

# 理研 科学力展開プラン

[RIKEN Initiative for Scientific Excellence]

①

研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する

**Pioneer a research management model for maximizing research and development results**

理研全体の最適化に向けて本部機能を強化。また、定年制と任期制の研究人事制度を一本化し、新たなテニュア制度を構築する等、研究開発成果最大化のための研究運営システムを開拓し、国立研究開発法人のモデルに。

We will strengthen RIKEN's headquarter functions to achieve optimal performance throughout the organization, integrate our currently divided personnel systems for permanent and fixed-term employees, introduce a new tenure-track system, and work to pioneer a new research management system that will serve as a model for all National Research and Development Institutes.

②

至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する

**Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence**

社会ニーズに対応し、社会を牽引する研究開発を実施。そのため、基礎研究を深化させ、分野を越えた取組みを強力に推進。最先端で魅力ある研究グループ、大型研究基盤施設等を核として世界の優秀な研究者を糾合。これらによる至高の科学力で研究成果を創出。

We will respond to the needs of society with forward-looking research and development by deepening our basic research efforts and actively promoting interdisciplinary undertakings. With our pioneering research groups and state-of-the-art research infrastructure, we will attract outstanding researchers from around the world capable of generating results of the highest scientific excellence.

③

イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する

**Become a hub for science and technology innovation**

全国の大学と一体となって科学力の充実を図り、これを、国内外の研究機関や大学・産業界と形成する「科学技術ハブ」機能を通して展開し、イノベーションを生み出す。

We will strive for scientific excellence in close collaboration with Japan's universities, and serve as a science and technology hub for research institutions and industries around the world to achieve advances in innovation.

④

国際頭脳循環の一極を担う

**Serve as a focal point for global brain circulation**

グローバル化された国際標準の研究環境を構築し、優秀な外国人研究者にとって魅力ある研究所とし、我が国を世界的な頭脳循環の一極にしていく。

We will build a world-class research environment meeting the highest global standards to attract outstanding researchers from other countries and regions, thereby making Japan a focal point of global brain circulation.

⑤

世界的研究リーダーを育成する

**Foster the development of world-class leaders in scientific research**

短期的成果主義から脱却を目指し、優秀な若手研究者を長期的・安定的に雇用するシステム、キャリアパスを構築。国際的人事交流により、世界的研究リーダーを育成。

We will depart from strategies directed at achieving short-term results, and will design and implement a long-term, stable employment system offering attractive career paths for young researchers of superior ability. By tapping into the global exchange of personnel, we will foster the development of world-class leaders in scientific research.



理化学研究所 理事長  
President of RIKEN  
松本 紘（工博）  
Hiroschi Matsumoto, Ph.D.



# バイオリソース研究センター

今やバイオリソースは生命科学の発展には欠くことのできない「知の礎」です。

これまでの科学技術の「知の結晶」であり、そして、これからの新たな発見へと導く「知の源」。過去と未来をつなぎ、無限の可能性を秘めた研究用生物材料、それがバイオリソースです。

同時に生物という特性が故に、一度失えば二度と手に入れることはできない、まさに「財産」なのです。

この貴重なバイオリソースを研究コミュニティより「収集」すること、

特性を維持し、同時にクオリティを高め「保存」すること、

そして再び国内外の研究コミュニティに「提供」すること。

この一連のサイクルでライフサイエンスの発展に繋げることが、私たちのミッションです。

「健康」「環境」「食物」……。

まさに今、世界は「持続可能な地球」であり続けるために解決すべきさまざまな課題に直面しています。

こうした課題を解決するために、研究コミュニティからの信頼を集め、

時代を経てもクオリティの高いバイオリソースを継続的に提供すること。

そして、研究の新たなトレンドを創り出すバイオリソースを整備すること。

それが私たちに与えられた使命なのです。

「実験動物」「実験植物」「ヒト・動物細胞」「遺伝子」「微生物」。

そしてこうしたバイオリソースに関する情報・技術を携えて、

バイオリソース研究センターは世界の科学の発展のために挑戦しつづけます。

[BIORESOURCE RESEARCH CENTER]

Bioresources are today a foundation of knowledge, indispensable to the development of life sciences.

They are a product of knowledge yielded from science and technologies cultivated to date, and a source of knowledge that will lead us to new discoveries.

Bioresources are experimental biological materials that connect the past and future and offer infinite possibilities.

The very fact that they are living matter

never to be regained once they are lost makes bioresources a truly precious asset.

We collect these precious bioresources from research communities, preserve their characteristics and store them in a state of high quality, and offer them back to domestic and foreign research communities.

Our ultimate goal, pursued through the above process, is to promote life sciences by facilitating the use of bioresources.

Today, the world is confronted by a host of issues that must be addressed to maintain global sustainability—issues related to health, the environment, and food, just to name a few.

As our contribution to resolving these issues, we hope to acquire the trust of research communities and continually offer quality bioresources that remain unaltered through time. Eventually, we hope to provide bioresources that will initiate new trends in research. This is the mission we have adopted.

Empowered with bioresource information and technologies on experimental animals and plants, human and animal cells, genes, and microbes, the BioResource Research Center will continue to embrace diverse challenges for the global advancement of science.



# 組織

## [ORGANIZATION]



# 目次

[CONTENTS]

## RIKEN BRC Annual Report 2018～2019

## 事業・成果

### Activities in the RIKEN BioResource Research Center

センター長挨拶 Greetings	4
新センター長挨拶 Greetings	6
1年のハイライト Highlights of the Year	8
世界の中の理研BRC BRC on the global stage	10
バイオリソースの提供 Distribution of Research Materials	11
受賞 Awards	12
実験動物開発室 Experimental Animal Division	16
実験植物開発室 Experimental Plant Division	20
細胞材料開発室 Cell Engineering Division	24
遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division	28
微生物材料開発室 Microbe Division: Japan Collection of Microorganisms	32
統合情報開発室 Integrated Bioresource Information Division	34
バイオリソース品質管理支援ユニット Support Unit for Quality Management	36
遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division	38
疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics	40
マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic	42
iPS創薬基盤開発チーム iPSC-based Drug Discovery and Development Team	44
iPS細胞高次特性解析開発チーム iPS Cell Advanced Characterization and Development Team	46
次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム Next Generation Human Disease Model Team	48
植物-微生物共生研究開発チーム Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team	50
篠崎連携研究グループ (機能開発研究グループ) Shinozaki Research Collaborative Group	52
研究発表 Publications	54

## 適切な運営に向けた取り組み

### Initiatives for the Better Management of the RIKEN BioResource Research Center

広報活動 Publicity Activities	64
人材育成への取り組み Efforts to Foster Personnel	68
安全管理の取り組み Initiatives in the Area of Safety Management	74
予算と人員 Budget & Personnel Organization	76
評価 Evaluations	84

# Contents



# センター長挨拶

## Greetings

バイオリソース研究センター センター長  
Director of BioResource Research Center

小幡 裕一 (理博)  
Yuichi OBATA, Ph.D.



