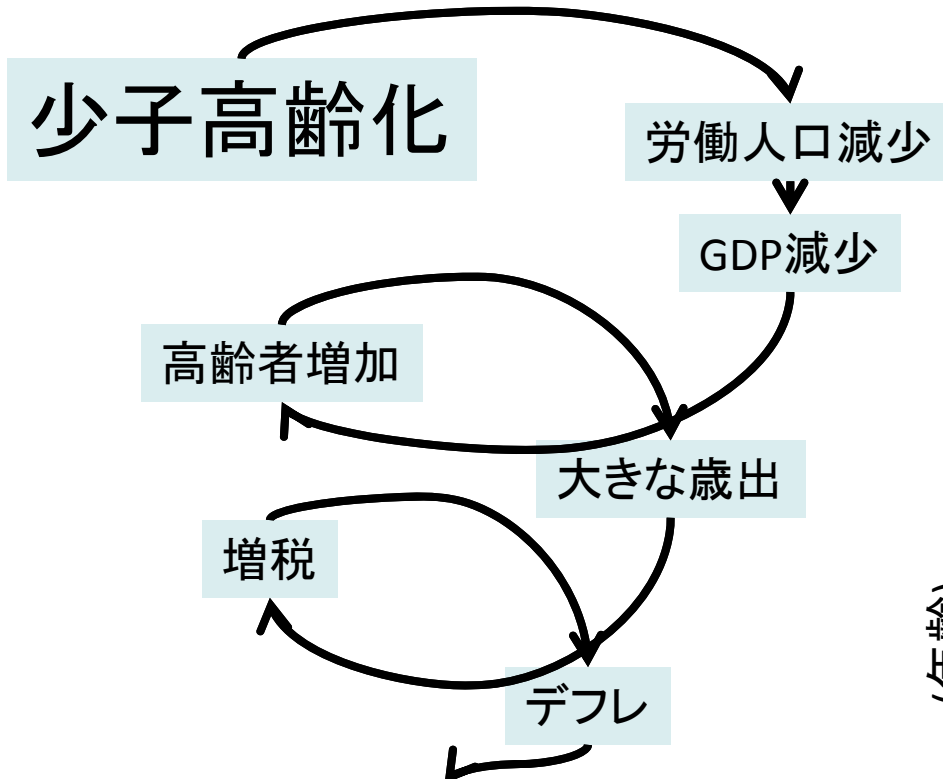


トランスクリプトーム解析からでてきた 新しい遺伝子発現制御の世界

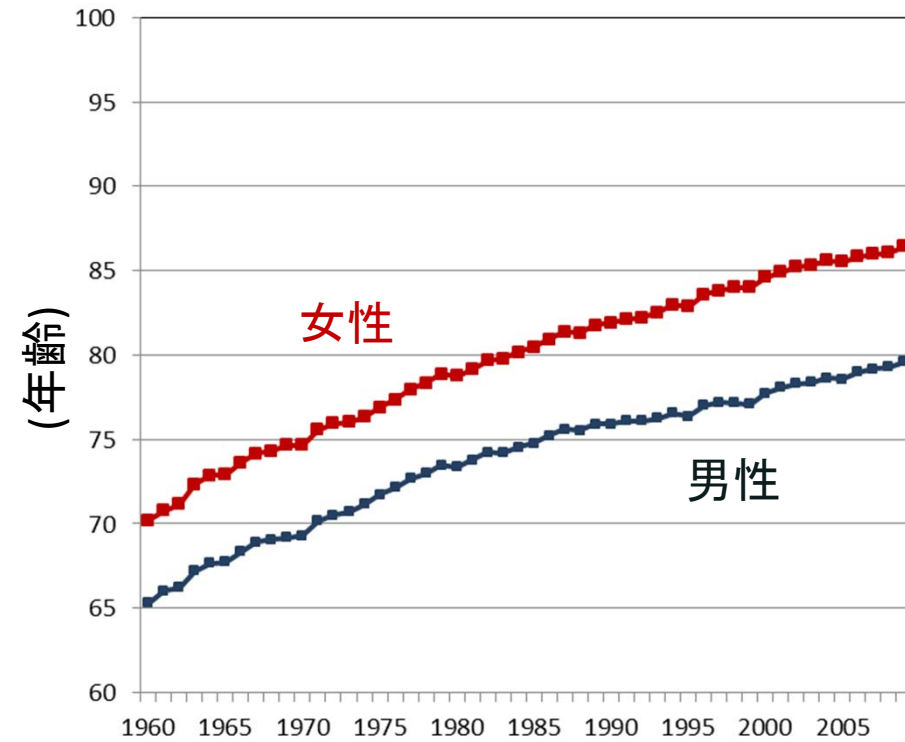
理化学研究所 オミックス基盤研究領域
領域長
林崎 良英

- I. 日本国が抱える大問題と6P医療
- II. 2種類のバイオマーカー
- III. 新しいセントラルドグマ
- IV. CAGE 法によるプロモーター活性測定と次世代シーケンサー
- V. Basin Networkによる実測研究
- VI. バイオマーカーの大鉱脈
- VII. 細胞転換に必須のネットワークマップ

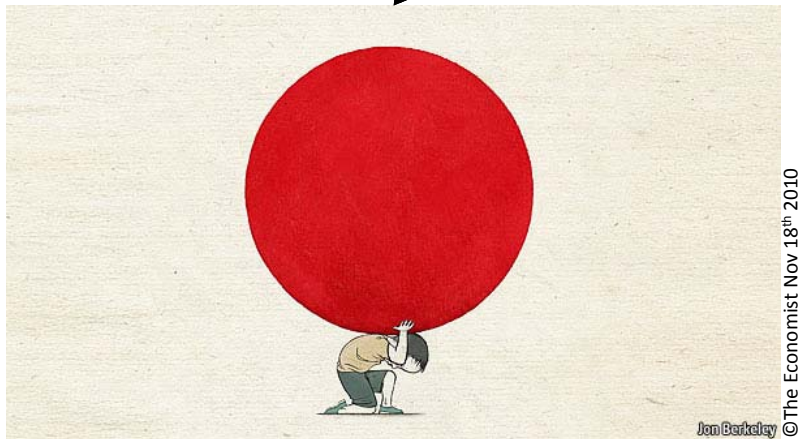
I. 日本国が抱える大問題と6P医療



平均余命
2020年 女性=90.5歳に達すると
予測されている



【出典】厚生労働省 平均余命の年次推移

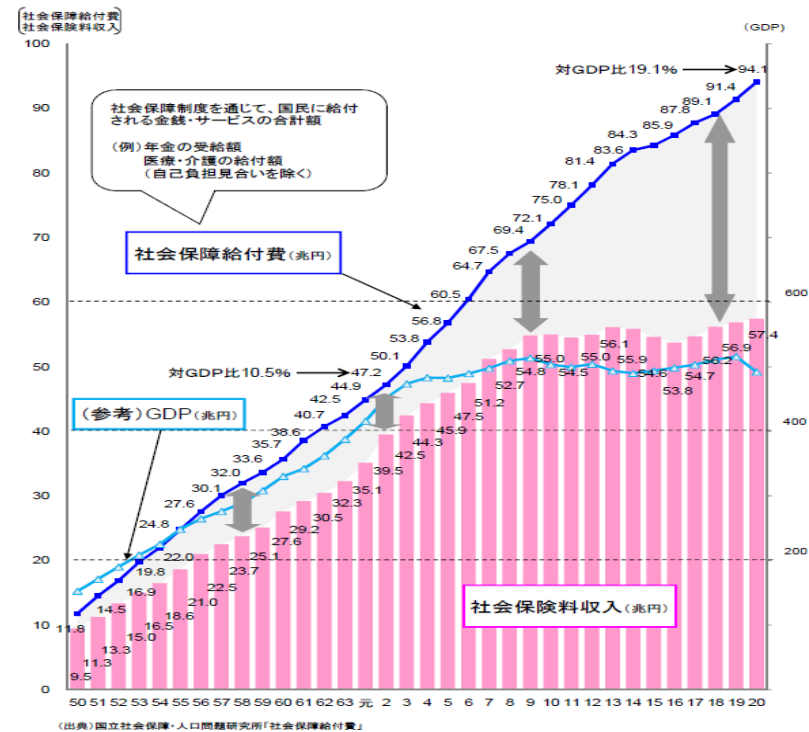


高齢化人口が急増しているが、健康な状態の高齢者の割合が相対的に減る見込みであり、QOLの向上が求められる。

社会保障費の歳入の伸びは期待できない状況の下、社会保障費歳出が急激に増加する見込みであり、医療費の縮減が求められる(5兆円/年の増加)。

	2009年	2055年
65歳以上人口① (万人)	2,899	3,646
要介護認定者数② (万人)	456	922
認定率②/① (%)	15.7	25.3

※年齢階級別要介護認定率を一定と仮定して機械的に計算したもの。
【出典】三菱UFJリサーチ&コンサルティング社資料より改変



健康・長寿(QOLの向上)への国民の期待

高額医療、介護負担の抑制を進めることは喫緊の課題

科学技術サイドからの解決方法の提案
先制医療の実現

6P医療－医療の新しい側面

ライフサイエンスの急展開は、医療に影響を及ぼしつつある。

Personalized(個別化)

Predictive(予測)

Preventive(予防)

Participative(参加型)

Preemptive(先制)

**Point of Care
(ポイント・オブ・ケア)**

バイオマーカーが必須

- 健康維持から診断、治療、QOLまでバイオマーカーは欠かせない。
- 理研にある、様々な計測システム・機器・技術で貢献できる。

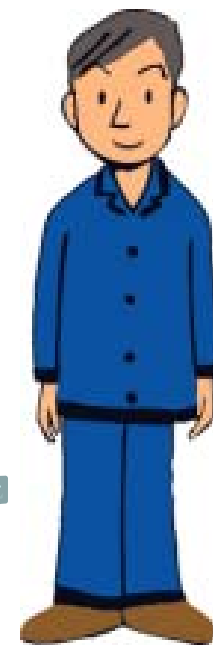
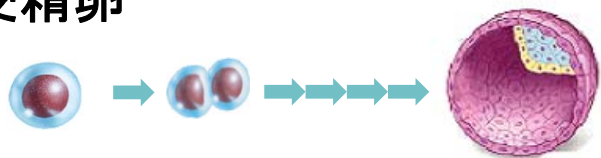
理研の医療への貢献として、
医療イノベーションが提案されている。

Ⅱ. 2種類のバイオマーカー

	医療応用
ゲノムDNA	<p>生殖細胞変異：罹患リスクがわかるので重要！ 決定論的に予測できるのは浸透率100%の遺伝病のみ 一方で、ゲノムは受精卵から変わらない。 リスクが高くても発症しないかも知れない。疾患の進行状況は不明</p> <p>体細胞変異（癌）： 変異箇所の絶対的な予測は不可能 初期変異が発生するまで、癌の発症ではない。</p>
RNA タンパク質 低分子	<p>疾患の進行に応じて、 発現するRNAの種類や量が変わる。</p> <p>RNAは体の疾患の進行度を調べるバイオマーカーになる。 さらに、発症前の体の変化を敏感に検知することも可能。 リスクファクターはわからない。</p>

全ゲノム解析で分かる**個体間のバリエーション** 標準ゲノムシーケンスとゲノムバリエーション

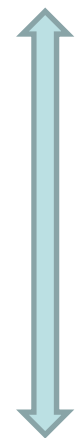
受精卵



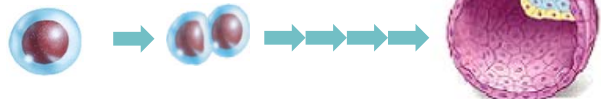
全ゲノムの個体差

良く考えるとヒトゲノム計画で解析された配列だけでは、どんな配列が正常配列かは分からない。

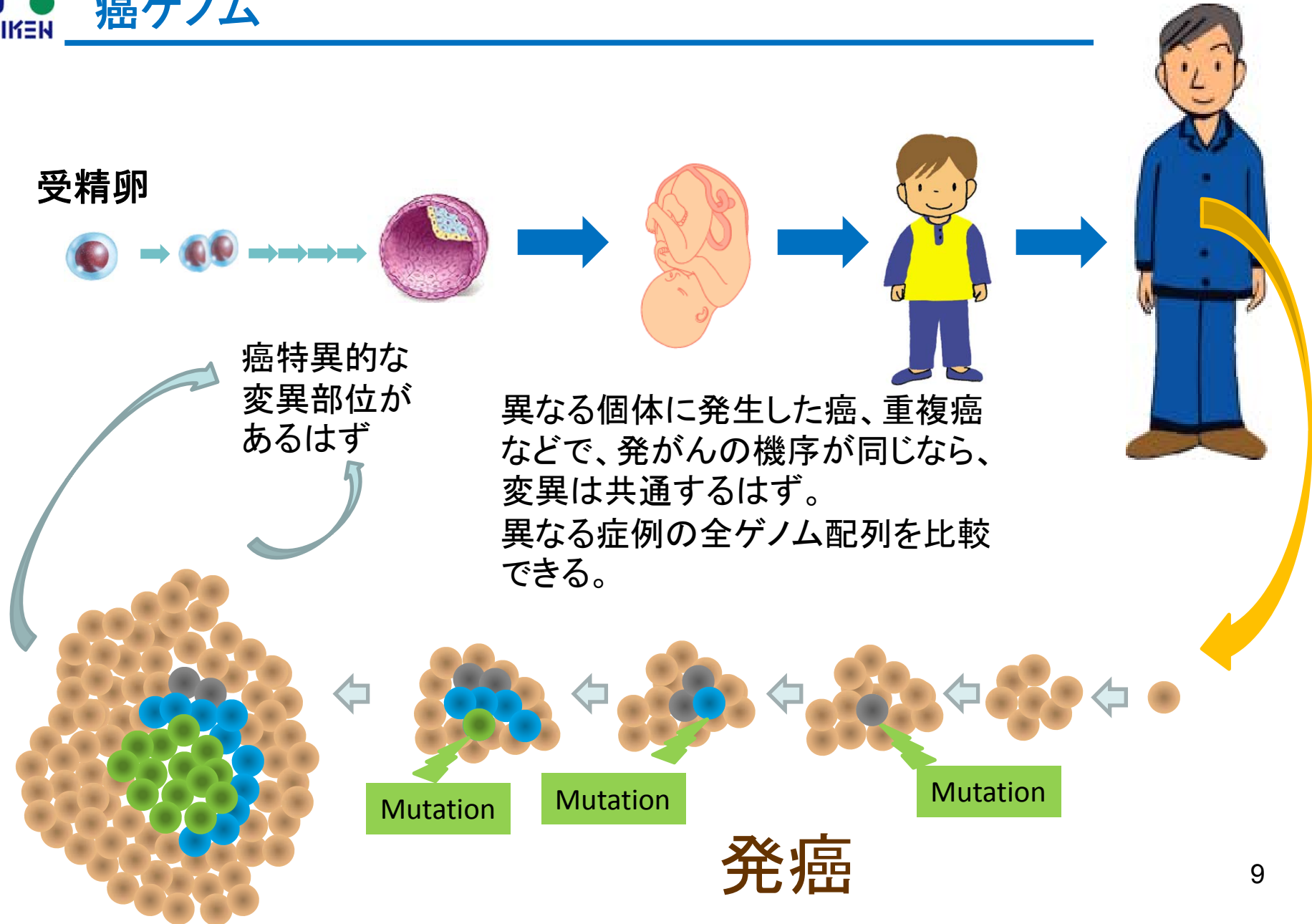
複数の個体の全ゲノム配列決定を実行することにより、人類のゲノムプールに存在するVariationが分かる



受精卵



個体発生過程で起きた個体内体細胞バリエーション 癌ゲノム



ICGC(International Cancer Genome Consortium)

- 最大50種類のがんを選定し、そのゲノム変異の全貌解明とカタログ化を目指し、2008年「国際がんゲノムコンソーシアム(ICGC)」が発足。
2012年7月現在、16カ国、21種のガン種で47プロジェクトが進行中。
- 解読データはICGCのホームページ(英語:<http://www.icgc.org>)で提供

<u>Bladder Cancer</u> United States 	<u>Blood Cancer</u> United States 	<u>Bone Cancer</u> United Kingdom 	<u>Liver Cancer</u> Japan 	<u>Liver Cancer</u> United States 	<u>Lung Cancer</u> United States 
<u>Brain Cancer</u> Canada 	<u>Brain Cancer</u> United States 	<u>Breast Cancer</u> European Union / United Kingdom 	<u>Ovarian Cancer</u> Australia 	<u>Ovarian Cancer</u> United States 	<u>Pancreatic Cancer</u> Australia 
<u>Breast Cancer</u> France 	<u>Breast Cancer</u> Mexico 	<u>Breast Cancer</u> United Kingdom 	<u>Pancreatic Cancer</u> Canada 	<u>Pancreatic Cancer</u> United States 	<u>Pediatric Brain Tumors</u> Germany 
<u>Breast Cancer</u> United States 	<u>Breast cancer</u> South Korea 	<u>Cervical Cancer</u> United States 	<u>Prostate Cancer</u> Canada 	<u>Prostate Cancer</u> Germany 	<u>Prostate Cancer</u> United Kingdom 
<u>Chronic Lymphocytic Leukemia</u> Spain 	<u>Chronic Myeloid Disorders</u> United Kingdom 	<u>Colorectal Cancer</u> United States 	<u>Prostate Cancer</u> United States 	<u>Rare Pancreatic Tumors</u> Italy 	<u>Renal Cancer</u> European Union / France 
Endocrine Tissues Cancer No jurisdiction(s) committed	<u>Endometrial Cancer</u> United States 	<u>Esophageal Cancer</u> United Kingdom 	<u>Renal Cancer</u> United States 	<u>Skin Cancer</u> United States 	Soft Tissue Cancer No jurisdiction(s) committed
Gall Bladder & Biliary System Cancer No jurisdiction(s) committed	<u>Gastric Cancer</u> China 	<u>Gastric Cancer</u> United States 	<u>Thyroid Cancer</u> Saudi Arabia 		
<u>Head and Neck Cancer</u> Mexico 	<u>Head and Neck Cancer</u> United States 	<u>Liver Cancer</u> France 			

	1	2	3	4	5	6
TCF7L2	○					
SLC30A8	○			○		
HHEX	○	○	○	○		
LOC387761	○					
EXT2	○					
FTO		○		○		
CDKAL1		○	○	○	○	

	7	8	9	10
MTNR1B	○			
IRS1		○		
KCNQ1			○	
HMGA2			○	
CENTD2			○	
KLF14			○	
PP1C			○	

	11	12
GRB14	○	
ST6GAL1	○	
VPS26A	○	
HMG20A	○	
AP3S2	○	
HNF4A	○	
GLIS3		○

15,465 Biomarkers
are discovered in genome.

