLC at NCCHD. Human Genetics Asia 2023/68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics Tokyo 2023.10.14 (ポスター)

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 松原圭子, 黒木陽子, 鏡雅代, 深見真紀: インプリンティング異常症解析の実際. シンポジウム 第56回日本小児内分泌学会学術集会 大宮 2023.10.21

(4) 国内学会一般演題

5題(省略)

【研究費】

公的研究費

〔文部科学省科学研究費〕

1. 松原圭子 科学研究費助成事業(科学研究費補助金)基盤研究(B)
研究課題名「ヒドロキシメチル化プロファイリングによるインプリンティング異常症治療戦略の創出 研究代表者: 山澤一樹(東京医療センター)(2022年度~2024年度)
400千円(2023年度)(分担)

〔厚生労働省科学研究費〕

1. 松原圭子 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
研究課題名「Schaaf-Yang症候群の診療および遺伝学的診断ガイドラインの作成とレジストーリー作成と自然歴に関する研究」(2022年度~2023年度) 研究代表者: 齋藤伸治(名古屋市立大学)

200 千円（2023 年度）（分担）

〔成育医療研究開発費〕

1. 2023B-4 黒木陽子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム解析の高精度化ならびに高速効率化を目指したシステム開発」（2023 年度～2025 年度）
4,200 千円 研究班全体（2023 年度）（主任）
2. 2023B-3 松原圭子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム診断のためのターゲットロングリードシーケンス法の開発および検証」（2023 年度～2025 年度）
2,250 千円 研究班全体（2023 年度）（主任）

【その他】

〔教育活動〕

黒木陽子

1. 城西大学 薬学部 非常勤講師
2. 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 非常勤講師
3. 神戸大学 大学院医学研究科 非常勤講師

松原圭子

1. 早稲田大学 先進理工学部 外部講師

〔社会貢献〕

黒木陽子

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 課題評価委員
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 科学技術調査員
3. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 委員
4. 第 14 回国際ゲノム会議 プログラム委員
5. 実験動物中央研究所 ヒト ES 細胞使用倫理審査委員会 委員

〔研究所運営への貢献〕

黒木陽子

1. 研究所共同研究管理委員会 委員
2. 研究所放射線安全管理委員会 委員
3. 研究所麻薬・毒劇物管理 委員
4. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー

松原圭子

1. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー

〔倫理委員会承認研究課題〕

1. 先天性疾患臨床診断のための遺伝学的検査提供体制の整備
2. 先天性副腎機能低下症における原因遺伝子の検索と iPS 細胞の樹立と保存

【令和 6 年研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文原著、英文総説、著書
1. Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short read next-generation DNA sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52(1):114-124
2. Hirata Y, Mizushima S, Mitsukawa S, Kon M, Kuroki Y, Jogahara T, Shinohara N, Kuroiwa A. Identification of a new enhancer that promotes Sox9 expression by a comparative analysis of mouse and Sry-deficient Amami spiny rat. *Cytogenet Genome Res.* 2024; 163(5-6):307-316
3. Kuroki Y, Hattori A, Matsubara K, Fukami M. Long-read next-generation sequencing for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2024; 29(3):156-160
4. Ogiwara Y, Kobori Y, Suzuki E, Hattori A, Tanase-Nakao K, Osaka A, Iwahata T, Okada

- H, Kuroki Y, Fukami M. Isodicentric Y Chromosome with Multiple Breakpoints in the Pseudoautosomal Region 1. Cytogenet Genome Res. 2024; 164(3-4):133–138
5. Suzuki E, Nakabayashi K, Aoto S, Ogata T, Kuroki Y, Miyado M, Fukami M, Matsubara K. DNA methylation changes in the genome of patients with hypogonadotropic hypogonadism. Heliyon 2024; 10(18):e37648

(2) 和文総説・著書
該当なし

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
該当なし

(2) 国際学会一般演題発表
該当なし

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 黒木陽子, 澤野堅太郎, 鈴木江莉奈, 荻原康子, 長崎啓祐, 深見真紀. FGFR1 遺伝子へのレトロトランスポゾン挿入変化は先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の発症原因となる. 「レトロエレメント、敵か味方か」 第 47 回日本分子生物学会 (MBSJ2024) 福岡 2024. 11. 29

(4) 国内学会一般演題
4 題(省略)

【研究費】

公的研究費

〔文部省科学研究費〕

1. 黒木陽子 研究課題名「新たな生物学的機能の発見を目指した Y 染色体ゲノムの多様性と疾患感受性に関する研究」(2024 年度～2026 年度)
2,080 千円 研究班全体 (2024 年度) (代表)

〔成育医療研究開発費〕

1. 2023B-4 黒木陽子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム解析の高精度化ならびに高速効率化を目指したシステム開発」(2023 年度～2025 年度)
3,120 千円 研究班全体 (2023 年度) (主任)

〔女性研究者向け研究費助成制度〕

1. 黒木陽子 女性 PI 活躍支援費 研究課題名「難解読ゲノム領域に起因する病的バリエーションの同定及び臨床的意義の解明」(2024 年度)
2,000 千円 (2024 年度) (主任)

【その他】

〔教育活動〕

黒木陽子

1. 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 非常勤講師
2. 大阪大学 理学部 非常勤講師

〔社会貢献〕

黒木陽子

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 課題評価委員
2. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 委員
3. 実験動物中央研究所 ヒト ES 細胞使用倫理審査委員会 委員

〔研究所運営への貢献〕

黒木陽子

1. 研究所共同研究管理委員会 委員

2. 研究所放射線安全管理委員会 委員
3. 研究所麻薬・毒劇物管理 委員
4. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー

[倫理委員会承認研究課題]

1. 先天性疾患臨床診断のための遺伝学的検査提供体制の整備
2. 先天性副腎機能低下症における原因遺伝子の検索と iPS 細胞の樹立と保存