国立研究開発法人理化学研究所（理研）は、7年間の第4期中長期計画を2018年（平成30年）4月1日に開始しました。今期の目標は、研究開発成果の最大化です。目標達成のために、1. 研究所システムの構築、2. 戦略的研究開発の推進、及び3. 世界最先端の基盤の構築・運営・高度化、以上の三つの計画を定めました。今期では、バイオリソースセンターは、バイオリソース研究センター（BioResource Research Center : BRC）と改称し、3番目の計画である世界最先端の基盤として世界最高水準のバイオリソースの収集・保存・提供を行うとともに、バイオリソースの利活用に資する研究開発を推進することになりました。

バイオリソースは、幅広い分野のライフサイエンス研究や産業活動に必要不可欠な研究材料であり、科学技術イノベーションの推進における重要な知的基盤として、戦略的・体系的に整備する必要があります。本研究では、我が国の中核的拠点として、研究動向を的確に把握し、社会的ニーズ・研究ニーズに応え、①世界最高水準のバイオリソース整備事業を実施いたします。また、バイオリソース整備事業を効果的・効率的に実施するために、②保存・利用技術等の開発を行う基盤技術開発事業を実施いたします。さらに、研究動向及びニーズに的確に対応するため、③バイオリソース関連研究開発プログラムを実施いたします。加えて、バイオリソース事業に関わる人材の育成、研究コミュニティへの技術移転のための技術研修や普及活動を行うことといたしております。

理研BRCは、半世紀に亘る研究コミュニティの要望と政府の理解と支援を得て、理研が設置した生命科学のための研究基盤です。2001年創立以来、バイオリソースの中で最も主要なリソースである実験動物マウス、シロイヌナズナ等の実験植物、ヒト及び動物由来の培養細胞株、遺伝子材料及びこれらのバイオリソースの特性情報にも焦点をあてて事業を展開してきました。2005年には微生物も対象に加えました。理研BRCは、国民の期待に応えるために我が国で開発された独自のバイオリソースを中心に整備し、世界でもone and onlyのセンターとなることを目指してきました。また、利用されて初めて価値のあるセンターであり、利用価値が高く、かつ実験結果の再現性を確保したバイオリソースを整備・提供することを使命としてきました。これまで、研究コミュニティの多大な支援を受けて、当センターの各バイオリソースの整備・保存数は、世界の三大拠点の一つにまで成長しました。また近年は、年間約15,000件、通算では250,000件を超えるバイオリソースを国内外の大学、研究機関、産業界へ提供してきました。その約25%が海外の機関であり

国際的バイオリソース機関として認知され、利用されています。

研究基盤には継続的かつ安定的な運営が求められます。しかし、ニーズが存在することが前提条件であり、社会ニーズ、研究ニーズ、さらには研究動向を把握し、必要とされるバイオリソースを的確に整備・提供する必要があります。従って、バイオリソースの整備方針については継続性と先導性が、組織運営については、継続性と流動性の両立が求められます。特に、今期からは、センターの名称に「研究」が加えられることになり、バイオリソース関連研究開発プログラムの内容を研究ニーズと動向に沿って刷新することを計画しました。2年以上前からセンター内の議論、国内諮問委員会である5つのリソース検討委員会とレビュー委員会、さらに国際諮問委員会であるバイオリソースセンターアドバイザリーカウンシルからの助言・提言を受けて、検討を重ねてきました。この結果、3開発チームの活動を終了し、新しく3つの開発チームを立ち上げることになりました。新設の3チームは、我が国発の発見・発明であるiPS細胞、特に難病患者由来のiPS細胞を用いた創薬研究を加速するための「iPS細胞高次特性解析開発チーム：林洋平リーダー」、環境と食料の研究を推進するための「植物—微生物共生研究開発チーム：市橋泰範リーダー」、そして、難病と加齢性疾患の最適化医療の実現を目指す「次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム：天野孝紀リーダー」です。それぞれのチームは2018年度より研究開発を開始しました。また、2017年度に京都府ならびに理事長の支援を受けて、京都大学iPS細胞研究所との連携で発足した「iPS創薬基盤開発チーム：井上治久リーダー」は、けいはんな地区に設置した研究室の開所式を2018年4月に行い、本格的に稼働しました。さらに、「マウス表現型解析開発チーム」の前任のリーダーが退職し、田村勝博士がリーダーとして着任しました。加えて、2つの部門が存在した情報部門を統合・拡充して、「統合情報開発室」とし、榊屋啓志博士が2019年4月1日に着任することが内定しました。

私は2019年3月31日をもって、センター長を退任しました。長い間、ご支援ありがとうございました。4月1日には、城石俊彦博士が新センター長として着任します。

バイオリソース研究センターは、引き続き「信頼性」「継続性」「先導性」を事業の柱として、研究基盤として活動してまいります。今後も引き続き当センターと城石センター長への皆様のご支援を何卒お願い申し上げます。

RIKEN, National Research and Development Institute has embarked on the Fourth Mid- to Long-Term Plan from April 1st, 2018. The target of RIKEN during this term is maximization of R&D achievements. To accomplish the target, the following three plans are set: Plan 1: Set up/operation of a system at RIKEN to create innovation. Plan 2: Promotion of strategic R&D to address national and societal demands. Plan 3: Promotion of research and development, maintenance, shared use, and utilization of the world's top-level research infrastructure. At the start of this term, the name of RIKEN BioResource Center was changed to RIKEN BioResource Research Center (RIKEN BRC). Infrastructure-related improvements will be made for the collection, preservation and provision of biological resources (bioresources) required for research and development in the life sciences. Research on the usage and application of bioresources will be also carried out.

Bioresources are research materials indispensable for many life science researches and industrial activities. As vital intellectual infrastructure for the promotion of science, technology and innovation, bioresources need to be strategically and systematically collected, managed and upgraded. As Japan's core center in this area of research, research trends must be comprehended accurately and research as well as social needs must be met. To that end, efforts need to be undertaken are as follows: ① a Bioresource Infrastructure Program of the world's highest level will be implemented. In order to effectively and efficiently carry out the Bioresource Infrastructure Program, ② a Key Technology Development Program to develop and improve the preservation and utilization techniques will be carried out. Furthermore, in order to respond appropriately to research trends and needs, ③ Bioresource Frontier Programs will be conducted. Moreover, scientists and technical staff engaging in bioresource infrastructure operation will be fostered. In addition, technical training courses as well as dissemination and public relations activities will be carried out for technology transfer to the research community.

RIKEN BRC was established by RIKEN BRC as a research infrastructure for life science with the understanding and support of Japanese government and half century-long request from research community. RIKEN BRC has been focusing on the major bioresources since its establishment in 2001; i.e., experimental mouse strains, model plants such as arabidopsis, cell lines of human and animal origin, genetic materials, as well as relevant information associated with these bioresources. In 2005, microorganisms have been added to our bioresources. In order to respond to the expectation from the government and research community, we have been mainly collecting bioresources originally developed in Japan and have made effort to become a unique facility serving the world. RIKEN BRC is valuable for scientific community only when our bioresources are used. Therefore, our mission has been to collect and provide bioresources of highly useful with guaranteed reproducibility in experimental results. So far, with the great support by research community, our Center has grown up to be one of the three major repositories of each of respective bioresources in the world. In these years, we have provided 15,000 items annually, over 250,000 items since the start of our operation to domestic and foreign universities, research institutions and industries. Over 25% of our

distribution go to foreign institutions indicating the Center is recognized and widely used as one of the major international bioresource centers.