(searched on 2012/11/14, THOMSON REUTERS Integrity)

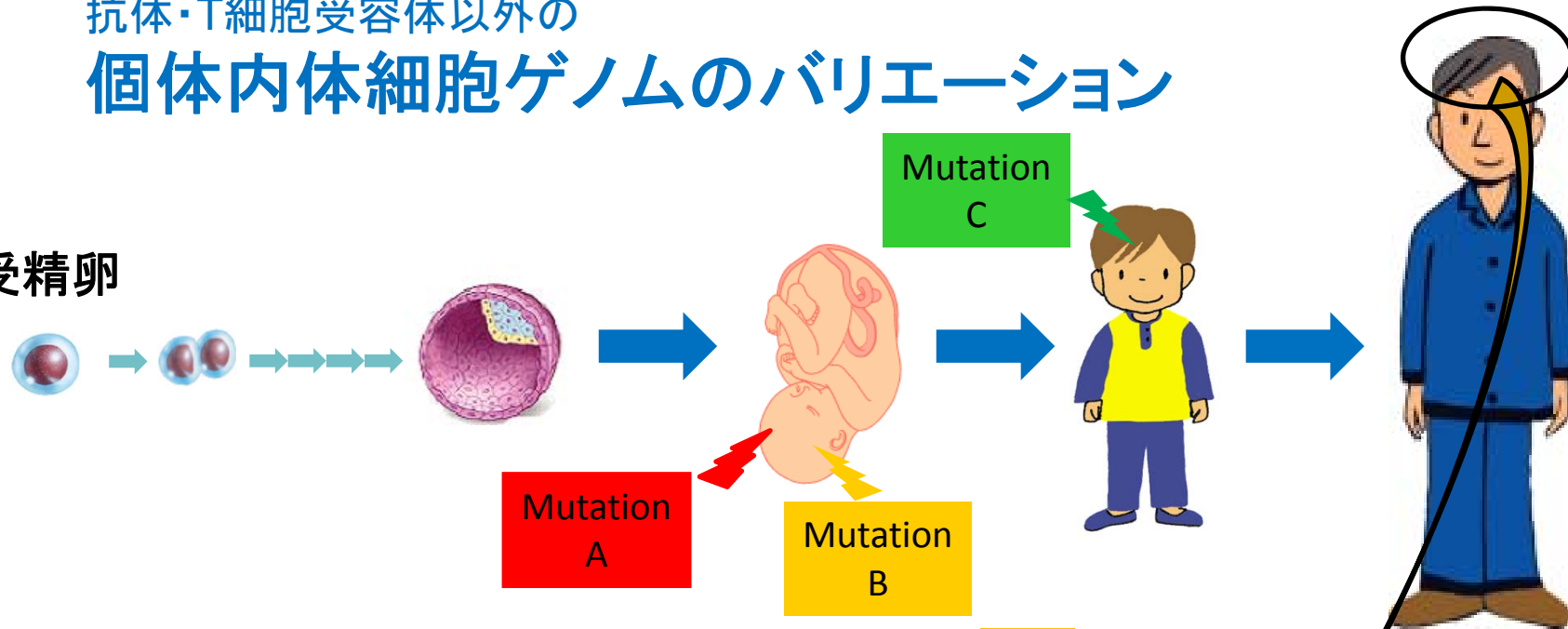
CAMR1D						○
TSPAN8						○
LGR5						○
THADA						○
ADAMTS9						○
NOTCH2						○
DCD						○
SYN2						○
ADAM30						○
VEGFA						○
BCL11A						○

GLIS3						○
SLC2A2						○
PROX1						○
C2CD4B						○
ADCY5						○
PROX1						○
GCK						○
GCKR						○
DGKB-TMEM195						○

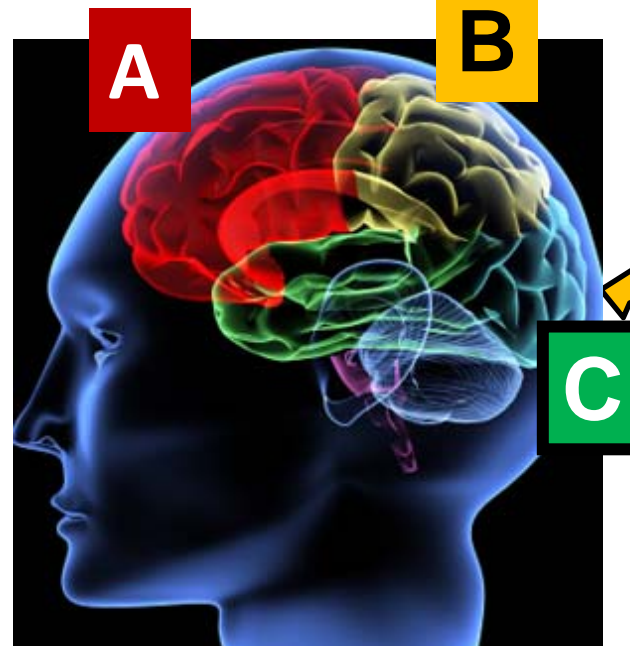
1. *Nature* **445**, 881-885 (2007)
2. *Science* **316**, 1331-1336 (2007)
3. *Science* **316**, 1336-1341 (2007)
4. *Science* **316**, 1341-1345 (2007)
5. *Nature Genetics* **39**, 770-775 (2007)
6. *Nature Genetics* **40**, 638-645 (2008)
7. *Nature Genetics* **41**, 89-94 (2009)
8. *Nature Genetics* **41**, 1110-1115 (2009)
9. *Nature Genetics* **42**, 579-589 (2010)
10. *Nature Genetics* **42**, 105-116 (2010)
11. *Nature Genetics* **43**, 984-989 (2011)
12. *Nature Genetics* **44**, 67-72 (2012)

抗体・T細胞受容体以外の 個体内体細胞ゲノムのバリエーション

受精卵



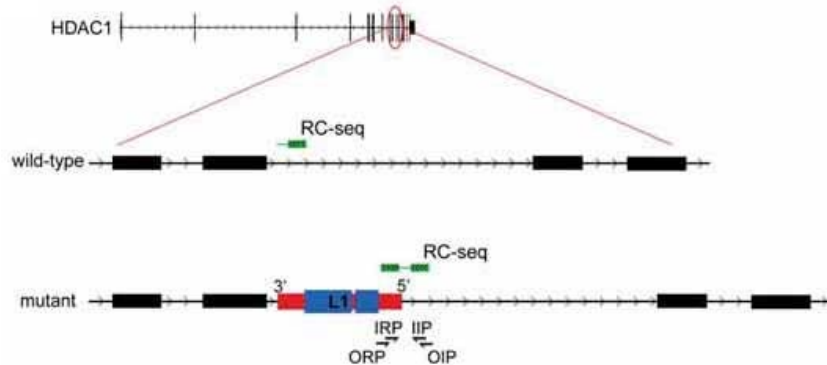
発生途上の神経細胞に突然変異が入ると、そのCell Lineageの下流にある細胞は、そのゲノムDNAにその変異が入ったまま、成体の脳の構成細胞となる。



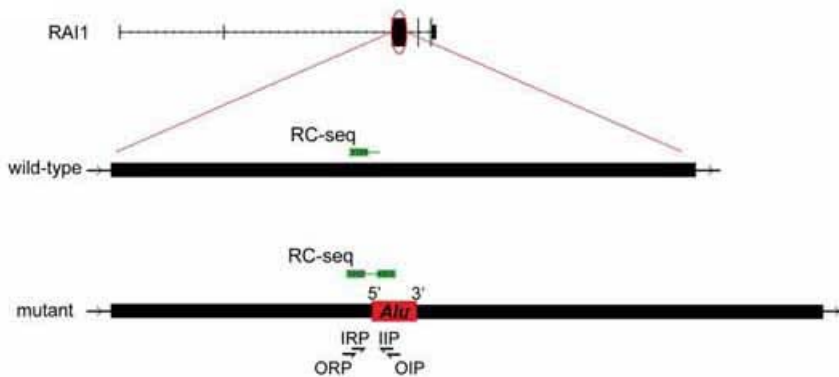
個体発生過程で起きた個体内体細胞バリエーション

正常個体発生過程におけるバリエーション

トランスポゾン1

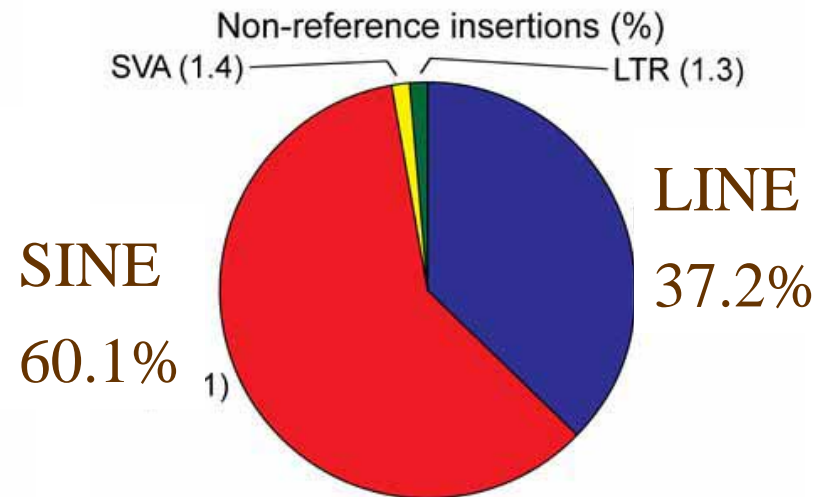


トランスポゾン2



標準ゲノム配列にマッピングした結果、Discordantな配列の部分をRT-PCRで、元のゲノムDNAの該当する領域を増幅し、シーケンスを決定した。

明らかに、トランスポゾン配列がゲノムDNAにInsertionした事象は、細胞毎に異なる。これにより、Cell Lineageが追跡できる。



ヒトの脳神経細胞は、免疫抗体と同様、細胞レベルで様々な種類の神経細胞を作り出しているが、個のバリエーションは、**LINE やSINE ElementのTransposition**によるものではないかと推察されている。¹³

	医療応用
ゲノムDNA	<p>生殖細胞変異：罹患リスクがわかるので重要！ 決定論的に予測できるのは浸透率100%の遺伝病のみ 一方で、ゲノムは受精卵から変わらない。 リスクが高くて発症しないかも知れない。疾患の進行状況は不明</p> <p>体細胞変異（癌）： 変異箇所の絶対的な予測は不可能 初期変異が発生するまで、癌の発症ではない。</p>
RNA タンパク質 低分子	<p>疾患の進行に応じて、 発現するRNAの種類や量が変わる。</p> <p>RNAは体の疾患の進行度を調べるバイオマーカーになる。 さらに、発症前の体の変化を敏感に検知することも可能。 リスクファクターはわからない。</p> <p style="text-align: center;">未来の開拓領域として期待されている</p>

FANTOM - transitional flow

Successfully assigned functional annotations to a set of 60,770 full-length mouse cDNAs.

Key paper:
Okazaki *et al. Nature* **420**, 563 (2002)

The first project worldwide to standardize full-length mammalian cDNAs.



©Nature 2002

Discrive the transcription regulation network.

Key paper:
Suzuki *et al. Nat. Gen.* **41**, 553 (2009)

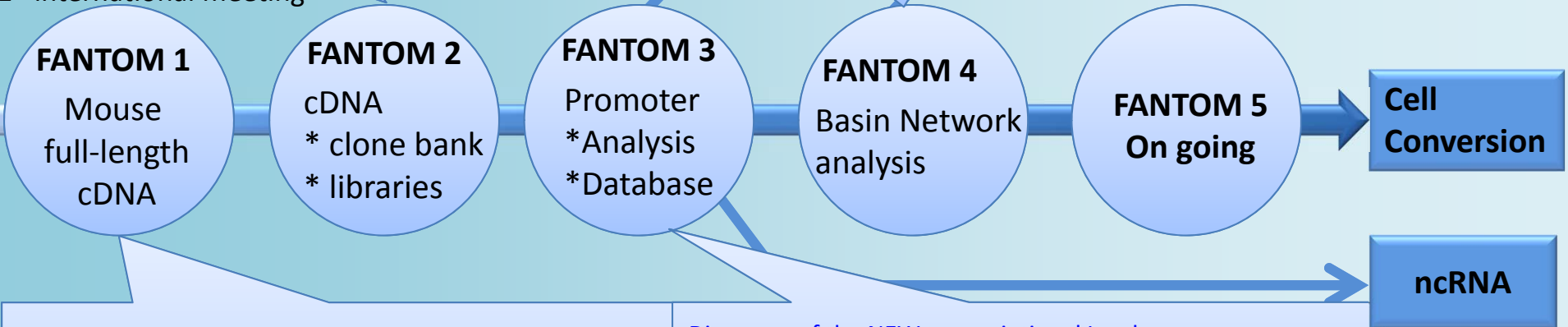
The first report of detail transcriptional regulation network using deep CAGE in the world.



©Nature 2009

Biomarker

2001
1st international meeting



Developed functional gene annotation.
Collection of 20000 fl-cDNA

Key paper:
Kawai *et al. Nature* **409**, 685 (2001)

The draft sequence of human genome (Lander *et al.* 2001) used our cDNA for gene number prediction.



©Nature 2001

Discovery of the NEW transcriptional Landscape.

Key paper:
Carninci *et al. Science* **309**, 1559 (2005)

More than 70% of the genome is transcribed.
→ Discovery of the RNA new continent!
>50% of transcripts are ncRNA.
ncRNA have a wide variety of functions.



©AAAS 2005

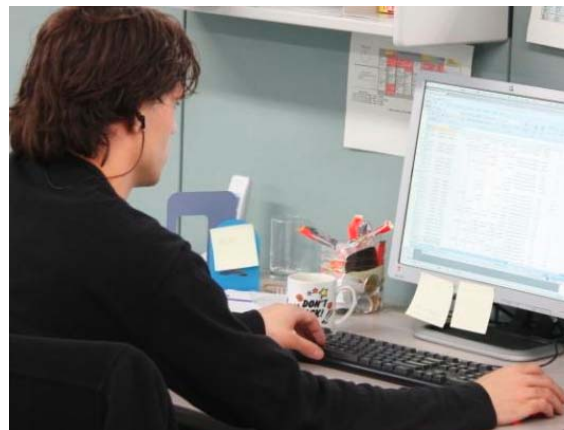
ncRNA

Cell Conversion

理研完全長cDNAリソース(103,000) *de facto* スタンダード



高品質cDNAクローン
2,688 受注 (2005 – 2008)
95%以上がシーケンシングで検証済



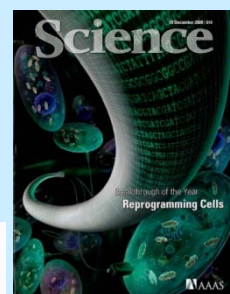
データベース
世界中で5秒に一回のアクセス
<http://fantom.gsc.riken.jp/>



EMBRYS



Allen Brain Atlas



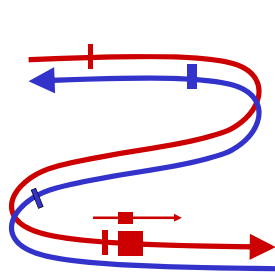
Dr.山中のiPS細胞



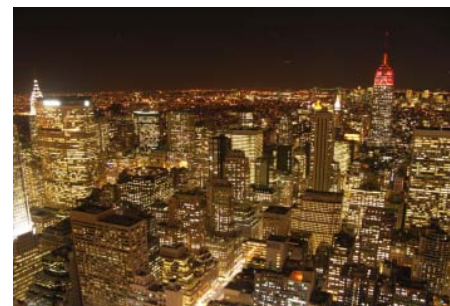
干ばつに強い植物

1. ゲノムの新しい風景

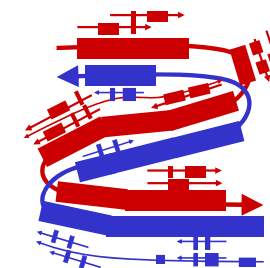
ゲノムの70%以上が RNA に転写されている



トランスクリプトームの従来のイメージ

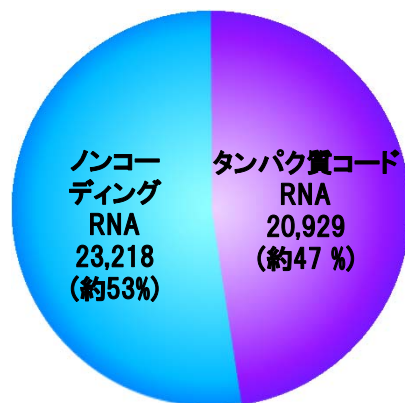


トランスクリプトームの新しいイメージ

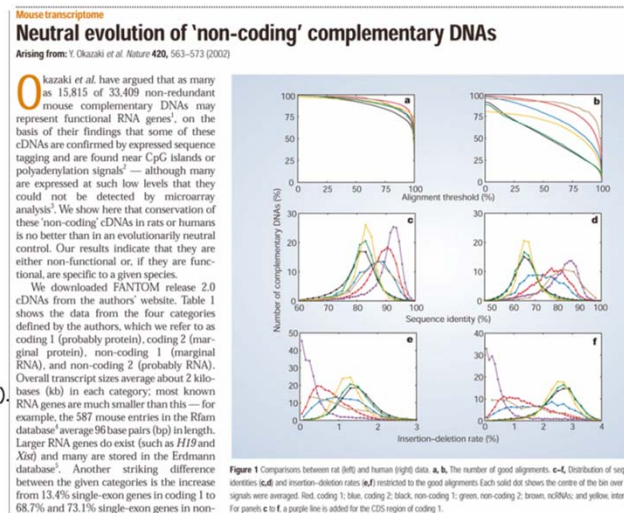


2. RNAの半分以上は ncRNA

遺伝子の半分以上(23,218, 53%) が ncRNA。
遺伝子の半分以上が生命科学の歴史の中で見逃されていた。

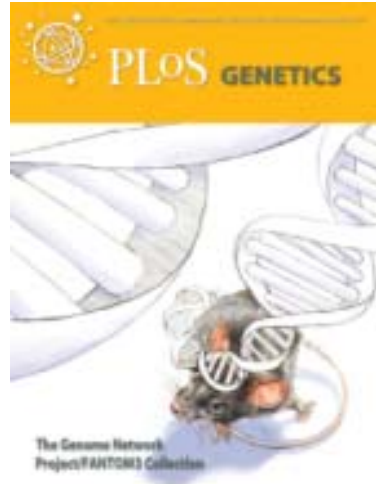


Jun Wang *et al.* *Nature* 431, (2004).
doi:10.1038/nature03016



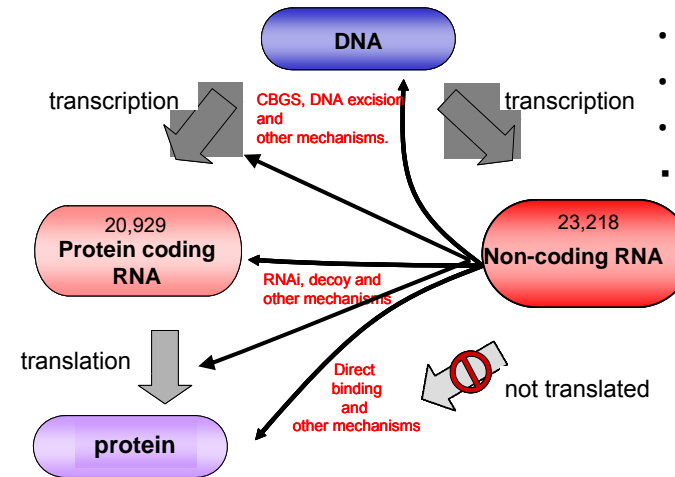
FANTOMの結果を批判する論文。ncRNAはウソだ！！

3. ncRNAの転写制御機能



FANTOM3: P. Carninci et al. *Science*, 309, 1559-1563 (2005)
 FANTOM3; S. Katayama, Y. *Science*, 309, 1564-1566 (2005)
 FANTOM3: Carninci, P. et al. *Nat Genet* 38, 626-35 (2006).

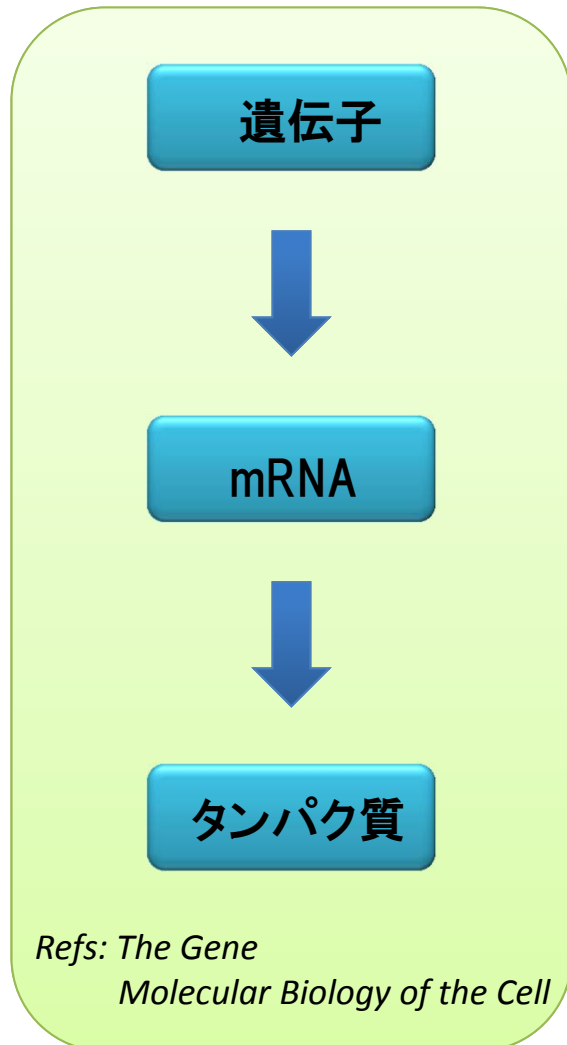
ncRNA はDNAの転写とタンパク質の翻訳の機能を持っている。



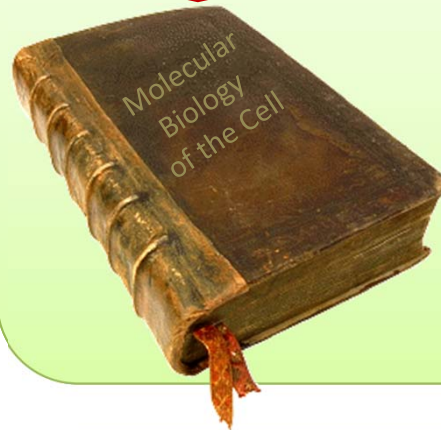
- ・ 染色体構造
- ・ 転写因子の制御
- ・ RNA 変性
- ・ 翻訳制御
- ・ タンパク質への結合