Sustainable and stable operation is required for a research infrastructure. However, needs for bioresources are the most important precondition. We should grasp social and research needs as well as research trend and collect and provide requested bioresources in timely manner. Therefore, sustainability and leadership are required for the collection, management and distribution of bioresources, on the other hand sustainability and flexibility are required for operation of the Center. Since the word “Research” is added in the name of Center at the beginning of the Fourth Mid- to Long-Term Plan, it became apparent that the teams in the Bioresource Frontier Programs were needed to be reformed based on research needs and trends. New candidate research plans had been discussed within our Center for more than 2 years and went through vigorous processes of review and recommendations by the domestic committees including the five Resource Committees and the Review Committee for R&D as well as the international BioResource Center Advisory Council (BRAC). Out of these discussions came out with the proposal to terminate three of the existent research and development teams and to create three new teams within the Bioresource Frontier Program. The first one is “the iPS Cell Advanced Characterization and Development Team: Dr. Yohei Hayashi, Team Leader” to accelerate drug discovery using the prominent discovery and invention of our nation, iPS cells, especially those derived from patients with intractable diseases. The second is “the Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team: Dr. Yasunori Ichihashi, Team Leader” to promote research for environment and food production. The third is “the Next Generation Human Disease Model Team: Dr. Takayuki Amano, Team Leader” to realize precision medicine for age-related diseases and intractable diseases. Moreover, “iPSC-based Drug Discovery and Development Team: Dr. Haruhisa Inoue, Team Leader”, established in 2017 with the support of Kyoto Prefectural Government and RIKEN President and launched in cooperation with Kyoto University the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), had an opening ceremony of the facility in Keihanna Science City on April 9, 2018 and is now in full-scale operation. As The former Leader of “Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis” left the Center, Dr. Masaru Tamura took up the post on April 1, 2018. In addition, we established a new “Integrated Bioresource Information Division” by uniting two IT-related sections and expanding their capacities. Appointment of Dr. Hiroshi Masuya as a Head of the Division was approved by the RIKEN Board of Executive Directors and he will take up the post on April 1, 2019.

I resigned as Director of RIKEN BRC on March 31, 2019. I am very grateful for your continuous supports and encouragement while I was in the position. Dr. Toshihiko Shiroishi will be the successor starting on April 1, 2019. RIKEN BRC is committed to functioning as a research infrastructure under the founding three principles of “Trust, Sustainability, and Leadership”. We ask for your understanding and continued support for the Center and the Director Shiroishi.



# 新センター長挨拶

## Greetings

バイオリソース研究センター 新センター長  
The New Director of  
BioResource Research Center

城石 俊彦 (理博)  
Toshihiko SHIROISHI, Ph.D.



2018年(平成30年)4月1日、国立研究開発法人理化学研究所(理研)は第四期中長期計画を開始しました。同日よりバイオリソースセンターは、バイオリソース研究センター(BioResource Research Center: BRC)と改称し、世界最高水準のバイオリソースの収集・保存・提供を行うとともに、バイオリソースの利活用に資する研究開発を推進します。

バイオリソースは生物遺伝資源とも呼ばれ、生命科学の研究開発において必要不可欠な研究材料を意味しています。理研BRCは、2001年創立以来、バイオリソースの中で最も主要なリソースである実験動物マウス、実験植物シロイヌナズナ、ヒト及び動物由来の培養細胞株、遺伝子材料及びこれらのバイオリソースの特性情報にも焦点をあてて事業を実施してきました。2005年には微生物も対象に加えました。理研BRCは、半世紀に亘る研究コミュニティの要望と政府の理解と支援を得て理研が設置した生命科学のための研究基盤です。期待に応えるために我が国で開発された独自のバイオリソースを中心に整備し、世界でも特色のあるセンターとなることを目指してきました。また利用されて初めて価値のでるセンターであり、利用価値が高く、かつ実験結果の再現性を確保されたバイオリソースを提供することを使命としてきました。これまで、研究コミュニティの多大な支援を受けて、当センターの各バイオリソースの整備・保存数は、世界の三大拠点の一つにまで成長しました。また近年は、年間約15,000件、通算では250,000件に近いバイオリソースを国内約7,000機関、国外69ヶ国5,000機関に提供してきました。これらのバイオリソース整備事業に加えて、増加する一方のバイオリソースを安定的かつ効率的に保存するための技術開発を行う基盤技術開発事業、またニーズに応えるための新規バイオリソースの開発やバイオリソースの特性解析を行うバイオリソース関連研究開発プログラムを実施してきました。

研究基盤には継続的かつ安定的な運営が求められます。しかし、そこにはニーズが存在することが前提条件であり、社会ニーズ、研究ニーズに応えるため、研究動向を把握し、必要とされるバイオリソースを整備する必要があります。研究は生き物であり、次々と新しい分野が開拓され、新しいバイオリソースが開発

されると同時に必要となります。従って、バイオリソースの整備方針については継続性と先導性が、組織体制については、継続性と流動性が求められます。このような観点から、理研第4期中長期計画について、2年以上前からセンター内で議論し、さらに国際諮問委員会であるバイオリソースアドバイザリーカウンスル、国内諮問委員会である5つのリソース検討委員会、また研究開発担当のレビュー委員会の助言・提言を受けて検討を重ねてきました。その結果、既存の3開発チームの活動を終了し、新しく3開発チームをバイオリソース関連研究開発プログラム内に設置することにしました。一つは、我が国発の発見・発明であるiPS細胞、特に難病患者由来のiPS細胞を用いた創薬研究を加速するための「iPS細胞高次特性解析開発チーム」、二つ目は、環境と食料の研究を推進するための「植物—微生物共生研究開発チーム」、三つ目は、難病と加齢性疾患の最適化医療の実現を目指す「次世代ヒト疾患モデル動物開発チーム」です。さらに2017年度に理事長の多大な支援を受け、また京都大学iPS細胞研究所との連携で発足した「iPS創薬基盤開発チーム」も本年4月にはけいはんな地区に設置した研究室において本格稼働します。加えて、2部門が存在した情報部門を統合・拡充した「統合情報開発室」を設置しました。

2000年に公表された「バイオリソースセンター設立準備委員会報告書」(委員長 菅野晴夫・元癌研究所長、副委員長 森脇和郎・前バイオリソースセンター長)には「BRCの名称には『研究』を入れること」とされていました。様々な要因で研究という文字は入れずじまいとなっていました。18年経ってやっと入れることになりました。「リソースなくしてリサーチなし」ですが、逆に「リサーチなくしてリソースなし」も真実です。今回、当センターはリソースとリサーチ両方を視野に入れて事業を実施することになります。バイオリソース研究センターは、引き続き「信頼性」「継続性」「先導性」を事業の柱として、研究基盤として活動してまいります。皆様のご支援をお願い申し上げます。

RIKEN, National Research and Development Institute has embarked on the Fourth Mid- to Long-Term Plan from April 1st, 2018. On the very same day, RIKEN BioResource Center changed its name to RIKEN BioResource Research Center (RIKEN BRC). We are committed to collecting, preserving, and distributing bioresources of the world's highest-level and to promoting research and development that facilitates the use and application of bioresources.

Bioresources, often referred to as biological resources, are essential experimental materials for life science research. Since its establishment in 2001, RIKEN BRC has been focusing on the major bioresources; i.e., experimental mouse strains, model plants, cell lines of human and animal origin, genetic materials, as well as relevant information associated with these bioresources. In 2005, microorganisms have been included in our scope. RIKEN established BRC as a research infrastructure for life science, by the understanding and support of Japanese government and half century-long request from research community. In order to respond to their expectation, we have been mainly collecting bioresources originally developed in Japan, so as to become a unique facility serving the world. Our Center is valuable for scientific community only when our bioresources are used. Therefore, our mission has been to collect and provide bioresources of highly useful with guaranteed reproducibility in experimental results. So far, with the great support by research community, our Center has grown up to be one of the three major repositories of each of respective bioresources in the world. In these years, we have provided 15,000 items annually, nearly 250,000 items since the start of our operation to approximately 7,000 domestic institutions and 5,000 overseas institutions in 69 countries. In addition to these bioresource operations, we are engaged in Key Technology Development for effective and efficient preservation of bioresources that ever increases in number as well as in Bioresource Frontier Program for characterizing bioresources and developing novel bioresources that meet the need.