Ⅲ.新しいセントラルドグマ

3つの大きな誤解

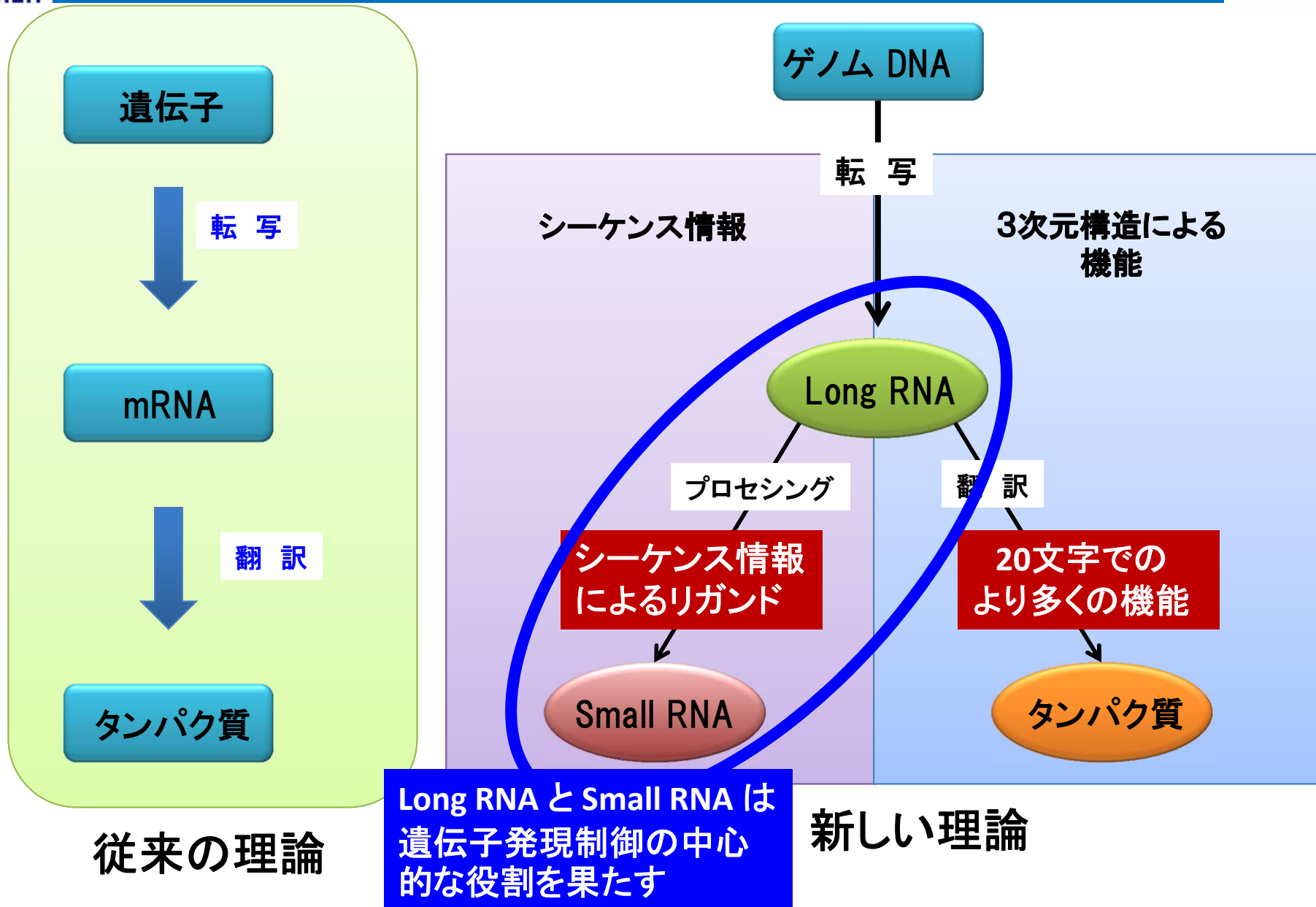


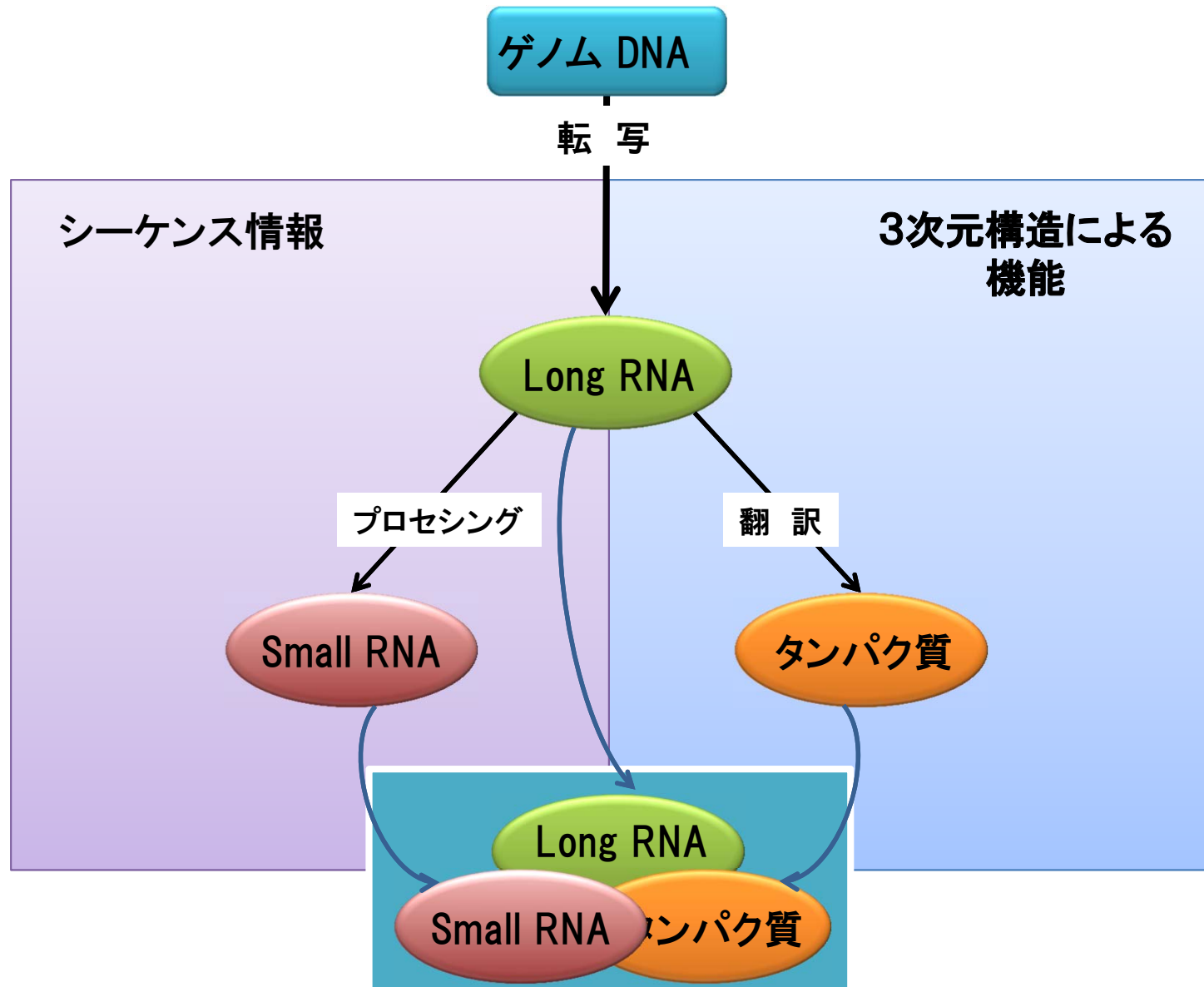
Molecular Biology of the Cell
第3版

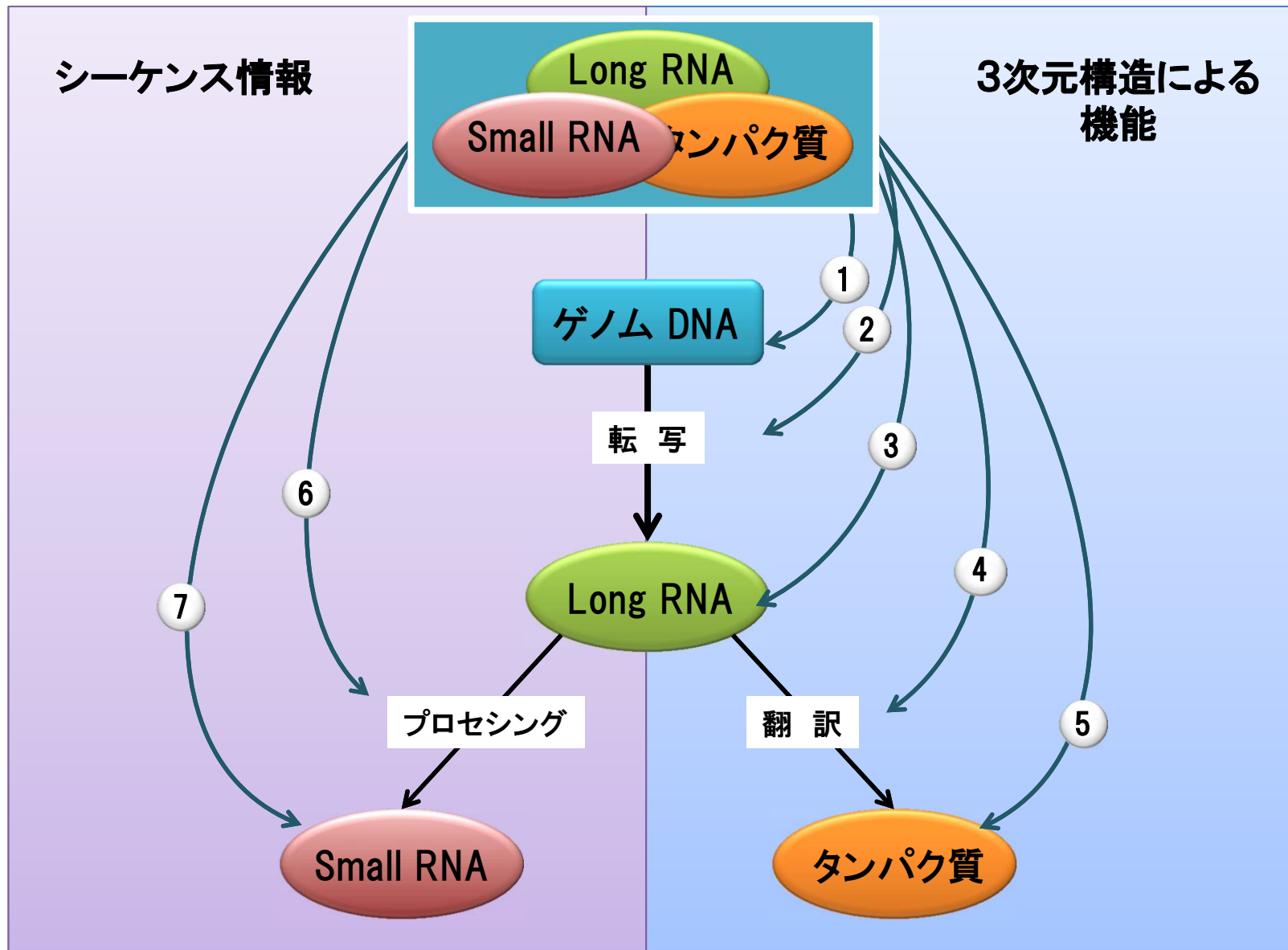


いわゆる「遺伝子」の従来の
典型的なイメージ

ウォルター ギルバートの
back-of-envelop 計算
ヒトゲノムに
“100,000 遺伝子”





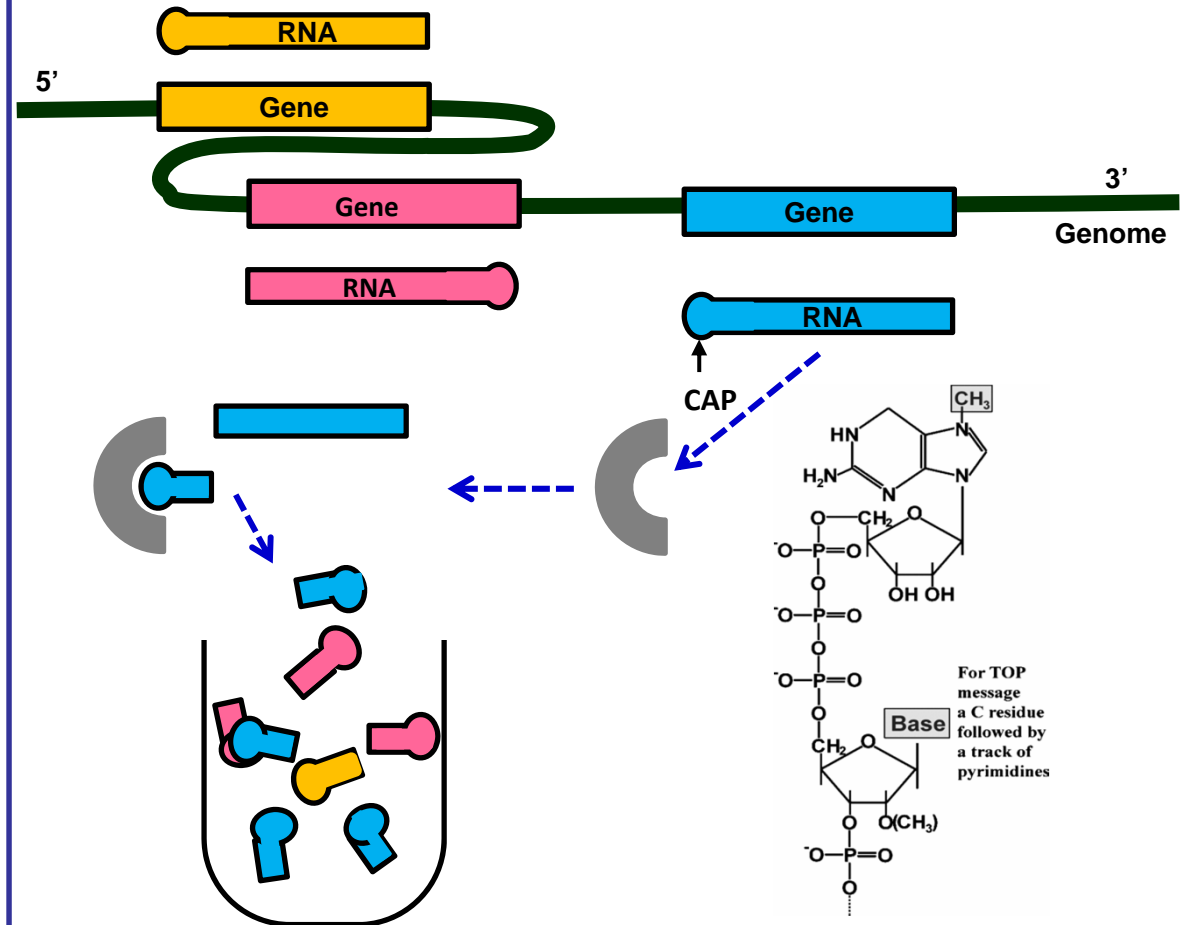
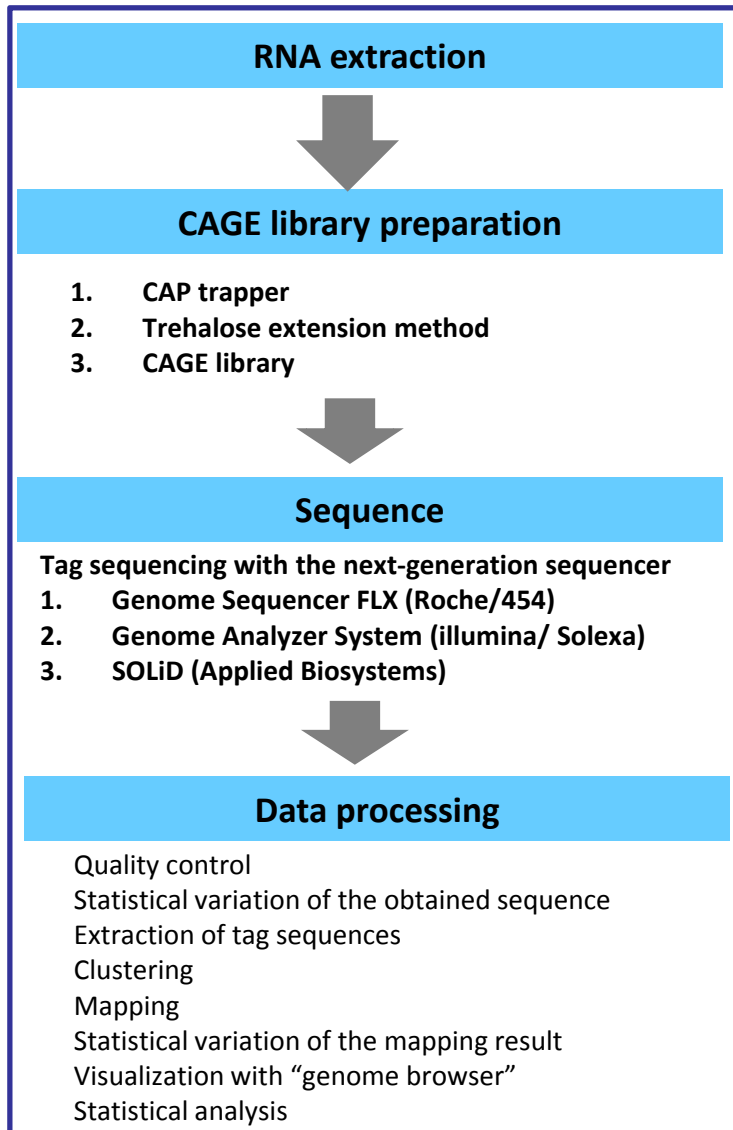


IV. CAGE 法によるプロモーター活性測定と 次世代シーケンサー

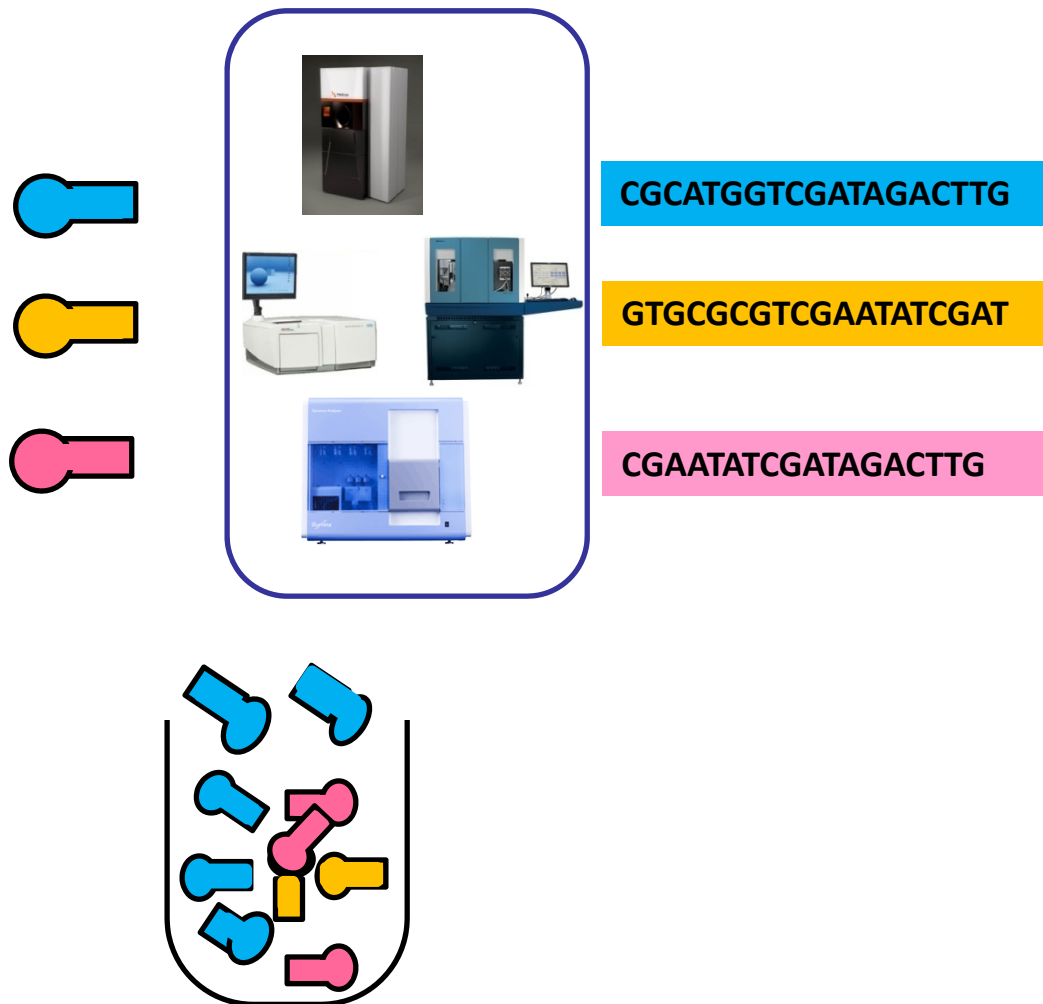
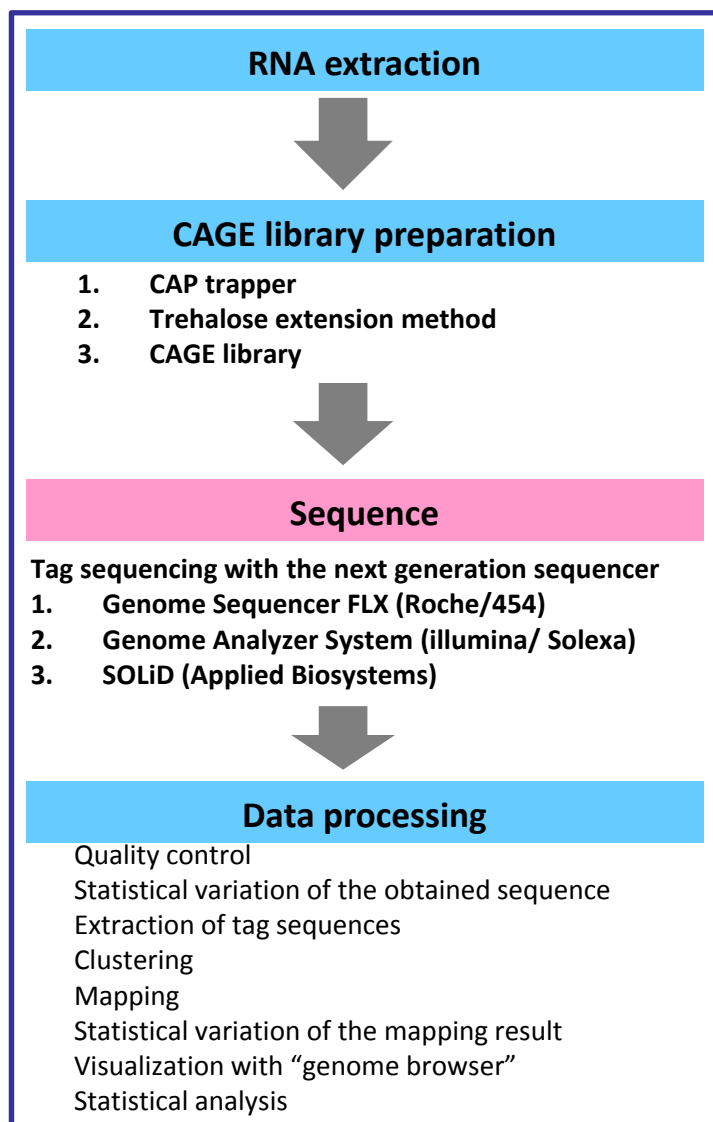
CAGE法のコンセプト

1分子シーケンサーに基づいたCAGE 技術と
他の次世代シーケンサー

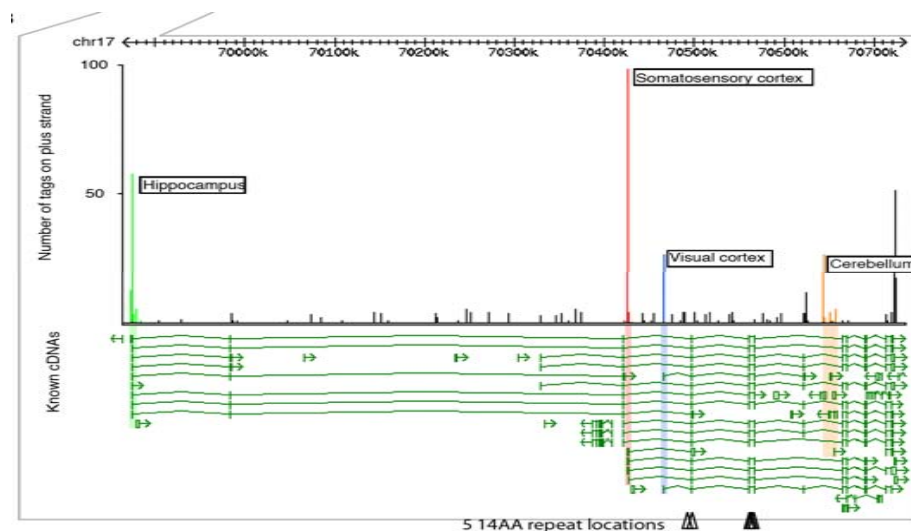
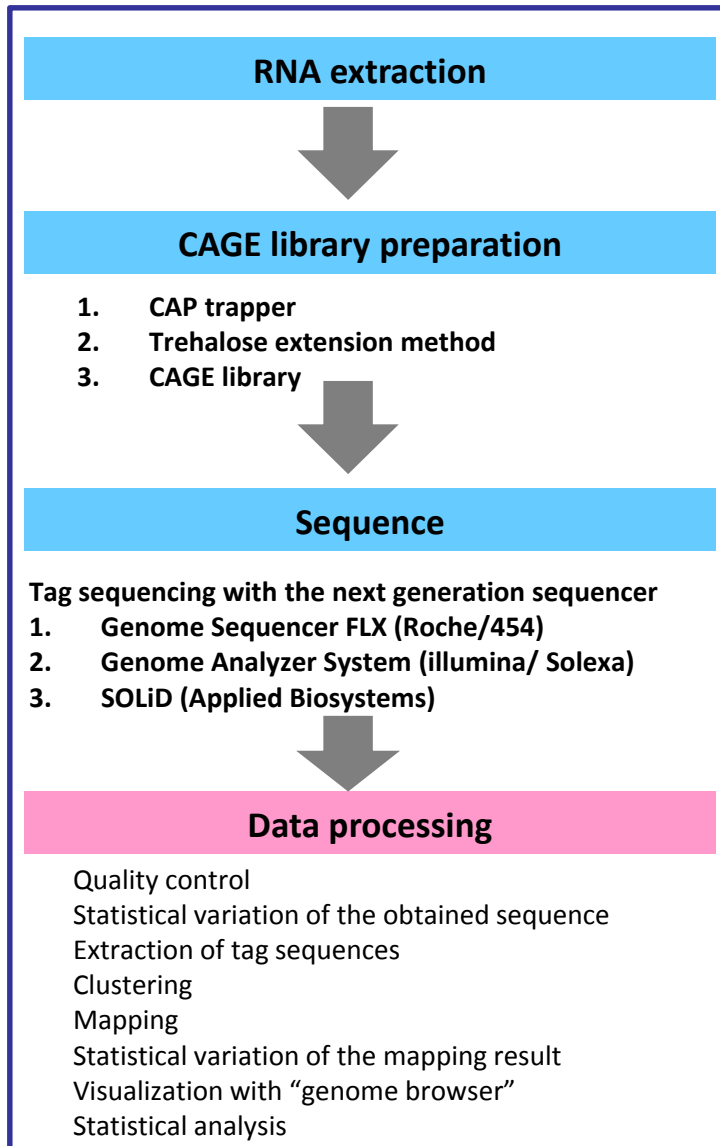
CAGE method



CAGE method



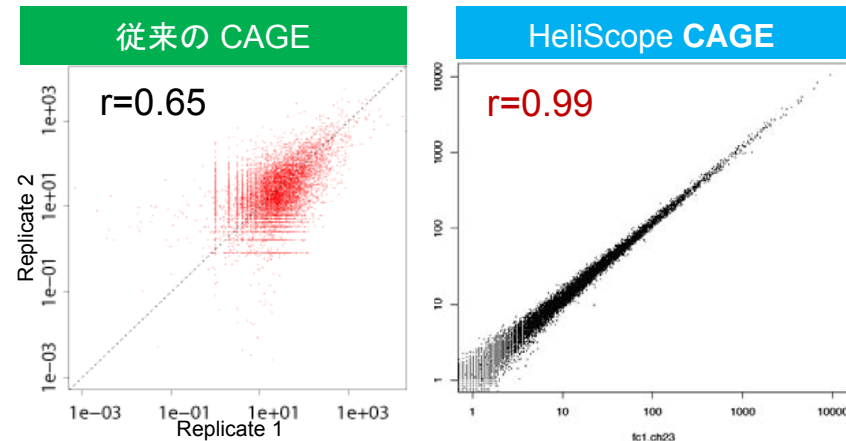
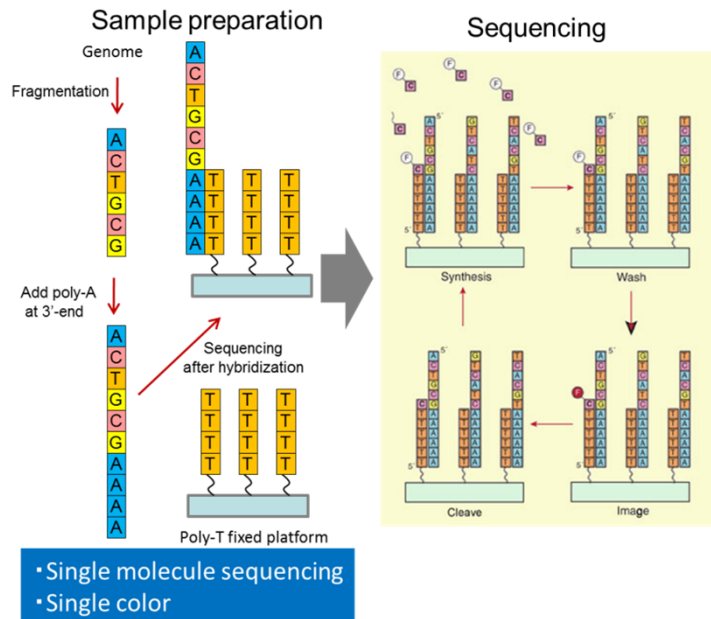
CAGE method





	HiSeq 2500	SOLiD5500	HeliScope
Output data base / run	600 billion base	90 billion base	40 billion base
Number of mappable CAGE tags per run	1,000,000,000 (actual performance)	1,400,000,000 (actual performance)	800,000,000 (actual Performance)
Detection limit	1 copy/1000 cells	1 copy/1400 cells	1 copy/800 cells
Probability of detection	99.9955%	99.9955%	99.9955%
Points	1	1	1

One lane of flow cell can produce the data covering 1 copy of RNA in 20 cells



- HeliScope はPCR 増幅プロセスを使用しない
- PCR 増幅の偏り(バイアス)がない
→ バイアス削減による測定感度向上
- 非常に高い再現性を実現

V. Basin Networkによる実測研究

“Basin Network”のコンセプト

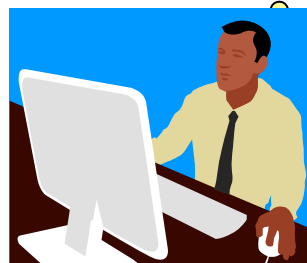
次世代シーケンサーを用いた“Basin Network”のダイレクト測定

細胞の恒常性を維持するための 細胞のプログラム

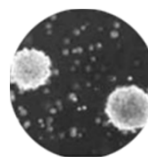
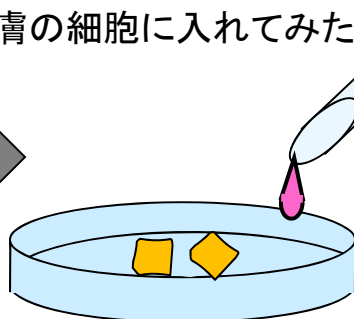
例:iPS細胞(山中先生)

勘と成算のない試行錯誤=運がよかった(本人談)

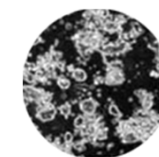
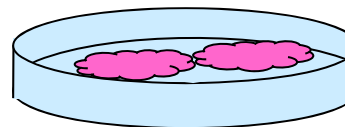
働く遺伝子を、
むりやり変えたら、
皮膚の細胞から
万能細胞(ES細胞)
ができるか?



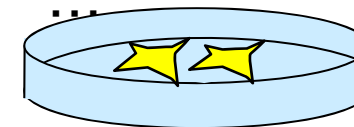
選んだ23個の転写調節遺伝子を
皮膚の細胞に入れてみた



iPS細胞



神経みたいな細胞
筋肉みたいな細胞



FANTOMデータベース
から万能細胞(ES細胞)
でのみ働いている転写調
節遺伝子を23個選んだ

3または4個の
遺伝子で十分だった

彼は結局、
「プログラム」を
元に戻していた

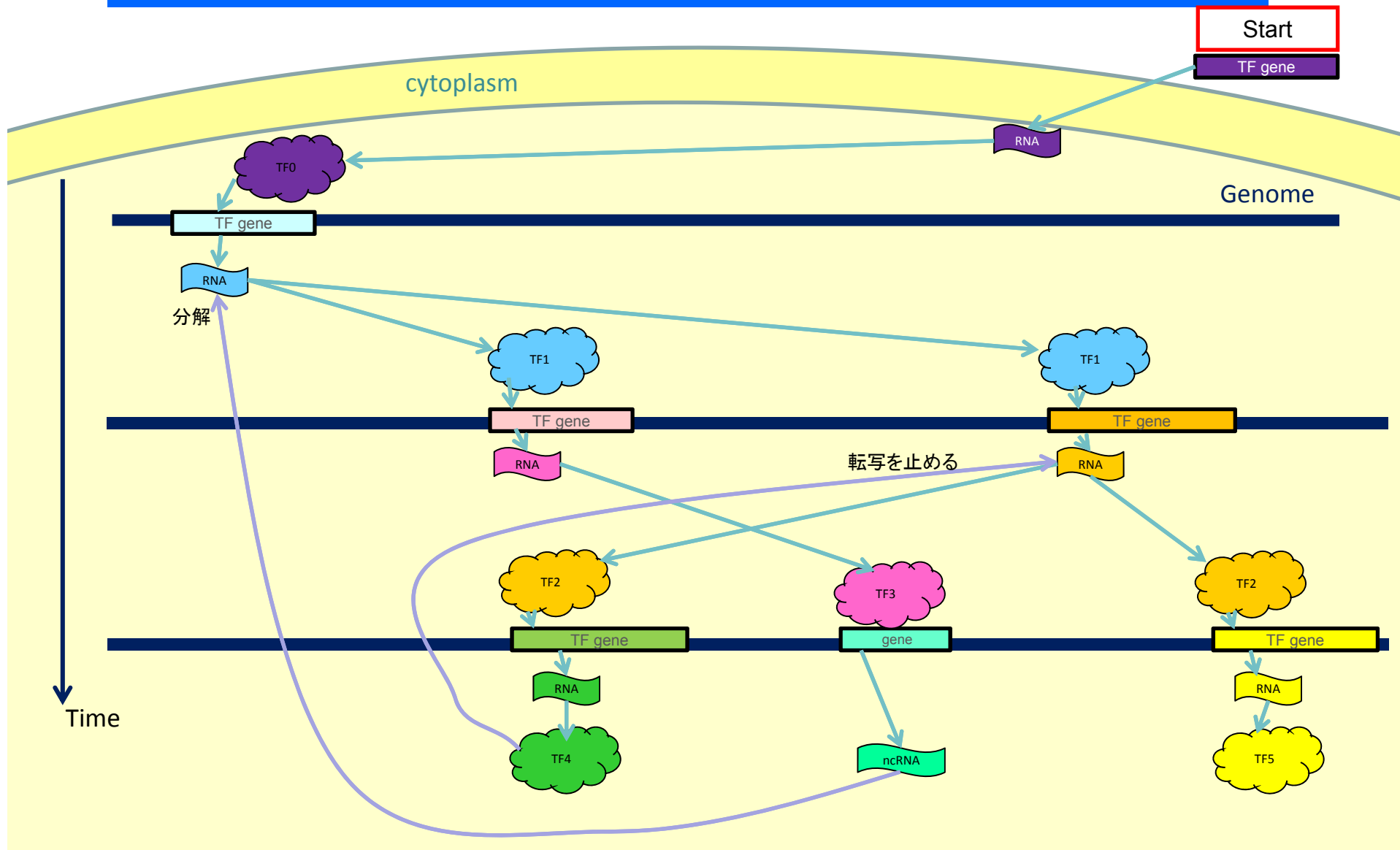
これも結局、
「新しいプログラム」
を入れていた

細胞の形質や機能を維持するための内部プログラム

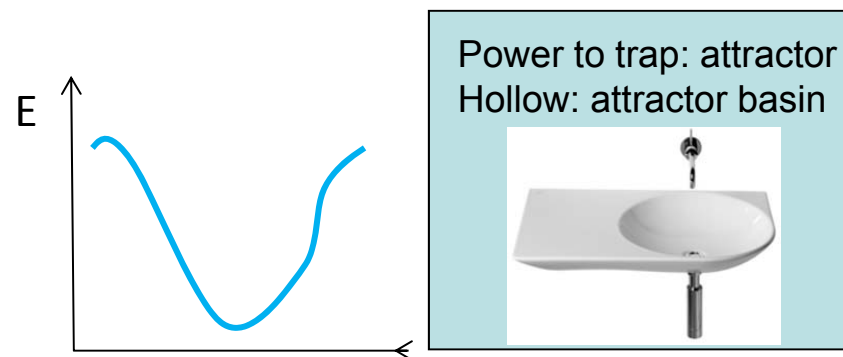
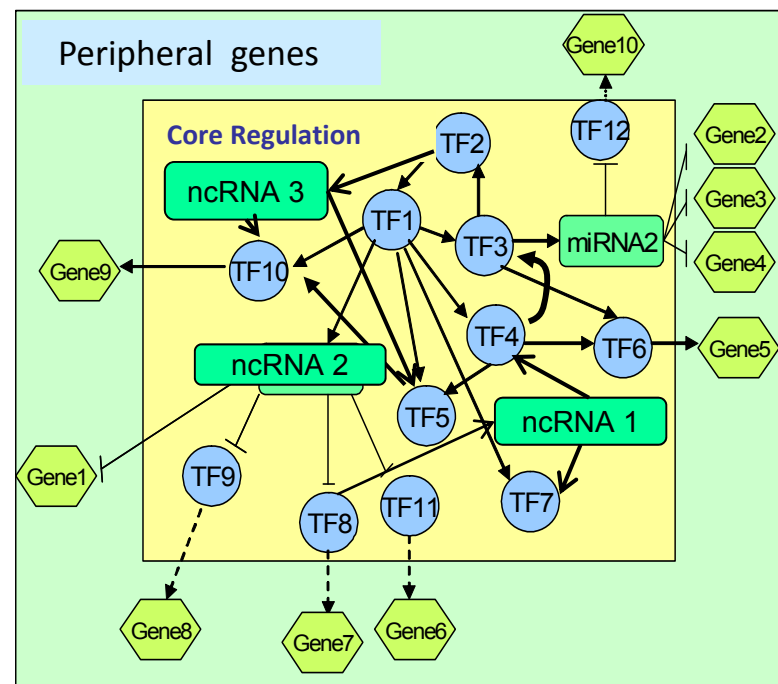
Neuron

```
10  Generate "TF1"  
20  IF "TF1" binds to "Position 1"  
    THEN generate "TF2"  
30  
40  IF "TF2" get low  
    THEN generate "ncRNA1"  
50    GOTO 10  
60  
70  Generate "TF3"  
80  GOTO10
```

プログラムは転写因子と ncRNAの言葉でかけられている
分子ネットワーク及びカスケード

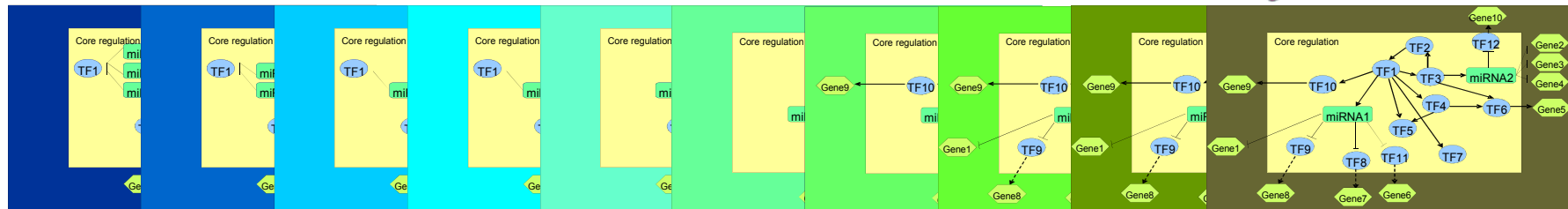
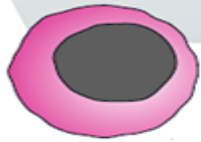


- 細胞がある分化状態を保持しているのは、細胞の形質を制御する特異的な特定の転写因子群とncRNAは、ネガティブフィードバックにより、濃度が一定になり、平衡状態に達している(振動していることもあるが、決して発散しない)。
- 特定の転写因子とncRNAが、平衡状態(Core Regulation)なるプログラムがゲノムの中に書かれている。
- この安定状態を「Basins」と呼ぶ。
- この安定状態が決まると、特定の転写因子群とncRNAが、その細胞の形質を決める抹消の遺伝子(Peripheral Gene)を制御する。