Sustainable and stable operation is required for a research infrastructure. However, as existence of needs is the precondition, we should grasp social and research needs as well as research trend and collect and provide required bioresources. Research is moving fast. New fields of sciences are explored one after another, and novel bioresources are constantly developed and demanded. Therefore, sustainability and leadership are

required for the strategic operation of the Center while sustainability and flexibility is required for managing the organization. From this aspect, the Fourth Mid- to Long-Term Plan had been discussed within our Center for more than 2 years and went through processes of vigorous review and recommendations by the international BioResource Center Advisory Council (BRAC) as well as the domestic committees including the five Resource Committees and the Review Committee for R&D. Out of these discussions came our proposal to terminate three of the existing research and development teams and create three new teams within the framework of the Bioresource Frontier Program. One of them is “the iPS Cell Advanced Characterization and Development Team” to accelerate drug discovery using the prominent discovery and invention of our nation, iPS cells, especially those derived from patients with intractable diseases. The other is “the Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team” to promote research for environment and food production. The last is “the Next Generation Human Disease Model Team” to realize precision medicine for age-related diseases and intractable diseases. Moreover, “iPSC-based Drug Discovery and Development Team”, established in 2017 with the support of Kyoto Prefectural Government and RIKEN President and launched in cooperation with Kyoto University the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), has started full-scale operation in a facility located in Keihanna Science City in 2018 April. In addition, we established a new “Integrated Bioresource Information Division” by uniting two IT-related sections and expanding their capacities.

For founding RIKEN BRC, “the Report of Preparatory Committee for the Establishment of BioResource Center (Chairperson: Haruo Sugano, the former Director of Cancer Institute; Vice-Chairperson: Kazuo Moriwaki, the former Director of RIKEN BRC)” published in 2000 stated that “Research” should be included in its name, but the word “Research” had not been inserted for various reasons. “Research” is finally included after 18 years of operations. It is well said “No Resource, No Research” but vice versa, “No Research, No Resource”. BioResource Research Center will make an innovative effort to maximize synergetic effect between our resources and research activity. RIKEN BRC is committed to functioning as a research infrastructure under the three principles of “Trust, Sustainability, and Leadership”. We ask for your understanding and continued support.



# 1年のハイライト

Highlights of the Year

- 2018.4.9 理化学研究所けいはんな地区iPS細胞創薬基盤開発連携拠点開所式典  
Opening Ceremony of iPSC-based Drug Discovery and Development Team in Keihanna Science City



- 2018.7.23-25 第7回理研BRC-南京大学モデル動物研究センター サマーコース  
The 7th Sino-Japan Summer Course of Genetic Mouse Models



- 2018.7.28 バイオリソース研究センター 一般公開  
RIKEN BioResource Research Center: Open Days



- 2018.8.28 つくばちびっこ博士  
Tsukuba Chibikko Hakase  
2018.9.5-7 第10回アジア研究資源センターネットワーク (ANRRC) 国際会議 (ソウル)  
The 10th Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) International Meeting in Seoul



- 2019.1.16,22 リソース検討委員会・レビュー委員会  
Resource Committees & Review Committees  
2019.2.20-21 第11回アジアマウス突然変異開発リソース連盟・アジアマウス表現型解析コンソーシアム会議(メルボルン)  
The 12th AMMRA & AMPC Meeting in Melbourne



- 2019.3.6 第5回理研BRC若手交流会  
The 5th WAKATE BRC Conference





# 世界の中の理研BRC

## BRC on the global stage

### ■国際連携 Global Cooperation

研究開発に必要とされるバイオリソースの種類と量は、一国、一機関の収容能力を凌駕しているため、整備に関する国際協調(国際競争)が必要になっている。理研BRCは、バイオリソースにおける国際的な共同活動を積極的に行なっている。As varieties and quantities of bioresources needed for R&D have far exceeded the capacity of a single biorepository or even a single country, international cooperation and competition are urgently needed. RIKEN BRC is proactively promoting international collaboration in the field of bioresources.

#### ●AMMRA

アジアマウス突然変異開発リソース連盟(Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association; AMMRA)は、ミュータントマウス開発とマウスリソースの利用を促進するためのアジア連携を目的として、2006年に設立された。理研BRCはこの設立メンバーとして活動しており、2013年にはアジアマウス表現型解析コンソーシアム(Asian Mouse Phenotyping Consortium; AMPC)と合同で第8回運営会議を主催した。さらに、第12回AMMRA・AMPC会議を2019年2月20日~21日にメルボルンにて開催した。

The Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA) was founded in 2006 with the aim to facilitate development and utilization of mutant mouse resources in Asia. RIKEN BRC has worked as a founding member and hosted the 8th AMMRA meeting in 2013 jointly with the Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC). The 12th AMMRA-AMPC joint meeting on February 20-21, 2019 was organized by the Australian Phenomics Network in Melbourne, Australia.

#### ●ANRRC

アジア研究資源センターネットワーク(Asian Network of Research Resource Centers; ANRRC)は、21世紀における継続的な生物遺伝資源の利用と新規のリソースの開発を促進し、科学技術イノベーションを推進し、アジア地域の科学の発展、またアジアの欧米に対する相対的地位を向上し、その究極的には人類の繁栄に貢献することを目的として、2009年9月に設立された。2018年の時点で、16の国と地域から108の機関が参加しており、理研BRCはANRRCにおいて中心的な役割を果たしている。2010年つくばで開催された第2回国際会議においては、「分担と連携」、「研究材料の学術利用と発表の自由の確保」、「生物多様性条約の遵守」等を謳う憲章の制定に大きく貢献した。さらに、2012年から2016年までは小幡センター長が議長を務めている。これまでにプレ会議を含め10回の国際会議を開催しており、2018年は韓国国家研究素材センターの主催でソウルで開催した。

Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) was established in September 2009, for facilitating sustainable use and development of bioresources in the 21st century, with the aim of promoting science, technology, and innovation in Asian regions, improving relative positions of Asian countries against those of European countries and the USA, and thus contributing to

prosperity of humankind. As of 2018 year-end, 108 institutions from 16 countries and regions have joined the ANRRC, where RIKEN BRC is playing a pivotal role. At the 2nd International Meeting held in Tsukuba in 2010, we made a significant contribution to the effort of declaration of the ANRRC Charter under principles including “cooperation and sharing responsibility”, “freedom of academic use and publications using research resources” and “compliance with the Convention on Biological Diversity”. Furthermore, Dr. Obata, Director of RIKEN BRC, was appointed as ANRRC president from 2012 to 2016. The ANRRC has held 10 international meetings including the pre-meeting so far, and the 10th meeting was organized by the Korea National Research Resource Center; KNRRC and held in Seoul in 2018.

#### ●IMPC

国際的な協力・分担でマウス表現型を解析し「哺乳類遺伝子機能百科事典」の作成を目指す取り組みとして2011年9月International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)が設立された。BRCはこれに参画し、BRC主催のシンポジウムを2回行った。IMPCの成果により遺伝子機能の解明、疾患に関する理解の進展、それに伴う創薬開発、あるいは開発中の新薬効物質の副作用の早期発見、更に高次生体機能解明に対して多大な貢献をすることが期待できる。2019年現在14の国と地域が加盟している(図)。

International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) was established in September 2011 expanding international collaborative networks in phenotyping knockout mice, with the goal to publish an Encyclopedia of the Mammalian Genome Function. RIKEN BRC has committed to this effort, hosting symposiums two times. Outcomes of these collaborative activities will greatly contribute to enabling delineate of biological function of each gene, a better understanding of diseases, drug discovery and development as well as prediction of potential side-effects early in the drug discovery process, and moreover, deeper insights into sophisticated biological functions. As of April, 2019, 14 countries and regions are involved in the IMPC (Figure).