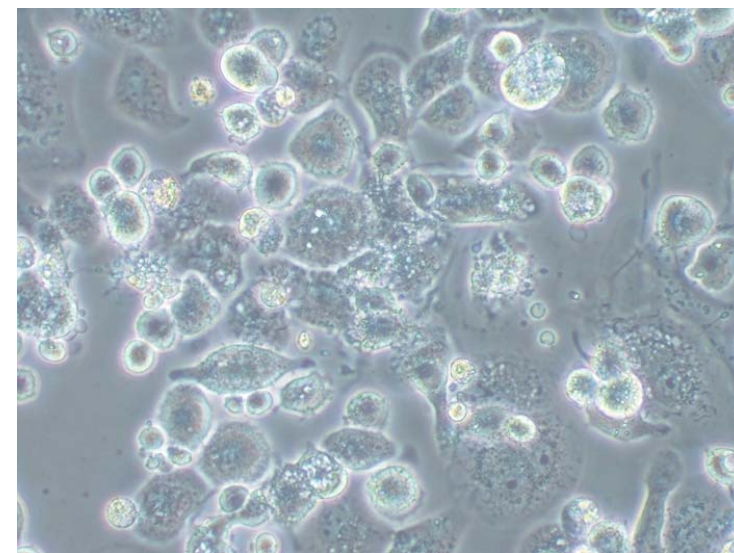
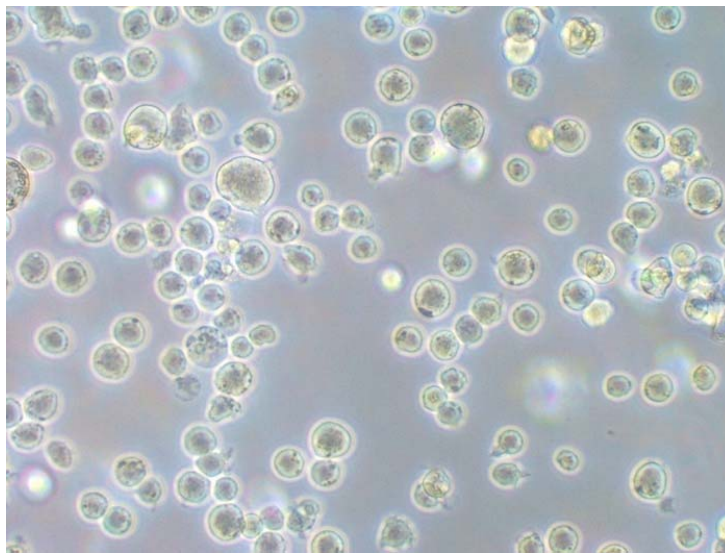


THP-1

PMA-treated THP-



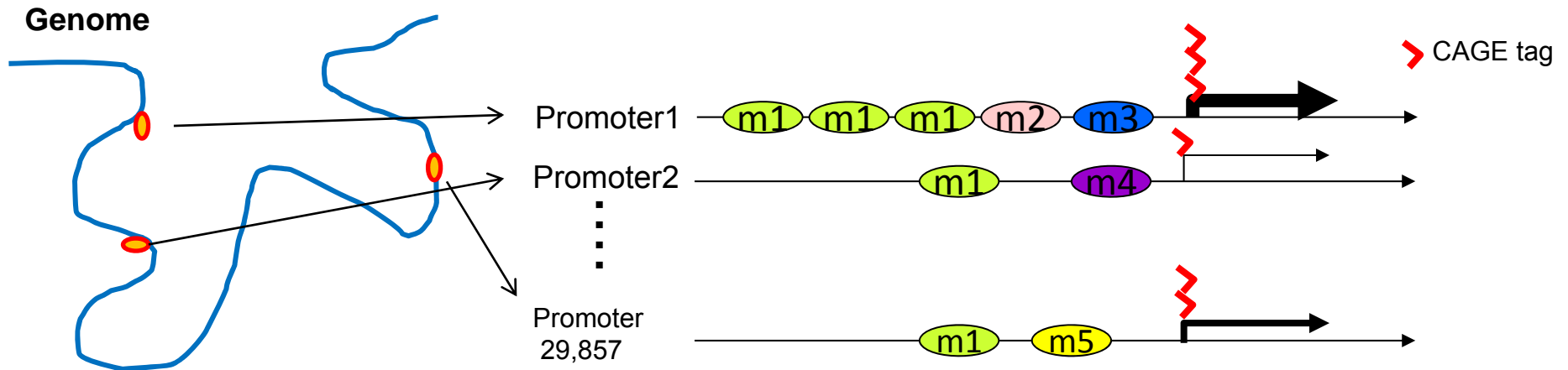
PMA 0h 1h 2h 4h 6h 12h 24h 48h 72h 96h



THP-1 cells are a monoblastic leukemia cell line which upon PMA treatment can differentiate into an adherent monocyte like cell (CD14⁺, CSF1R⁺)

プロモーター解析とモチーフ活動

29,857 個のプロモーターが同定された
 これらのプロモーター23,403個のうち 9026個の 遺伝子が関連付けられた。



各プロモーターの発現量 = CAGEタグの数

$$e_{ps} = \sum_m R_{pm} A_{ms}$$

反応効率

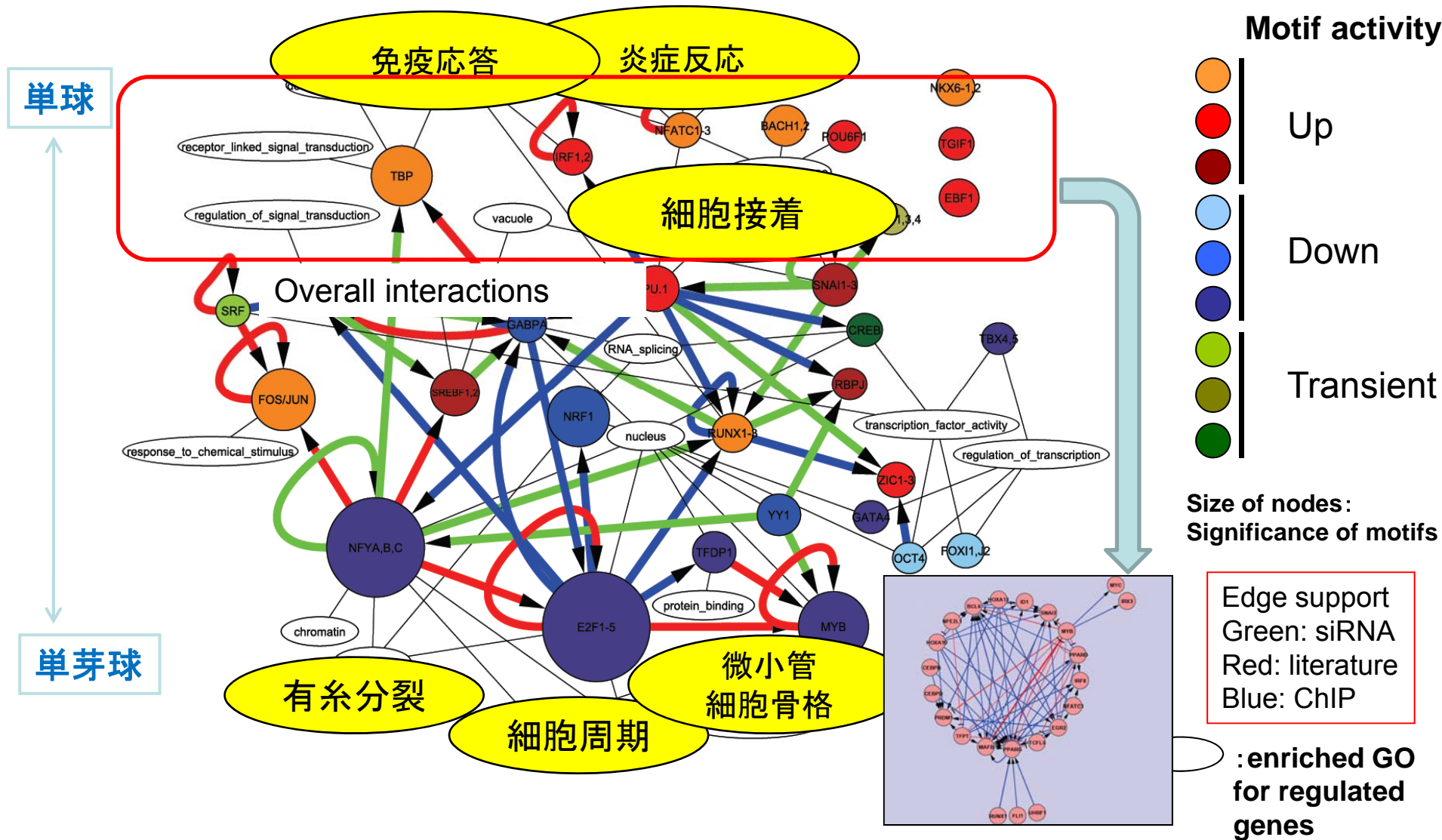
- モチーフmの結合サイトの数
- position preference
などを考慮

モチーフの活性

- 結合するTFの核内量
- アクチベーター・レプレッサー
- TFの修飾(ex. リン酸化)

86 個のエッジのうち55個が実験により構築された/文献より (文献の予測は役立った!!)

濃縮GO(Gene Ontology): 増殖に関連した細胞から機能に関連した細胞へ



VI. バイオマーカーの大鉱脈

	医療応用
ゲノムDNA	<p>生殖細胞変異：罹患リスクがわかるので重要！ 決定論的に予測できるのは浸透率100%の遺伝病のみ 一方で、ゲノムは受精卵から変わらない。 リスクが高くても発症しないかも知れない。疾患の進行状況は不明</p> <p>体細胞変異（癌）： 変異箇所の絶対的な予測は不可能 初期変異が発生するまで、癌の発症ではない。</p>
RNA タンパク質 低分子	<p>疾患の進行に応じて、 発現するRNAの種類や量が変わる。</p> <p>RNAは体の疾患の進行度を調べるバイオマーカーになる。 さらに、発症前の体の変化を敏感に検知することも可能。 リスクファクターはわからない。</p> <p style="text-align: center;">未来の開拓領域として期待されている</p>

プロモーターバイオマーカーの価値

ENCODE

ゲノムワイドな解析でヒトゲノムのすべての機能の解明をめざす

- ✓ さまざまな方法で147種の細胞(細胞株)を解析した
- ✓ 転写開始点解析
- ✓ ヒストン修飾
- ✓ 転写因子の結合部位
- ✓ 末端エンハンサー領域での転写活性の予測、など

結果:

- ヒトゲノムの80%が生物学的機能と関係がある
- マッピング >400万の制御領域



©Nature 2012

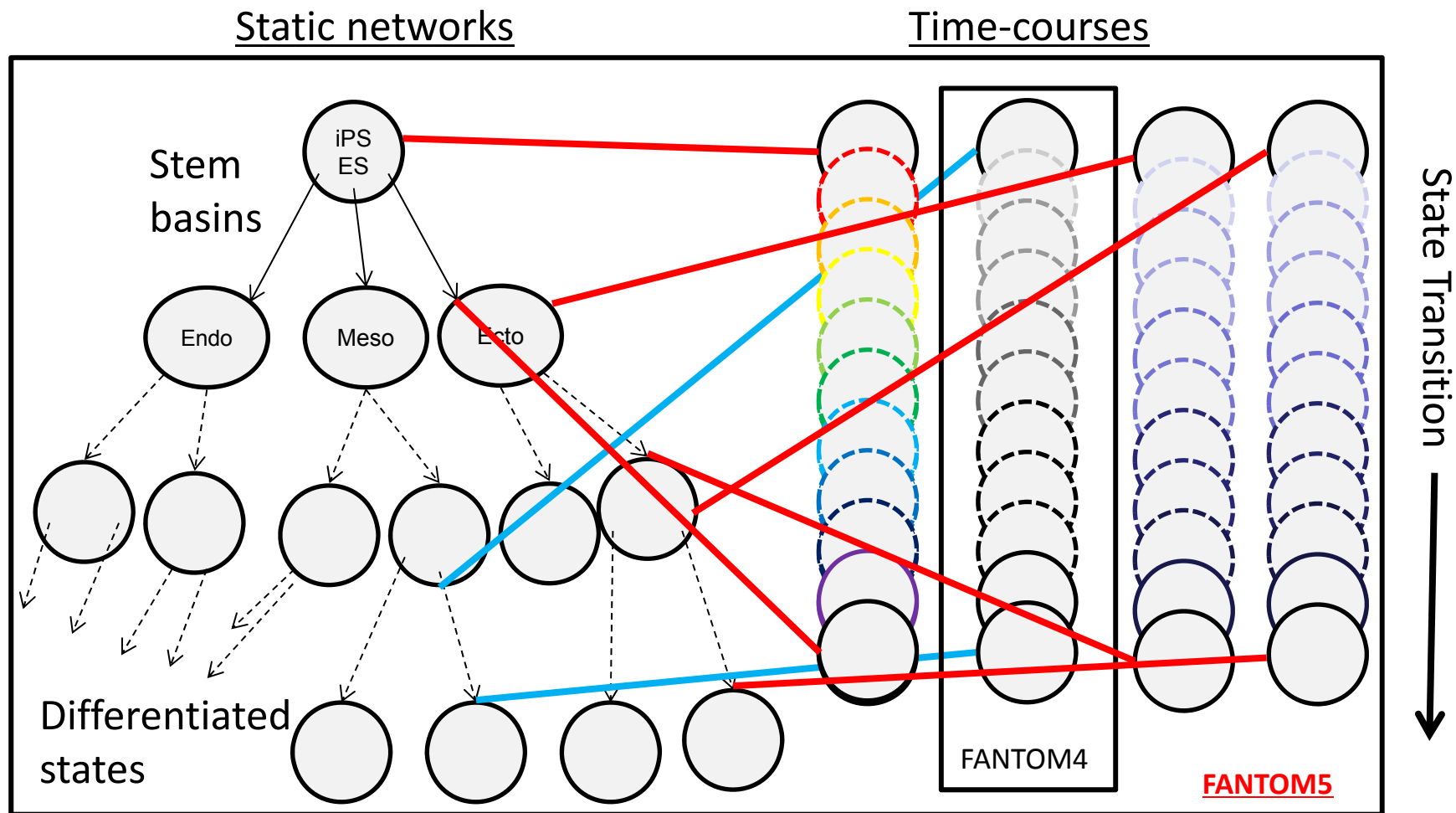
理研がCAGE法を用いてゲノムワイドな転写開始点(プロモーター)解析を担当



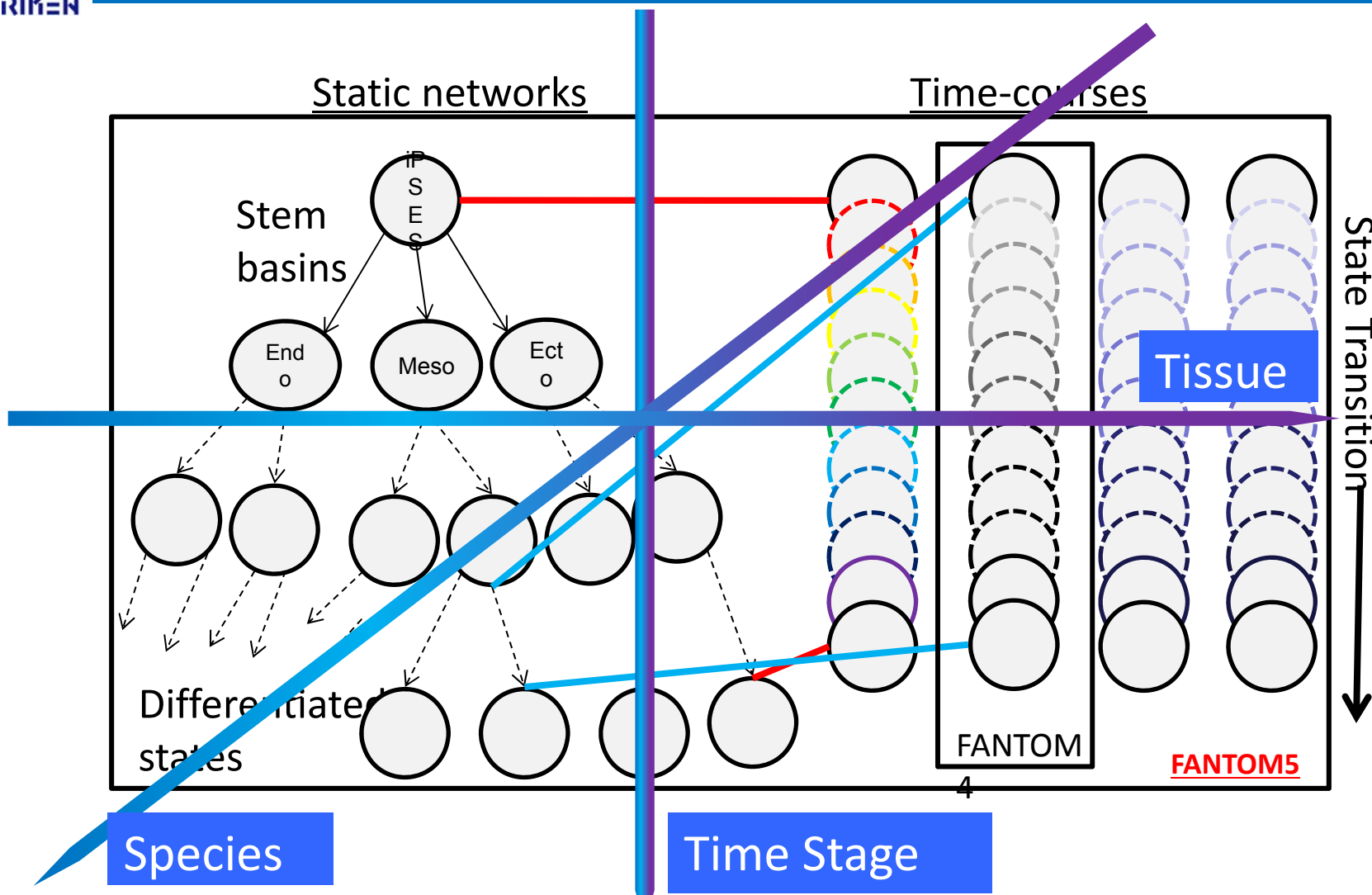
さらに

新規プロモーター約62,000個を同定!