#### ●MASC

植物科学に関わる国際連携の枠組みとしては、Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC)が牽引してきた。特に2001年より開始されたThe Multinational Coordinated Arabidopsis thaliana Functional Genomics Project (2010 Project)において、理研BRCはシロイヌナズナの遺伝子破壊系統や完全長cDNAなどの網羅的なリソースを国内外に提供することにより、欧米のリソースセンターと連携して国際プロジェクトの推進に貢献してきた。2011年からはMASCのメンバーに小林正智実験植物開発室長が加わり、現在の目標である“From bench to bountiful harvests”の実現に向けて活動している。Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC) has led the international projects on plant science, including the

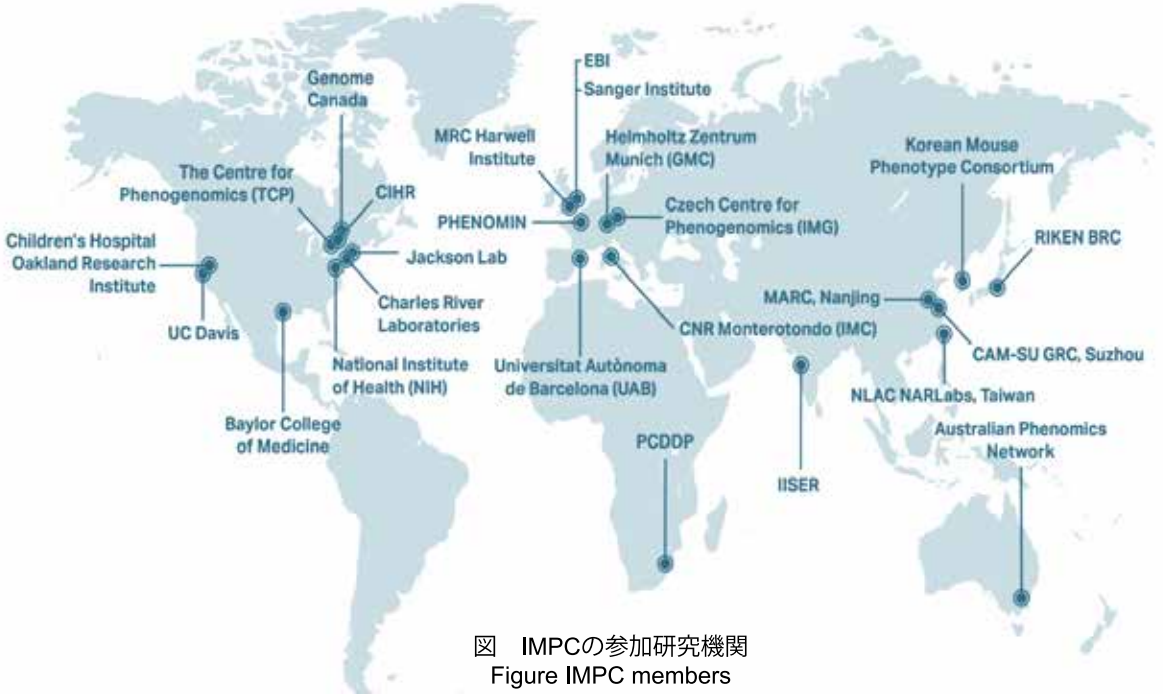


図 IMPCの参加研究機関  
Figure IMPC members

post-genome project from 2001 to 2010. Since 2011, Dr. Masatomo Kobayashi, the head of Experimental Plant Division has joined the Committee, and has been collaborating with the overseas members to promote the current project, “From bench to bountiful harvests”.

#### ●ICLAC

International Cell Line Authentication Committee (ICLAC)は、誤認細胞を使用した研究を研究コミュニティから排除することを目的に、2012年に発足した国際組織である。理研BRC、米国ATCC、英国ECACC、ドイツDSMZなどの世界11ヶ国の主要細胞バンク機関が参画し、誤認細胞と判明した細胞を研究コミュニティに発信するためのホームページの作成・運用等の活動を行っている。また、Nature誌等に関連記事を掲載し、研究コミュニティへの啓発活動を継続して実施している。

In order to eliminate the use of misidentified cell lines from the community, the International Cell Line Authentication Committee (ICLAC) started its activity in 2012. Major cell banks around the world such as RIKEN Cell Bank in Japan, ATCC in USA, ECACC in UK and DSMZ in Germany are participating in this Committee. The ICLAC has its own web page and is disclosing the list of misidentified cell lines.

#### ●ISCI and ISCBI

International Stem Cell Forum (ISCF)は、幹細胞研究分野の世界的な連携協力に基づいた発展を目指して、世界11ヶ国が参加し、2003年に設立された国際組織である。ISCF傘下において、多能性幹細胞(ES/iPS細胞)の培養技術、応用技術等に関する世界的な標準化を図ることを目的として、International Stem Cell Initiative (ISCI)が設立され、また、多能性幹細胞のバンク事業の標準化を目的にInternational Stem Cell Bank Initiative (ISCBI)が設立された。理研BRCはISCI及びISCBIにその発足当初から参画し、共同作業の成果を著書・論文等として研究コミュニティに発信し、多能性幹細胞研究の発展及び標準化に貢献している。In order to accelerate the development of stem cell researches by international collaboration, the International Stem Cell Forum

its activity in 2003 with 11 countries as the members. Under the supervision of ISCF, International Stem Cell Initiative (ISCI) and International Stem Cell Bank Initiative (ISCBI) were established in order to standardize culture method and relevant technologies in the field of stem cell research. RIKEN BRC is a member of both ISCI and ISCBI and is contributing the field of stem cell research.

#### ●WFCC

WFCC (World Federation for Culture Collections)は、微生物株・培養細胞を対象とする生物資源センター・カルチャーコレクションを支援する国際的ネットワーク機関として機能しており、また附設のWDCM (World Data Center for Microorganisms)は、コレクションやその保有菌株に関する情報を公開している。JCMの伊藤隆博士はWFCCの理事に任命され、WFCCとの良好な連携を保っている。また、JCMは様々なデータを提供することによってWDCMの情報ツールの基盤整備や開発に協力している。

The WFCC (World Federation for Culture Collections) has been acting as a network organization to promote and support culture collections of microorganisms and cultured cells. A data center of WFCC, WDCM (World Data Center for Microorganisms), has set up to provide information about culture collections of the world and their microbial resources. Dr. Takashi Ito, a staff member of the JCM has been appointed as a board member of WFCC and he keeps a close relationship between the JCM and WFCC. The JCM has also contributed to establishment and development of information tools at the WDCM by providing various types of data.