我々は一歩進んだデータを産出している

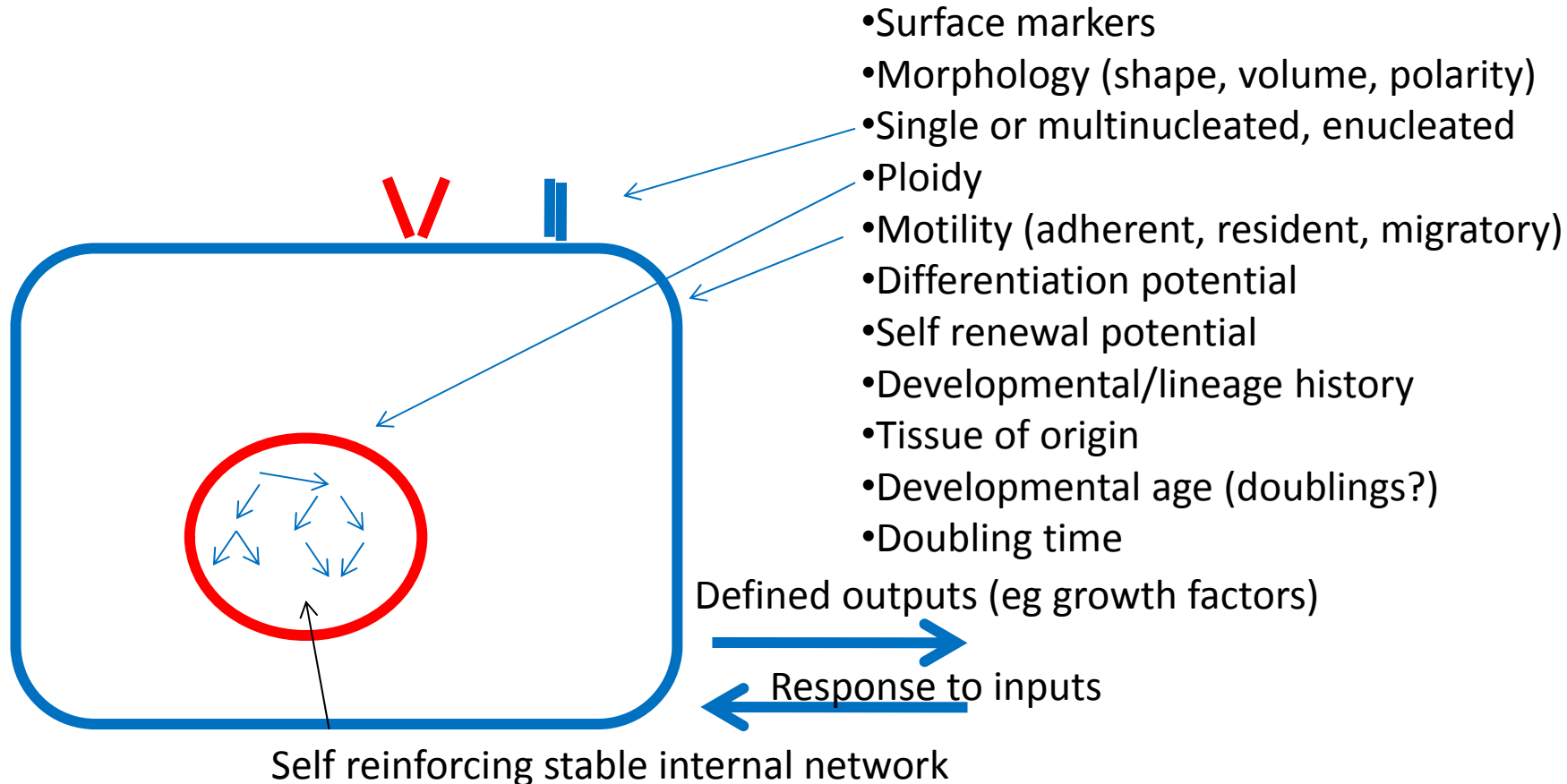


ヒトの体は約400種類の細胞で構成されている
 180の初代培養細胞とソートされた純粋な細胞を解析



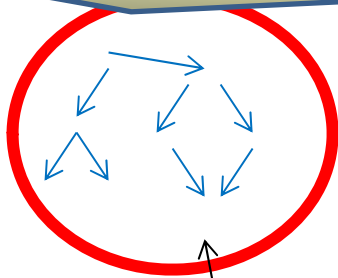
3792 サンプル
 ウイルスの感染及び薬剤投与後の経時的ネットワーク解析も含む

Definition of cell	Objective?
Surface markers	Not sufficient
Morphology (shape, volume, polarity)	Diagnosis is very difficult for non professionals
Ploidy, single or multinucleated, enucleated	Not informative
Motility (adherent, resident, migratory)	Not informative

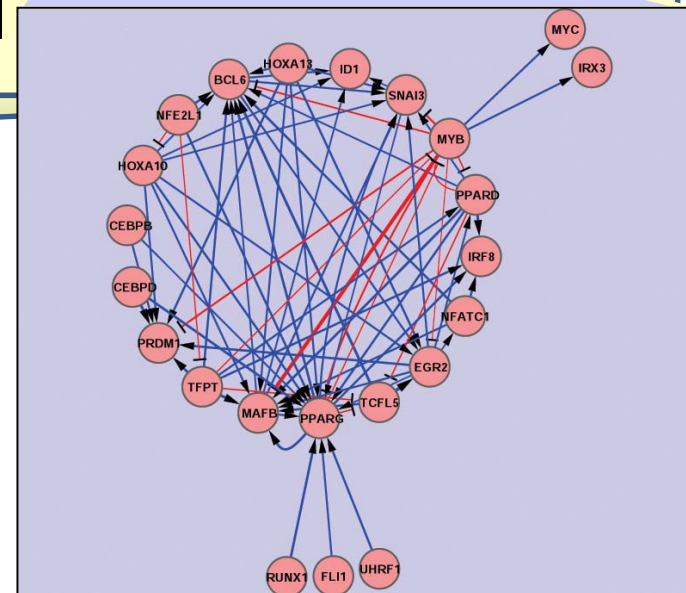




細胞の最も客観的な定義!!



Self reinforcing stable internal network



Transcriptional regulatory NW

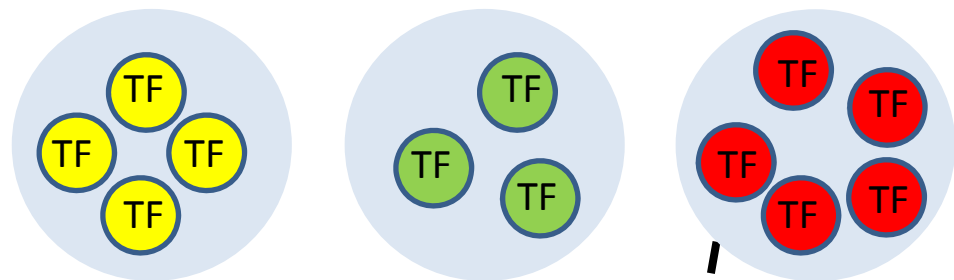
プロモーターバイオマーカー

転写因子グループ

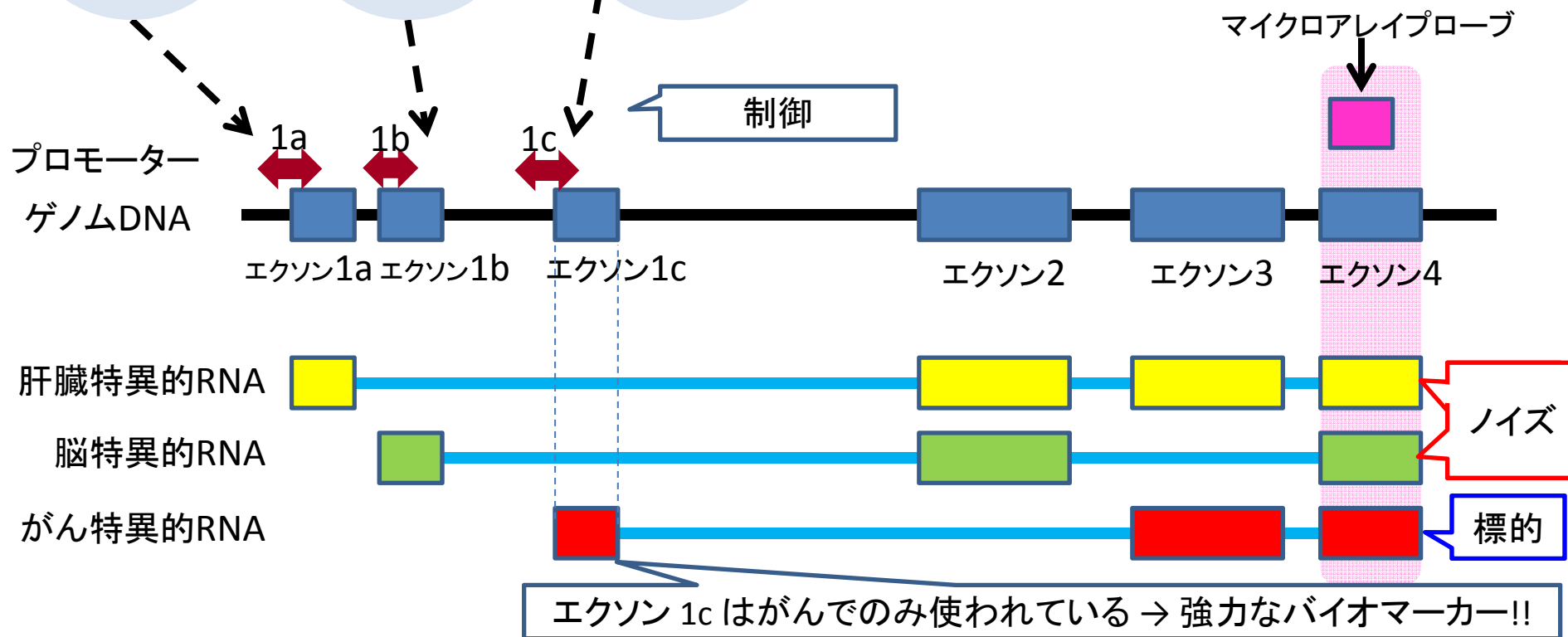
肝臓特異的
グループ

脳特異的
グループ

がん特異的
グループ



- ・複数のプロモーター領域が存在する
- ・転写因子グループが細胞の形質を決めている
- ・それぞれの転写因子グループは特異的なプロモーターを制御する
- ・CAGE法は特異的なRNAの発現レベルを直接反映する
- ・マイクロアレイは特異的なRNAを捉えることできない





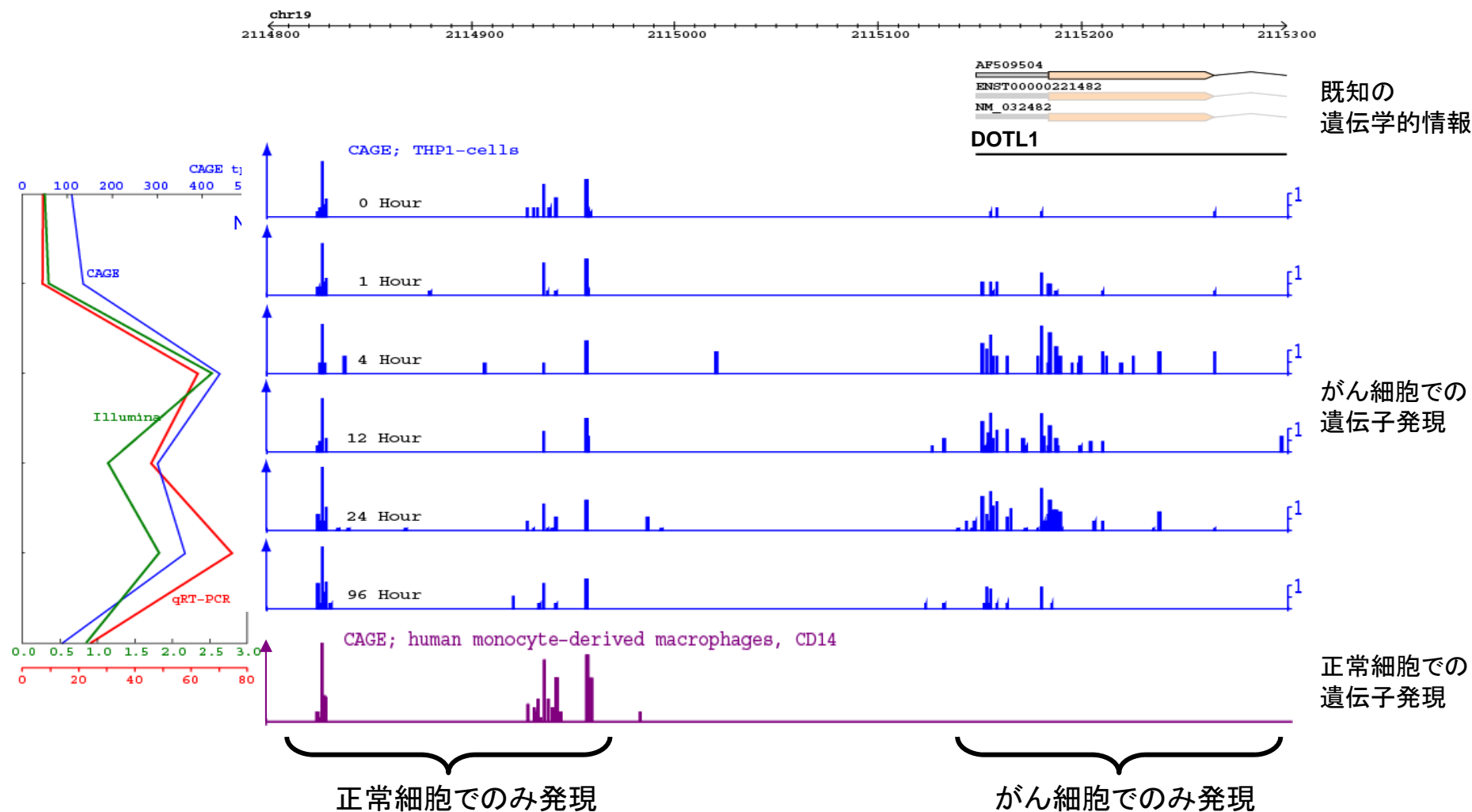
RNAバイオマーカー開拓のためのCAGE法利用

- CAGE法は理研が独自に開発した技術
- CAGE法は世界で唯一、ゲノムの至るところでプロモーター活性を定量的に解析できる技術
- CAGE法はPCRを用いないため高感度
- Illumina や Helicos シーケンサーを用いて、200万のRNA分子から1つのRNAを99.99%の確度で検出可能
- 未知の(新規の)RNA分子(プロモーター)を発見する可能性がおおいにある。(マイクロアレイは既知の分子しか検出できない)
- 大規模、かつ、高速の解析が低コストでできる

表現型質特異的プロモーター

癌増殖能の場合: 特異的転写開始点 (TSS) が存在する

Histone H3-methyl transferase gene



驚異的なプロモーターの検出効率

理研が主催する国際共同研究コンソーシアム「FANTOM5」が
来年データを発表する予定。

FANTOM5の活動

- 様々な種類の細胞(多くが初代培養細胞)の、ゲノムワイドなプロモーター活性定量解析を実施。
- 既知のプロモーター数 9万個 → 18~100万個同定(2~10倍)



ほとんど **全部新規プロモーター!**

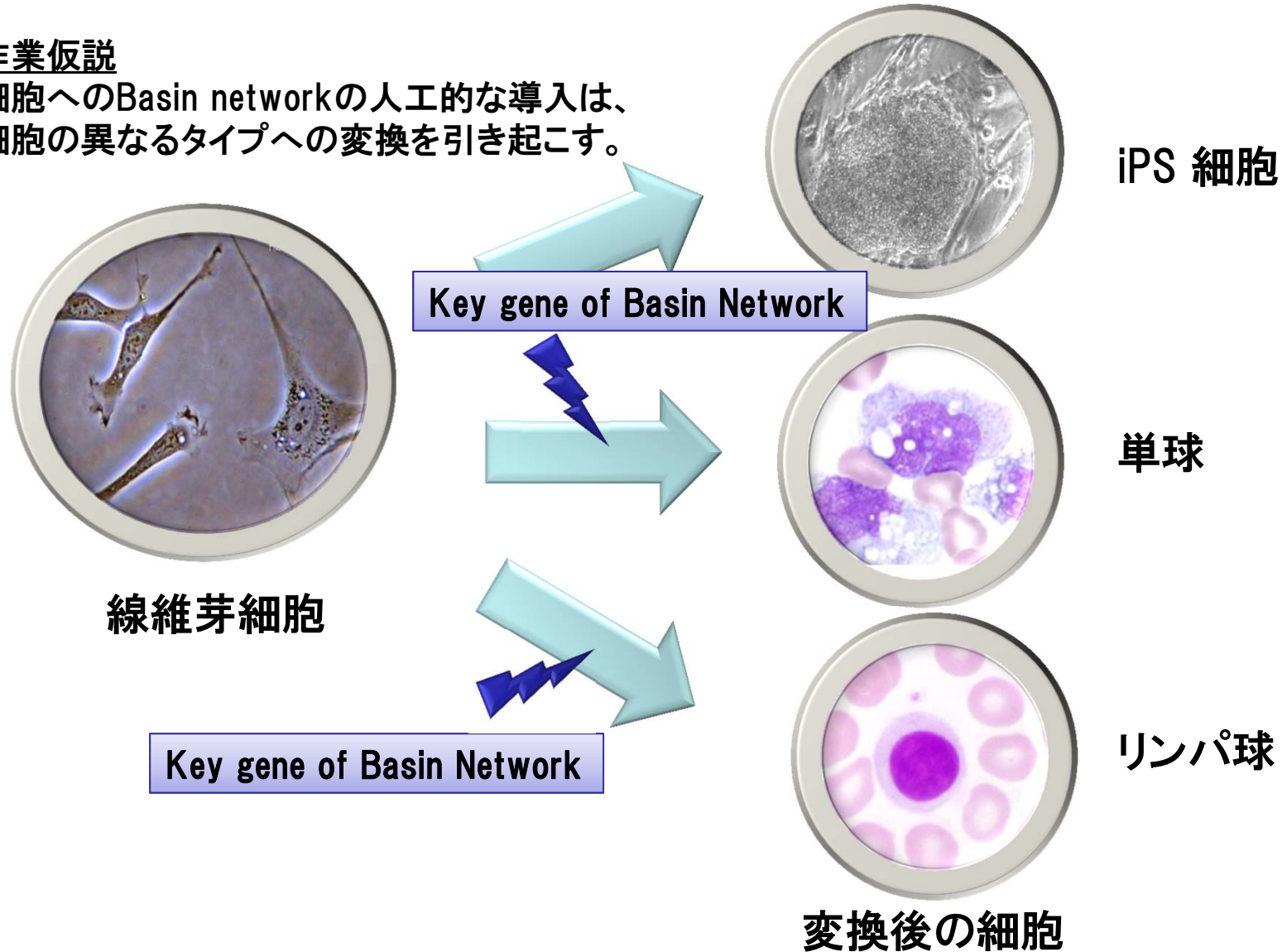
この中には必ず、当たりのバイオマーカーがある。

Ⅶ.細胞転換に必須のネットワークマップ

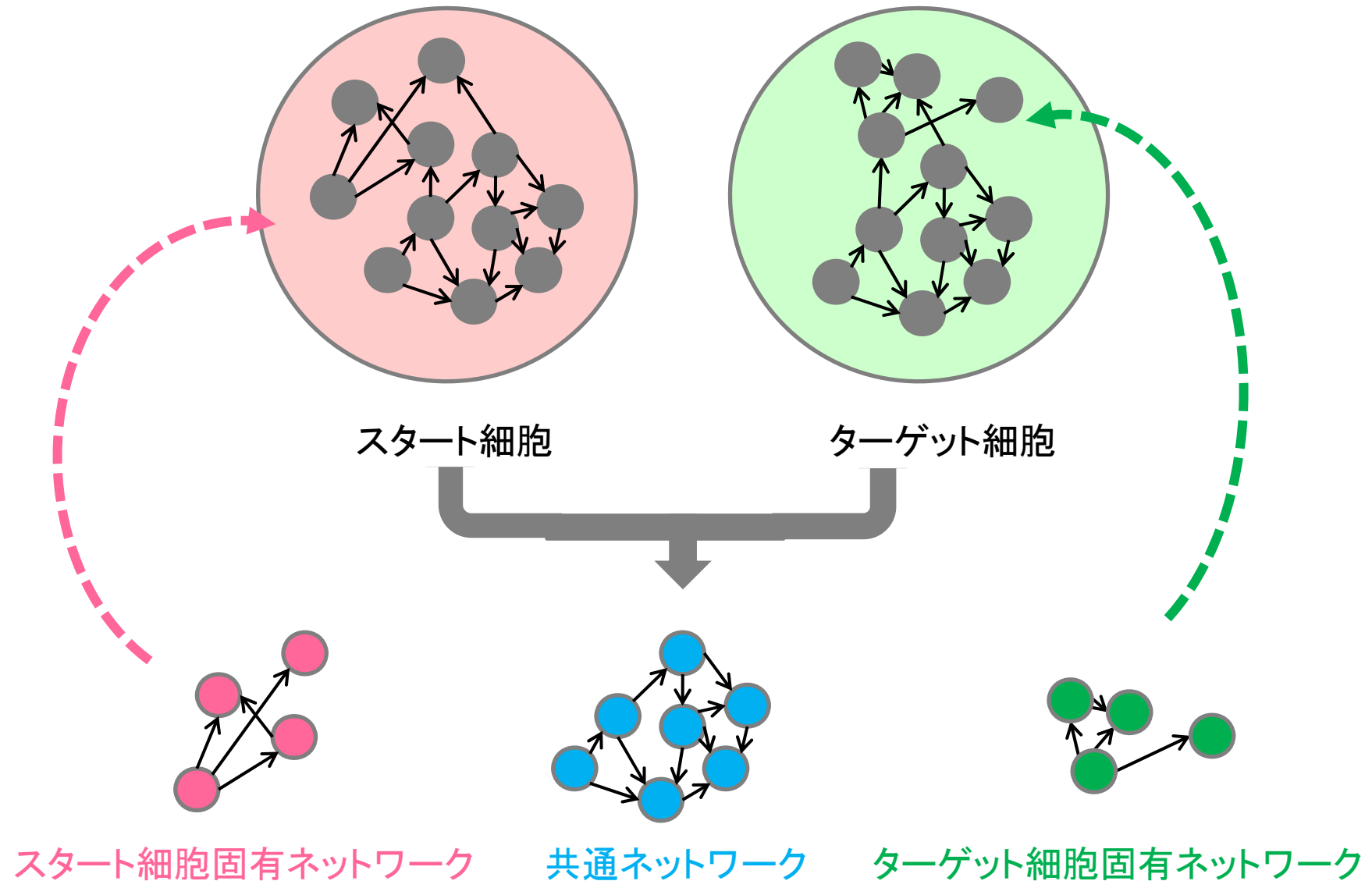
Basin network は細胞表現型のマスタープランである。

作業仮説

細胞へのBasin networkの人工的な導入は、細胞の異なるタイプへの変換を引き起こす。

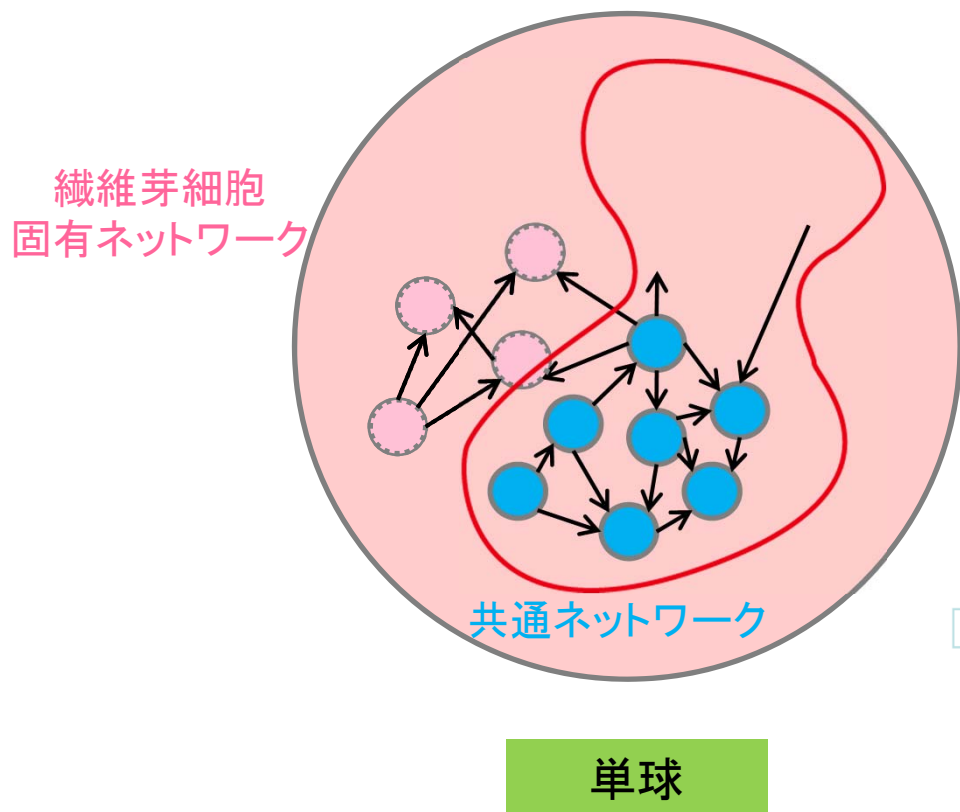


Bottom-up approach(F5)

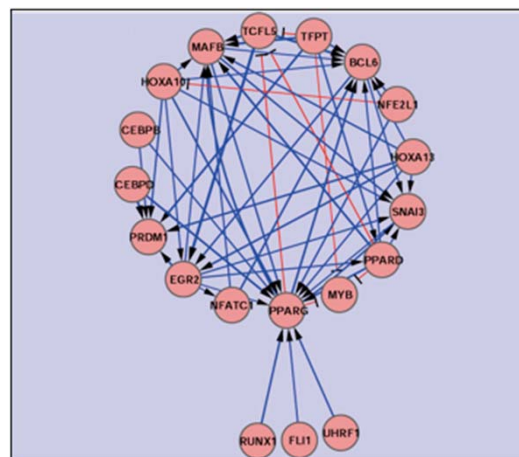


単球の場合

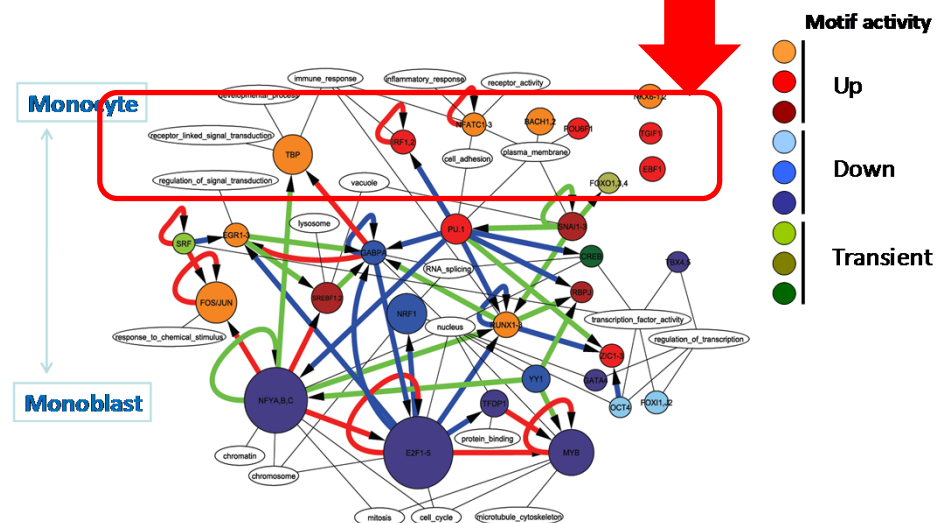
Bottom-up approach (F5)

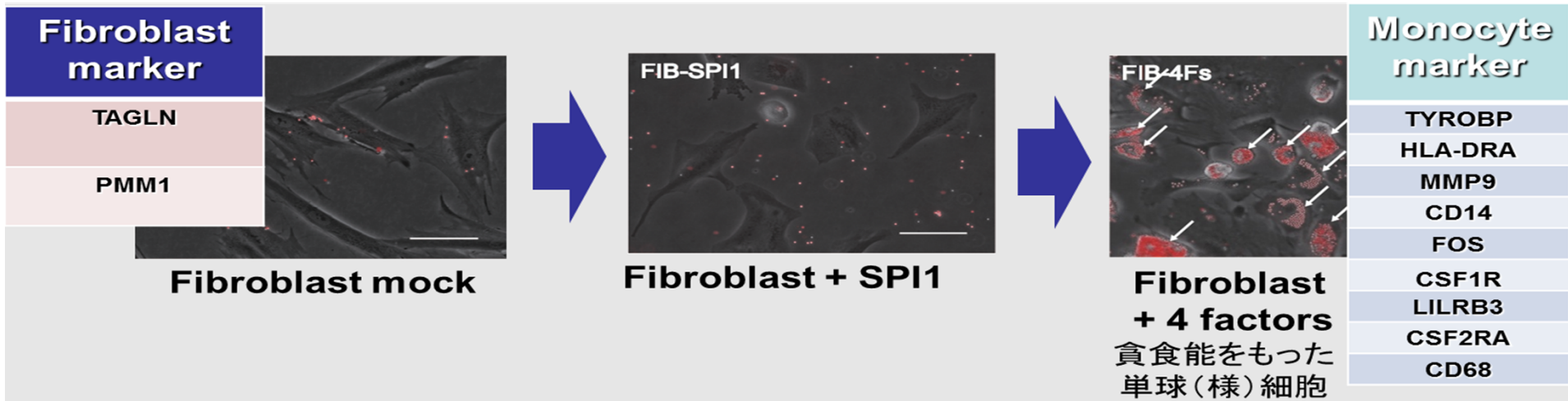
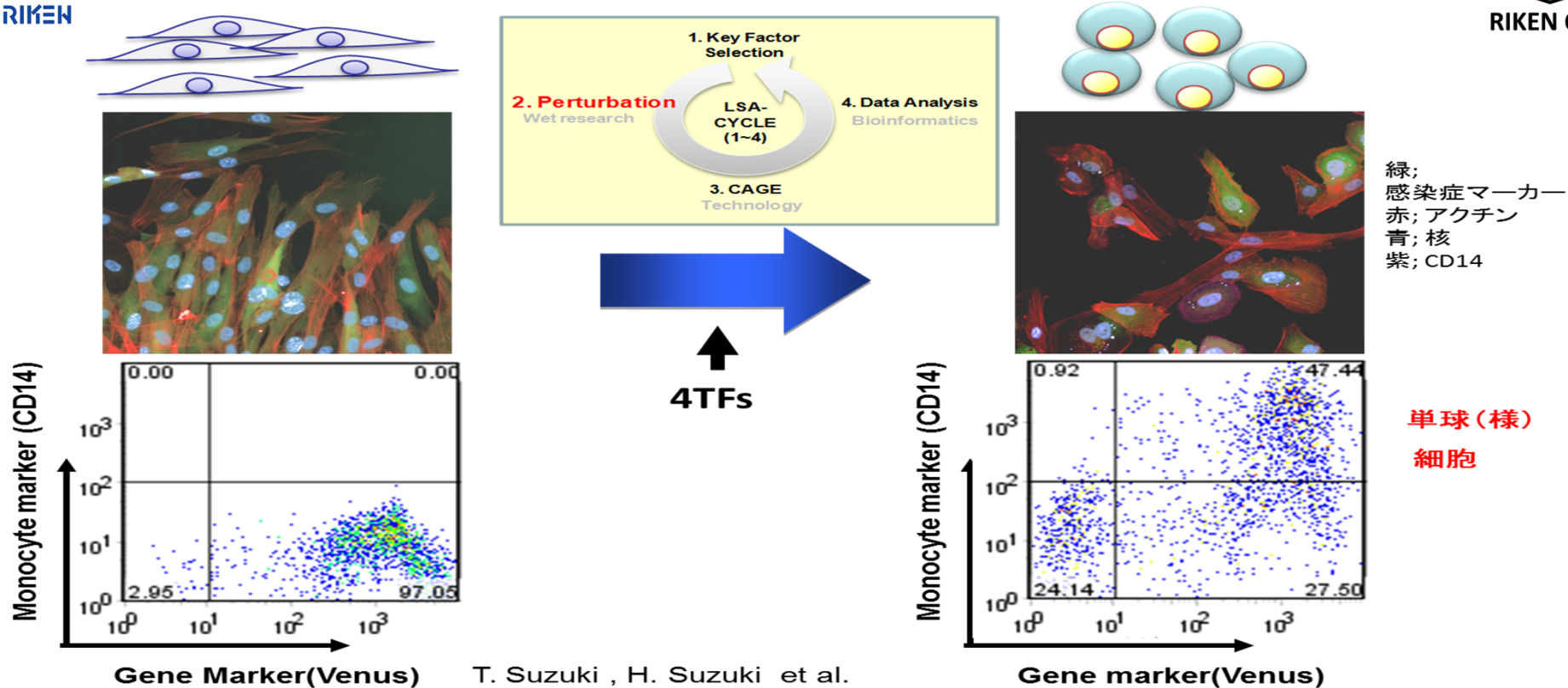


単球固有ネットワーク

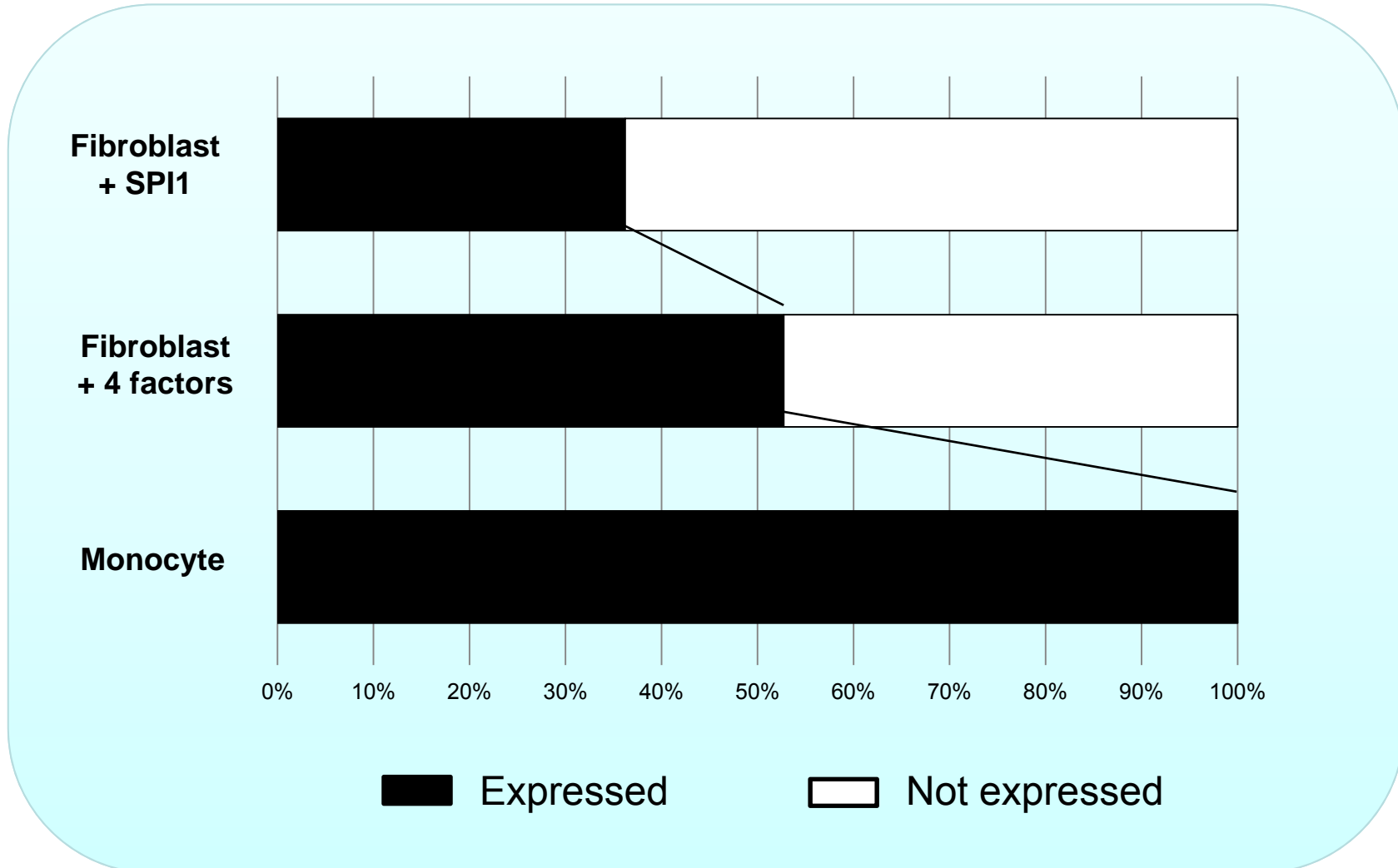


“Snapshot”

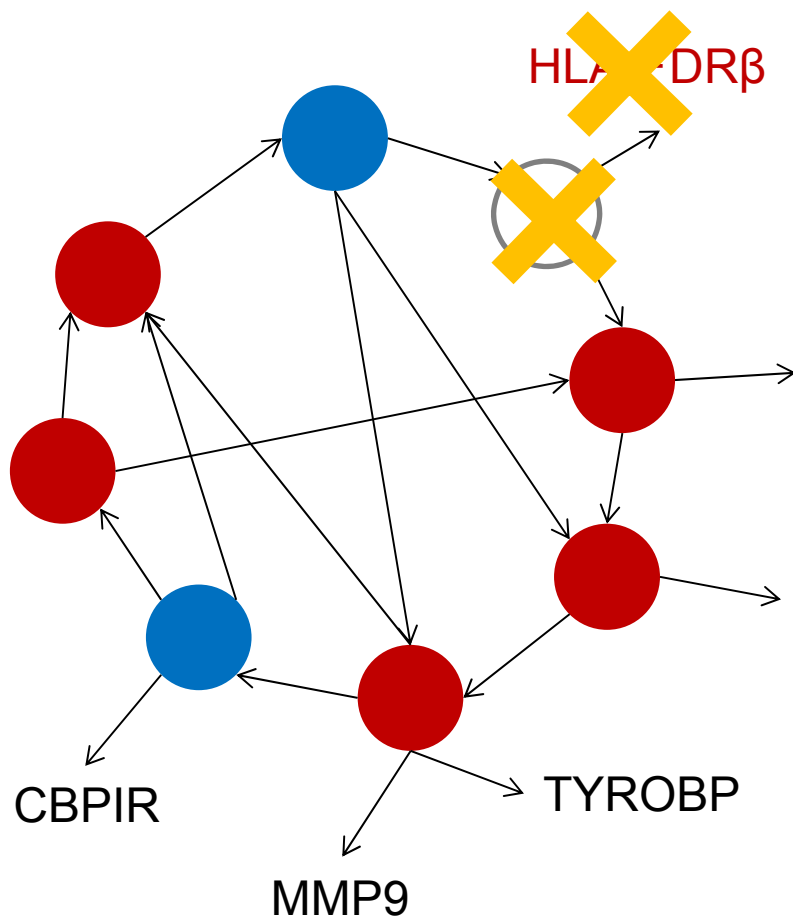




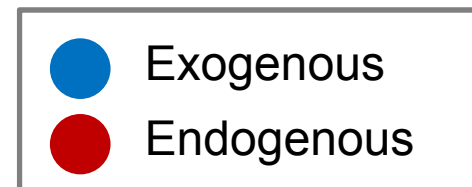
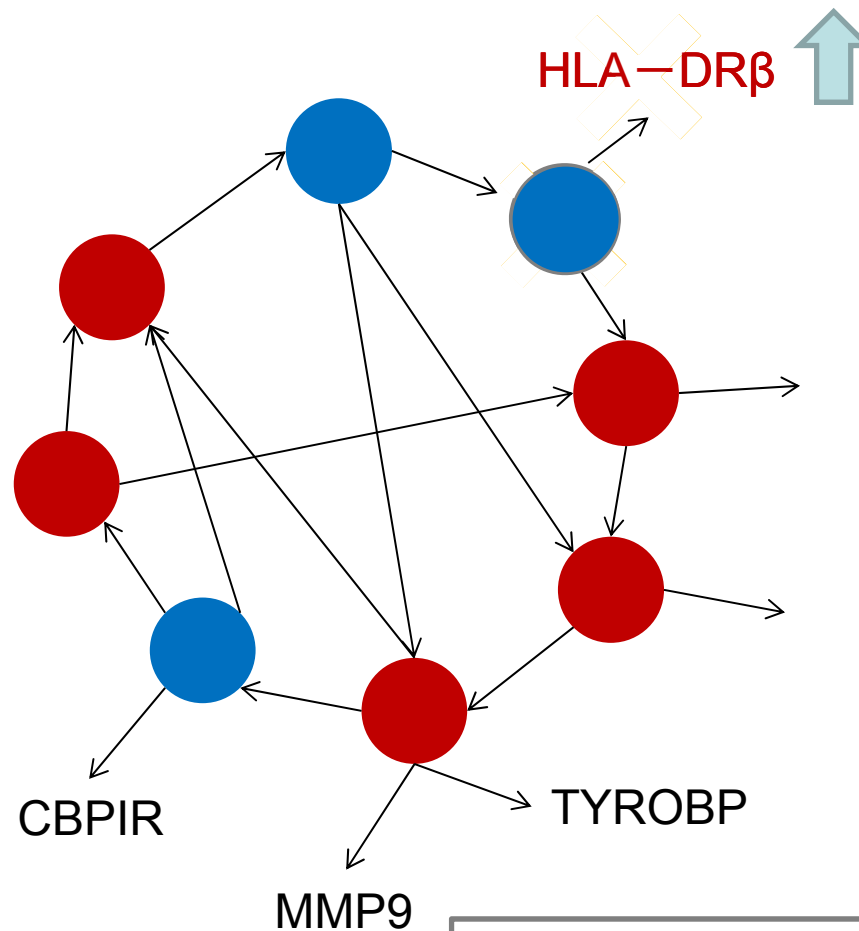
単球特異的遺伝子の発現レベル