### ■協定の締結 Conclusion of agreement

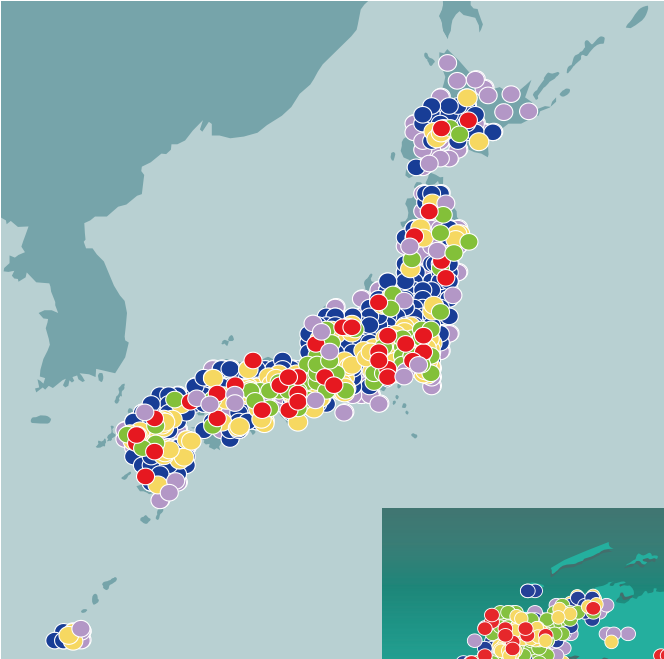
2015.10.28	韓国研究素材中央センター Korea National Research Resource Center (KNRRC)及び中国科学院微生物研究所 Chinese Academy of Sciences, Biological Resources Center (IMCAS-BRC)
2015.8.1	国家実験研究院 国家実験動物中心(台湾) National Applied Research Laboratories (NARL) National Laboratory Animal Center (NLAC), Taiwan
2014.5.22	Biodiversity-Based Economy Development Office (BEDO), Thailand



# バイオリソースの提供

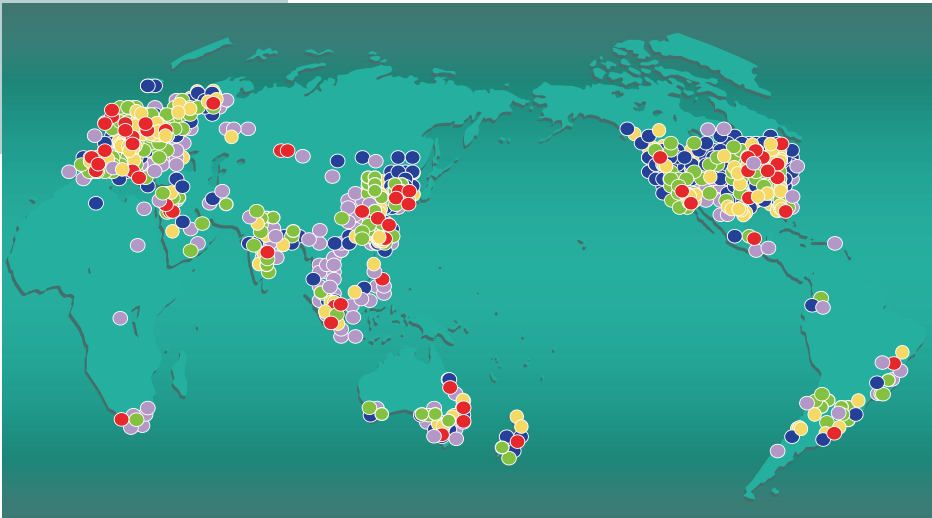
## Distribution of Research Materials

バイオリソースの提供先  
Locations of Distributed Bioresources

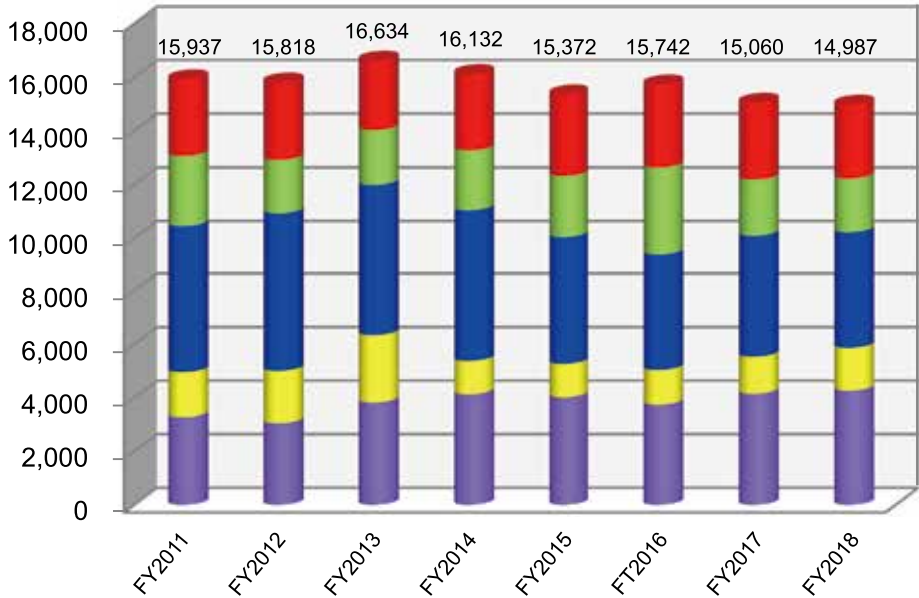


バイオリソースの提供機関  
Number of resciving institutions since 2001

	国内 Domestic Institutions	海外 International Institutions
● 実験動物 Mouse Strains	533	791
● 実験植物 Plants	393	879
● 細胞材料 Cell Lines	2,679	1,369
● 遺伝子材料 Genetic Materials	799	768
● 微生物材料 Microbes	2,579	1,292
合計 Total	6,983	4,567



バイオリソース提供の推移  
Number of Distribution



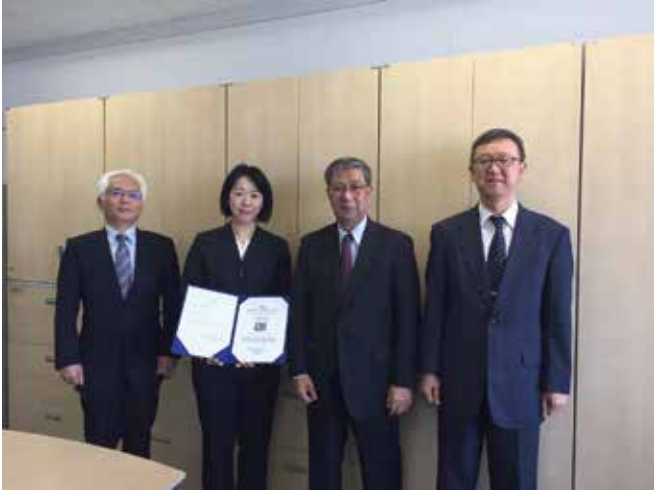
As of March 31, 2019

# 受賞

## Awards

2018.8.30      ポスター賞（日本土壌肥料学会2018年度大会）／ Poster Award（Annual Meeting of Japanese Society of Soil Science and Plant Nutrition 2019）  
● 藤田 美紀（篠崎連携研究グループ）、井内 聖、小林 正智（実験植物開発室）／ Miki FUJITA (Shinozaki Research Collaborative Group), Satoshi IUCHI, Masatomo KOBAYASHI (Experimental Plant Division)

2019.3.12      桜舞賞 理研技術奨励賞／ The 9th RIKEN Technology Incentive Award  
● 阿相幸恵（実験植物開発室）／ Yukie ASO (Experimental Plant Division)





# 実験動物開発室

Experimental Animal Division



室長 吉木 淳 (農博)  
Atsushi YOSHIKI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

マウスは人のモデル動物として、高次生命現象の理解、人の健康増進と病気の克服のためのライフサイエンス研究に貢献している。実験動物開発室の第一の使命は、マウスリソースの国際拠点として、社会ニーズ・研究ニーズに応える最先端のモデルマウスを収集・保存・品質管理・提供することである。さらに、研究コミュニティにおける優先度の高いマウス系統を開発・評価し、世界最高水準の品質管理に必要な技術開発を実施する。目標達成にあたっては、他の室やチーム、外部の専門家と連携する。

Mice have contributed to life sciences as animal models of humans for understanding higher-order biological phenomena, promoting human health and conquering diseases. The primary mission of the Experimental Animal Division is to collect, preserve, quality-control, and distribute the most advanced mouse models which meet social and research needs. In addition, we will develop and evaluate mouse strains of high-priority in research community as well as develop technologies necessary for the quality control of the highest global standards. To achieve our goal, we will collaborate with other divisions, teams and external experts.

## バイオリソースの収集・保存・品質管理・提供 Collection, Preservation, Quality Control and Distribution

### (1) バイオリソースの収集

国内の大学および研究機関からヒト疾患および遺伝子機能の解析モデルとして、遺伝子ノックアウトマウス、生命現象を可視化した蛍光レポーター、条件付き遺伝子操作を可能にするCre-lox、Flp-FRT、TETシステムを含むマウス系統、さらに、ゲノム編集マウスなど、200系統（生体70系統、凍結130系統）を収集し、累計8,542系統を保存した。

### (1) Collection

We have collected 200 mouse strains (70 live and 130 frozen strains) from universities and research institutions in Japan, and archived 8,542 mouse models to study human diseases and gene function. The mouse models include gene knockouts, fluorescent reporters of biological phenomena, conditional strains containing the Cre-lox, Flp-FRT and TET systems, and genome-edited strains as well.

### (2) 保存

需要の多い系統は生体として維持し、需要の少ない系統は遺伝工学基盤技術室との連携により凍結胚・精子として液体窒素中に凍結保存した。急増するゲノム編集系統については精子凍結による効率的な保存を実施した。今年度までに累計8,153系統を胚・精子で凍結保存し、各系統の一部を危険分散、長期安全保存のため播磨研究所

バックアップ施設に移管している。

### (2) Preservation

Mice with a high demand are maintained as live stocks, while mice with a lower demand are preserved as frozen embryos or sperm and stored in liquid nitrogen in collaboration with the Bioresource Engineering Division. So far, we have preserved 8,153 strains as frozen embryos and sperm. Rapidly increasing genome-edited strains have been frozen-stored efficiently by sperm freezing. To preserve our strains safely for long terms and protect them from disasters, we have partially transferred every frozen strain in the backup facility of Harima Institute.

### (3) 品質管理

2018年、寄託マウスの病原微生物検査の結果、腸管内原虫・蟻虫が34.9%のマウスにおいて陽性だった。また、2016年末から2017年にかけて、飼育マウス13系統に肺パスツレラを検出したが、すべてバリアから排除して清浄化した。他の飼育系統を糞便PCRにより検査し、肺パスツレラ陰性であることを確認した。マウス系統の清浄化作業では、2018年は66系統を胚移植および2系統を帝王切開によりバリア施設へ導入した。

遺伝子操作系統は、2018年1月～12月、KOサーベイ検査（198系統1,388サンプル）に加え、loxP検査（78系

統437サンプル）ならびにFrt検査（75系統428サンプル）を実施し、最適化したPCRプロトコール（累計2,065系統）と組換え生物の正確な情報をホームページから公開した。さらに、遺伝検査のチェックシートにより293系統の検査結果を自己点検した。

### (3) Quality control

In 2018, we tested the deposited live mice for pathogenic microbes and detected intestinal protozoa and pinworms in 34.9% of deposited mice. We also detected *Pasteurella pneumotropica* with thirteen strains of live mice in the barrier facility from the end of 2016 through 2017, removed the positive strains from the facility and cleaned-up by rederivation. The other live strains were examined by fecal PCR tests and confirmed to be negative for *P. pneumotropica*. In 2018, we rederived 66 strains by embryo transfer and 2 strains by cesarean section into the barrier facility.

We examined the genetically modified mice using knock-out (1,388 samples of 198 strains), loxP- (437 samples of 78 strains) and Frt- (428 samples of 75 strains) survey tests and provided optimized PCR protocols of 2,065 genetically modified strains and accurate information of the genetic modifications on the website. Moreover, we have self-inspected our test results of 293 strains by using the genotyping check sheet.

### (4) 提供

これまでに国内567機関、海外824機関39ヶ国の利用者にマウスリソースを提供し、870編の優れた論文と37件の特許が発表されている。中でも、アルツハイマー病患者の遺伝子変異をノックインしたC57BL/6-*App<sup>tm3(NL-G-F)Tcs</sup>* (RBRC06344)は2018年度も最も提供数の多い系統となった。オートファジーの可視化モデルGFP-LC3マウス (RBRC00806)は広く世界259機関に提供されている。提供は主に生体マウスの他、凍結胚・精子、凍結胚・精子から作製した生体マウスおよび臓器・組織・DNAとして行った。

### (4) Distribution

We have distributed our mouse resources to users at 567 domestic and 824 overseas organizations in 39 countries, resulting in 870 outstanding papers and 37 patents. Among them, the knock-in C57BL/6-*App<sup>tm3(NL-G-F)Tcs</sup>* (RBRC06344) mice with mutations of Alzheimer's patients have become the most frequently requested strain in FY2018. The autophagy reporter, GFP-LC3 (RBRC00806) mice have been widely distributed to 259 organizations worldwide. The distribution has been conducted in the form of live animals, frozen embryos/sperm, recovered litters from frozen embryos/ sperm or organs/tissues/DNA.

### (5) 国際連携

寄託系統はマウスリソースセンターの国際的な one-stop shop データベース International Mouse Strain Resource (IMSR)に登録し、世界の研究コミュニティに発信している。マウス表現型解析開発チームおよびマウス表現型知識化研究開発ユニットと共に、国際マウス表現型解析コンソーシアム International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)に参画し、定期的な電話会議、国際会議、ワークショップに参加している。さらに、アジアマウス開発・リソース連盟 Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA)およびアジアマウス表現型解析コンソーシアム Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC)とも連携している。

### (5) International collaboration

We have disseminated mouse resources deposited by Japanese scientists and registered the mice in the International Mouse Strain Resource (IMSR), a one-stop shop database of the international mouse repositories. Our division together with Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis and Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotypes has participated in the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) and attended regular teleconference calls, international meetings and workshops. Moreover, we collaborate with members of the Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA) and Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC).