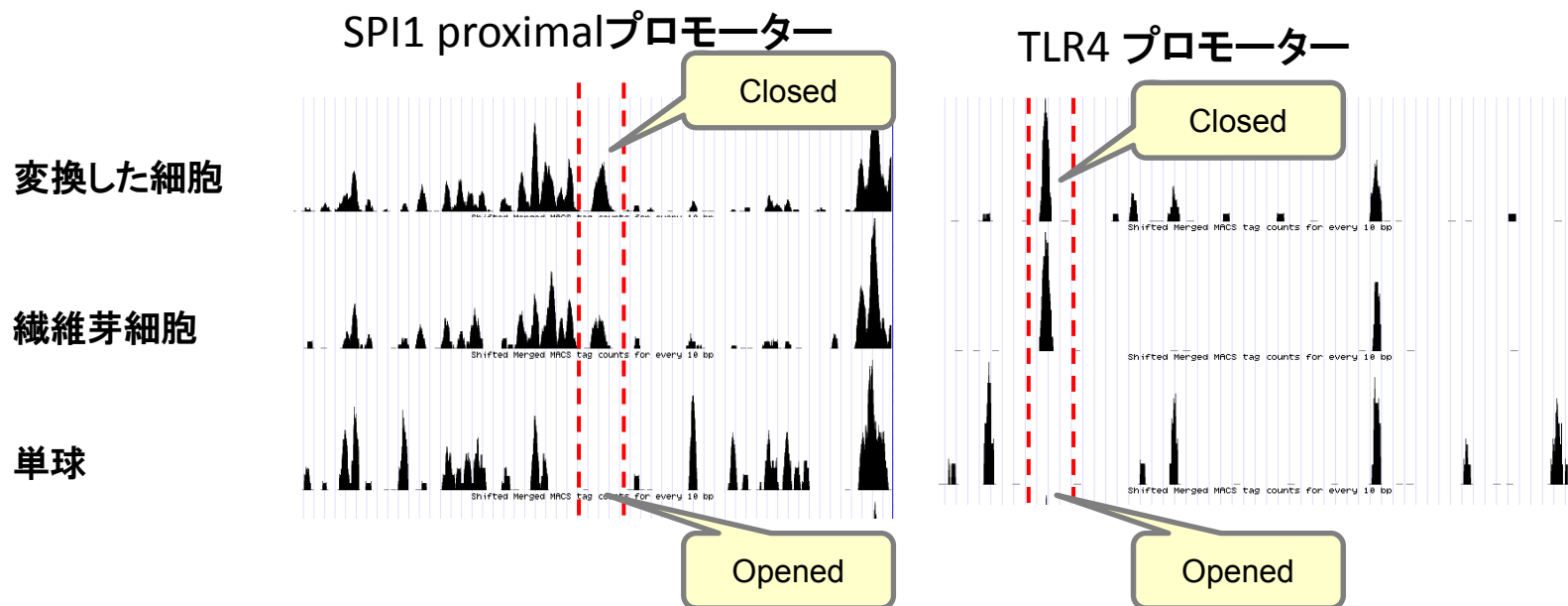
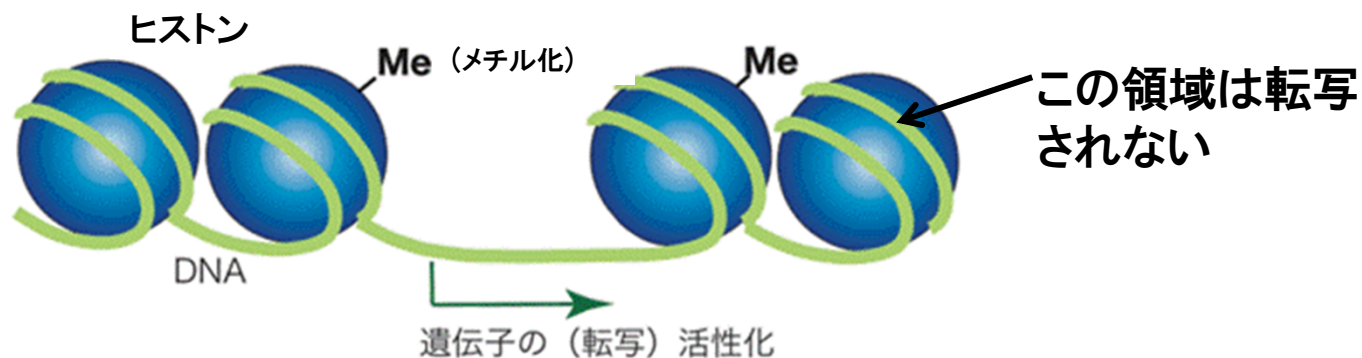


従来の状況



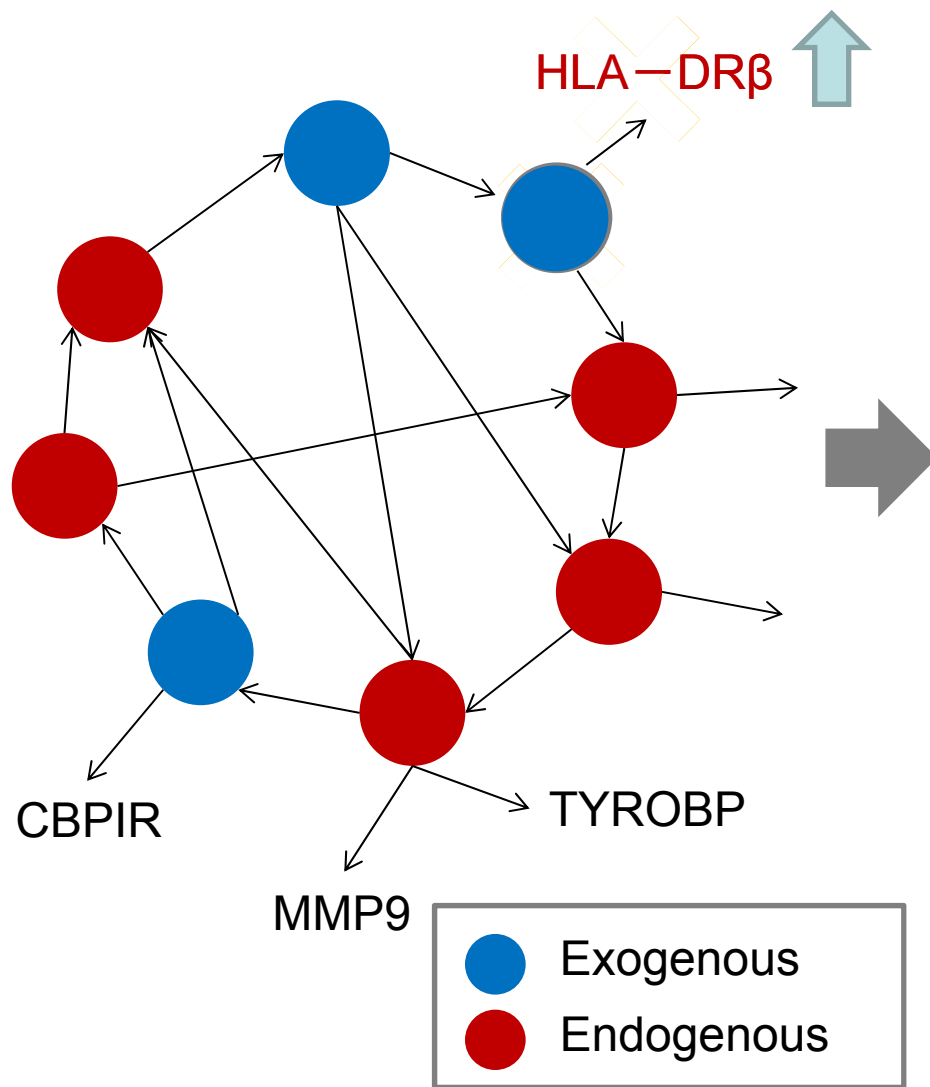
現在の状況



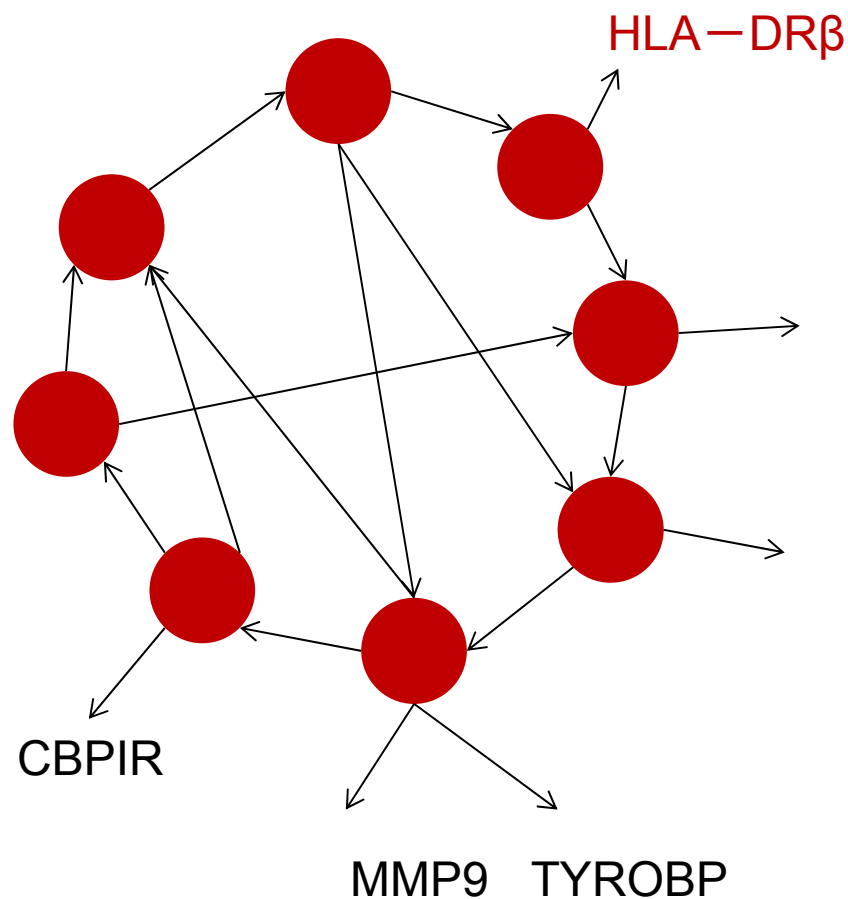


クロマチンの状態は、すべてのキー要素が導入された後でさえまだ閉じている

現在の状況



究極の目標



	Start cell	Target cell	Key factors	Species	Author	publication
1	Fibroblast	Monocyte	SPI1, CEBPA/B	mouse	Feng et al. (Graf)	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Apr 22;105(16):6057-62. Epub 2008 Apr 18.
2	Mesoderm	Cardiomyocyte	Gata4, Tbx5, Smarcd3	mouse	Takeuchi, Bruneau	Nature. 2009 Jun 4;459(7247):708-11. Epub 2009 Apr 26.
3	Fibroblast	Neuron	Ascl1, Brn2, Myt1l	mouse	Vierbuchen et al. (Wernig)	Nature. 2010 Feb 25;463(7284):1035-41. Epub 2010 Jan 27.
4	Fibroblast	Cardiomyocyte	Gata4, Mef2c, Tbx5	mouse	Ieda et al.	Cell. 2010 Aug 6;142(3):375-86.
5	Fibroblast	hematopoietic stem cell	Oct4	human	Szabo et al.	Nature. 2010 Nov 25;468(7323):521-6. Epub 2010 Nov 7.
6	Fibroblast	Cardiomyocyte	Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc	mouse	Efe et al.	Nat Cell Biol. 2011 Mar;13(3):215-22. Epub 2011 Jan 30.
7	Fibroblast	hepatocyte	Gata4, Hnf1a, Foxa3, P19 inactivation	mouse	Huang et al.	Nature. 2011 May 11;475(7356):386-9. doi: 10.1038/nature10116.
8	Fibroblast	Neuron	Ascl1, Brn2, Myt1l, NeuroD1	human	Pang et al. (Wernig)	Nature. 2011 May 26;476(7359):220-3. doi: 10.1038/nature10202
9	Fibroblast	dopaminergic neuron	Ascl1, Nr4a2, Lmx1a	mouse, human	Caiazzo et al.	Nature. 2011 Jul 3;476(7359):224-7. doi: 10.1038/nature10284.
10	Fibroblast	Monocyte	SPI1, CEBPA/B	mouse	Feng et al. (Graf)	Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Apr 22;105(16):6057-62. Epub 2008 Apr 18.

Cell engineering

Fibroblast was induced to Myoblast by MyoD

Holtzer H. et al, *PNAS*, 87, 7988-8992 (1990)

マスター遺伝子の
コンセプト

Pancreas cell was induced to liver cell by Cebpb

Toch et al, *Nat Cell Biol*, 2, 879-887 (2000) and Melton et al 2008

iPS was induced from fibroblast
by introducing 4 factors

Yamanaka et al, *Cell*, 126, 663-676 (2006)

細胞変換

1990

2000

2001

2006

2008

2009

マスのキー遺伝子がFANTOM DBから抽出された

キー遺伝子の抽出

F
A
N
T
O
M

FANTOM DB

FANTOM4 clarified that more than 50 TFs works in a concerted way to differentiate monoblast to monocyte. Multiple elements can be extracted from “natural basin network map”

FANTOMの究極の目標:
“ゲノムに何が書かれているのか?”

・ゲノムシーケンス?

・トランスクリプトーム?

・プロモーター活性?

分子Basin Network
(ncRNAを含む)



FANTOM Collaborators, Thanks!



Australia

Garvan Institute of Medical Research

Mark ROBINSON, Aaron STATHAM, Dario STRBENAC

MMRI

Geoffery FAULKNER, Kyle UPTON

University of New South Wales

Levon KHACHIGIAN, Margaret PATRIKAKIS

University of Queensland, Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology (AIBN)

Anthony BECKHOUSE, Liam FEARNLEY, Kelly HITCHENS, Kim-Anh Le Cao, Elizabeth MASON,
Lars NIELSEN, Elizabeth MASON, Dipti VIJAYAN, Christine WELLS, Ernst WOLVETANG

WAIMR

Peter KLINKEN, Louise WINTERINGHAM

WEHI

Yunshun CHEN, Belinda PHIPSON

Canada

McGill University

Mathieu BLANCHETTE, Josée DOSTIE, James FRASER, Hisashi MIURA, Mathieu ROUSSEAU

University of British Columbia

Tyler UNNEL, Daniel GOLDOWITZ, Thomas HA, Matt LAROUCHE, Gloria MAK, Doug SWANSON,
Peter ZHANG, Julie CHEN, Anthony MATHELIER, Wyeth WASSERMAN

Danmark

University of Copenhagen

Robin ANDERSSON, Jette BORNHOLDT, Mette BOYD, Ilka HOOFF, Mette JORGENSEN, Kang LI,
Berit LILJE, Troels MARSTRAND, Albin SANDELIN, Eivind VALEN, Xiaobei ZHAO, Yun CHEN, Jakob
ENGELBRECHT

France

University Pierre and Marie Curie

Alessandra CARBONE, Richard HUGUES



FANTOM Collaborators, Thanks!



Germany

Charite Berlin

Gundula SCHULZE-TANZIL

Charite Universitätsmedizin Berlin

Magda BABINA, Sven GUHL

Universtiy of Regensburg

Matthias EDINGER, Michael REHLI, Christian SCHMIDL

Italy

Fondazione Bruno Kessler

Davide ALBANESE, Marco CHIERICI, Cesare FURLANELLO, Giuseppe JURMAN, Marco

LNCIB

Emiliano DALLA, Silvano PIAZZA, Claudio SCHNEIDER, Roberto VERARDO, Yari CIANI

SISSA

Laura CIMATTI, Stefano GUSTINICH, Silvia ZUCCHELLI

Telethon

Beatrice BODEGA, Triantafyllos PAPANOUNTAS, Valerio ORLANDO, Carolina PREZIOSO

Japan

AIST, CBRC

Katsuhisa Horimoto

AIST, Tokyo

Martin FRITH, Paul HORTON, Kentaro TOMII

Database Center for Life Science(DBCLS)

Hidemasa BONO

The University of Tokyo, IMS

Chieko KAI

Keio University

Jun-ichi FURUSAWA, Shigeo KOYASU, Kazuyo MORO, Hideyuki SAYA

Kyushu University

Daisuke SUGIYAMA

Nagahama Institute of Bio-Science and Technology

Toshimichi IKEMURA, Yuki IWASAKI



FANTOM Collaborators, Thanks!



National Institute of Genetics

Takashi GOJOBORI, Kazuho IKEO, Mitsuru MORIMOTO, Yaskazu NAKAMURA, Yuichi KODAMA, Eli

Ochanomizu University

Jun SESE, Aika TERADA

Ohu University

Mitsuhiro OHSHIMA

Osaka Institute of Technology

Kojiro YANO

Osaka University

Hideo MATSUDA, Shigeto SENOO, Yoichi TAKENAKA, Masahide HAMAGUCHI, Hiromasa

RIKEN Advanced Science Institute

Mitsuko HARA, Soichi KOJIMA, Hideki TATSUKAWA

RIKEN Bioinformatics And Systems Engineering division

Takaho ENDO, David GIFFORD, Kei IIDA, Shuji KAWAGUCHI, Koro NISHIKATA, Tetsuro TOYODA

RIKEN Bio Resource Center

Yukio NAKAMURA

RIKEN Center for Developmental Biology

Hideki ENOMOTO, Guojun SHENG, Yohei YONEKURA, Masayo TAKAHASHI, Michiko MANDAI,

RIKEN Omics Science Center

Rehab ABDELHAMID, Mieko ADACHI, Takahiro ARAKAWA, Erik ARNER, Hiroto ATSUI, Nicolas

RIKEN Research Center for Allergy and Immunology

Hiroshi KAWAMOTO, Norihiko INOUE, Mariko OKADA, Masaki NOMURA, Kaoru TAKAHASHI,

Saitama Medical University

Yosuke MIZUNO, Yutaka NAKACHI, Yasushi OKAZAKI, Yukiko YATSUKA

The University of Tokyo

Kiyoshi ASAI, Michiaki HAMADA, Hisanori KIRYU, Kenta NAKAI, Sung-Joon Park, Junko TSUJI

The University of Tokyo, IMS

Toshio KITAMURA, Fumio NAKAHARA, Toshiyuki NAKAMURA, Hiroki SATO, Takaaki SUGIYAMA,

Tohoku University

Hozumi MOTOHASHI, Hironori SATOH, Mikiko SUZUKI, Masayuki YAMAMOTO

Tokyo Medical and Dental University

Soichi OGISHIMA, Hiroshi TANAKA



FANTOM Collaborators, Thanks!



- Tokyo Univ. of Pharm. and Life Sciences
Yuan BO, Tadasuke NOZAKI, Hiroo TOYODA, Yuta YOSHINO
- Kingdom of Saudi Arabia
KAUST
Intikhab ALAM, John ARCHER, Vladmir BAJIC, Carlo CANNISTRACI, Yanal GHOSHEH, Boris
- Korea
Kyungpook National University
Weonju LEE, Wonyoung SUK
- Norway
Norwegian University of Science and Technology
Finn Drabros, Pål Sætrom, Morten Beck Rye, Kjetil Klepper
Univ of Bergen
Gemma DANKS, Vedran FRANKE, Vanja HABERLE, Boris LENHARD, Chris NEPAL, Christopher
Rossiya
VIGG
Alexander FAVOROV, Artem KASIANOV, Ivan KULAKOVSKIY, Vsevolod MAKEEV, Ilya
- South Africa
University of Cape Town, IIDMM
Frank BROMBACHER, Reto Guler
- Spain
Centre for Genomic Regulation
Andrea TANZER, Sarah DJEBALI, Roderic GUIGÓ, Cedric NOTREDAME
- Sweden
Karolinska Intitutet
Niklas MEJHERT, Lukasz HUMINIECKI, Peter ARNER, Anna EHRLUND, Karl EKWALL, Dario
Stockholm Univ
Lukas KALL
- Switzerland
University of Basel
Piotr BALWIERZ, Florian GEIER, Erik van NIMWEGEN, Saeed OMIDI, Mikhail PACHKOV, Peter
Ecole Polytechnique Federale de Lausanne(EPFL)
Bart DEPLANCKE



FANTOM Collaborators, Thanks!



ETH Zurich

Michael DETMAR, Sarah KRAMPITZ

The Netherlands

AMC

Teunis BH GEIJTENBEEK

Hubrecht Institute

Marc VAN DE WETERING

Leiden University Medical Center

Peter Bram't HOEN, Erik A SCHULTES, Eleonora de KLERK, Christine MUMMERY, Robert PASSIER

UK

MRC Clinical Sciences Centre

Claudia Ribeiro DE ALMEIDA, Ines DE CASTRO, Ines DE SANTIAGO, Carmelo FERRAI, Kelly

University of Bristol

Hai FANG, Julian GOUGH, David MORAIS, Owen RACKHAM

University of Edinburgh, HGU

James PRENDERGAST, Stuart SEMPLE, Sarah AITKEN, Sarah BAKER, Alison MEYNERT, Martin

University of Edinburgh, Roslin Institute

Richard AXTON, Ken BAILLIE, Adam BALIC, Dave BURT, Margaret DAVIS, Malcolm FISHER, Tom

Wellcome Trust Sanger Institute

Bronwen AKEN, Stephen SEARLE, Jennifer HARTROW, Laurens WILMING

University of Nottingham

Alan KNOX

USA

Albert Einstein College of Medicine

Jessica MAR

Cell Ontology Project, Lawrence Berkeley National Laboratory

Christopher J. MUNGALL, Judith A. BLAKE, Alexander DIEHL

Children's Hospital Boston

Michela FAGIOLINI



FANTOM Collaborators, Thanks!



Columbia University

Mariano ALVAREZ, Mukesh BANSAL, Andrea CALIFANO, Celine LEFEBVRE, Gonzalo LOPEZ,

CSHL

Carrie DAVIS, Thomas GINGERAS

Dana-Farber Cancer Institute, Harvard

John QUACKENBUSH

Harvard

Gabriel ALTSCHULER, Emmanuel DIMONT, Winston HIDE, Shannan HO SUI, Oliver HOFMANN,

Ludwich Institute for Cancer Research

Bing REN

MEEI

Albert EDGE, Judith KEMPFLE

Stanford University

Anshul KUNDAJE, Serafim BATZOGLOU, Sofia KYRIAZOPOULOU

The Jackson Laboratory

Richard BALDARELLI, Carol BULT

University of California, Berkeley

Ben BROWN

University of Delaware

Mary C. FARACH-CARSON, Swati PRADHAN

University of Miami

Mohammad FAGHIHI, Claes WAHLESTEDT

VUMC

Margherita FRANCESCATTO, Peter HEUTINK, L. PARDO-CORTES, I.H. PHILIPPENS, Patrizia

Wayne State University

Hui JIA, Leonard LIPOVICH, Emily J. WOOD

WISTAR

Meenhard HERLYN, Rolf SWOBODA

St. Laurent Institute

Philip KAPRANOV, George LAURENT