## 平成30年度の成果 Development of Novel Mouse Strains and Technologies in 2018-2019

### (1) ゲノム編集による難治疾患モデル整備のための基盤技術開発のフォローアップ

2016年度に実施したAMED-NBRP基盤技術整備プログラムによって樹立されたゲノム編集ノックインマウス系統の特性解析を実施し、ウェブカタログに公開した：  
RBRC09920 C57BL/6N-*Pdx1<sup>em1(Cre/ERT2)Rbr</sup>* (膵臓特異的CreERT2ノックイン) (図1)  
RBRC09921 C57BL/6N-*Trp53<sup>em1Rbr</sup>* (コンディショナルp53ノックアウト)  
RBRC10197 C57BL/6N-*Trp53<sup>om1.1Rbr</sup>* (全身性p53ノックアウト)

### (1) Follow-up of Fundamental technology development of genome editing for intractable disease models

We have conducted basic characteristics studies of genome edited knock-in mouse models established by the 2016 AMED-NBRP fundamental technology upgrading program and made available through our web-catalogue:



- RBRC09920 C57BL/6N-*Pdx1<sup>em1(cre/ERT2)Rbr</sup>* (pancreas-specific CreERT2 knock-in) (Fig. 1)
- RBRC09921 C57BL/6N-*Trp53<sup>em1Rbr</sup>* (conditional p53 knockout)
- RBRC10197 C57BL/6N-*Trp53<sup>em1.1Rbr</sup>* (conventional p53 knockout)

## (2) IMPCにおけるノックアウトマウス作製と提供

KOMP (米国) および EUCOMM (欧州) のノックアウト ES 細胞を用いて 42 遺伝子のノックアウト系統を樹立し IMPC のウェブサイトから公開している。また、遺伝子材料開発室と連携して、野生型 Cas9 ならびに D10A nickase

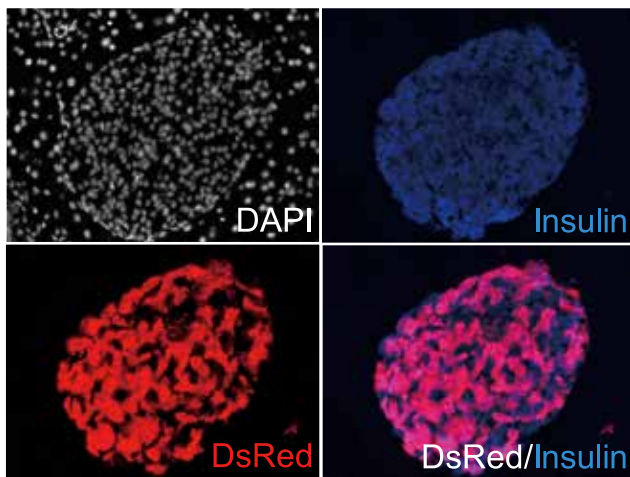


図1.RBRC09920, C57BL/6N-*Pdx1<sup>em1(cre/ERT2)Rbr</sup>*; 膵臓β細胞におけるタモキシフェン処理によるCre誘導遺伝子組換え  
Fig. 1, RBRC09920, C57BL/6N-*Pdx1<sup>em1(cre/ERT2)Rbr</sup>*; Cre-mediated recombination at pancreatic β-cells upon tamoxifen treatment.

を用いた CRISPR/Cas9 システムによる効率的なノックアウトマウスの作製を開始している。これまでに 58 遺伝子の欠失変異型ノックアウトマウスの樹立に成功している。既に、国内外の 41 名の利用者にノックアウトマウスを提供している。

## (2) Production and distribution of IMPC knockout mice

Our division has established germ line transmission knockout lines for 42 genes derived from knockout ES cells of KOMP and EUCOMM repositories and disseminated the mouse lines through IMPC website. Besides, we have started pilot study in collaboration with the Gene Engineering Division

表1. ゲノム編集を行ったマウスのN1 世代におけるオフターゲット編集の検出数

Table 1. Number of off-target mutations detected in N1 generation of genetically modified mice

Cas9 type	Method	No. of genes	No. of gRNAs	N1 animals screened	Off-target sites screened	Total sites screened	Off-target mutations
Cas9 mRNA	Cytoplasmic injection	25	47	89	384	1372	1
	Electroporation	9	18	47	144	752	0
Cas9 protein	Electroporation	6	9	22	74	276	0
Cas9 nickase mRNA	Cytoplasmic injection	17	34	57	272	912	0
	Electroporation	2	4	9	32	144	0

for efficient production of knockout mice by using CRISPR/Cas9 system with wild-type Cas9 or D10A nickase. So far, we have successfully generated germ line transmission-confirmed founder mice with a deletion mutation for 58 genes. We have already distributed knockout mice to domestic and overseas 41 users.

## (3) 民間企業との連携

ゲノム編集によりノックアウトマウスやノックインマウスを効率的に作製する技術開発を行うことを目的として、日本チャールス・リバー (株) との共同研究「ゲノム編集マウスの効率的な作製および遺伝品質検査に関する研究」を遺伝子材料開発室とともに継続している。エレクトロポレーション法を用いたマウス受精卵のゲノム編集に関して国内外の学会等で発表を行うことを通して、新たなマウスリソース開発の促進や利用者獲得を目指している。

## (3) Collaboration with commercial companies

We are continually conducting a collaborative research on mutant mouse production using genome editing technology, “Development and validation of a genome-edited model creation platform”, with Charles River Laboratories Japan, Inc. and Gene Engineering Division of RIKEN BRC. We aim to increase the number of newly generated mutant mouse strains and users of our mice through presenting our results of mouse genome editing using zygote electroporation in the domestic and international conferences and meetings.

## 平成30年度のトピックス Topics of 2018-2019

### (1) マウス受精卵ゲノム編集におけるオフターゲット編集の解析

C57BL/6N 系統のマウス受精卵細胞質への Cas9 マイクロインジェクションもしくはエレクトロポレーションを用いて当室でゲノム編集を行った計 59 系統を対象として、ファウンダーマウスの子 (N1 世代) へオフターゲット変異が伝達する可能性について検証を行った。オフターゲット編集が起こる可能性がある計 906 箇所を PCR で増幅してシーケンス解析を行ったところ、Cas9 によるゲノム編集が起きた可能性が示唆されたのはそのうちの 1 箇所のみであり、配列特異性の高いガイド RNA を用いることでオフターゲット編集を抑制することができた (表 1)。その一方で、ゲノム編集によって得られるターゲット領域のアレルは多

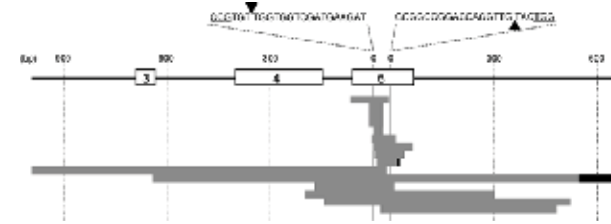


図2.Tfr2遺伝子ノックアウトマウスのファウンダー 14 個体から得られた 16 欠損アレルのシーケンス解析  
Fig. 1 Sequencing of 16 deletion bands following PCR from 14 founder mice for Tfr2 gene knockout.

様であり予測が困難であったことから (図 2)、ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウス作製の品質管理においてはオフターゲット編集のみならずターゲット領域の解析手法を発展させることが重要であることを報告した (*J Reprod Dev* 65(1):1-5, 2019)。

### (1) Analysis of off-target mutation in genome editing of mouse zygotes mouse model

We injected or electroporated C57BL/6N mouse zygotes with Cas9, and performed Sanger sequencing of the PCR products for 59 strains in order to verify that off-target mutations can be transmitted to the germline from founder mice. Only 1 locus in the N1 generation out of 906 loci was possibly mutated with Cas9 (Table 1), indicating off-target mutagenesis by Cas9 occurs at a minimal frequency in mouse embryos when using carefully selected sequence-specific gRNAs. On the other hand, we detected various and unpredictable deletion alleles in the founder mice (Fig. 2). Our results indicate that continuous improvement to founder animal screening methods as well as off-target detection undoubtedly contribute to generating mutant mice with high-quality on-target alleles (*J Reprod Dev* 65(1):1-5, 2019).

### (2) 新規微生物検査法の開発の開始

H30 年度 NBRP 基盤技術整備プログラムによる「マウスの監視微生物ゲノム情報整備」(代表: 池郁生、理化学研究所 BRC、分担: 豊田敦、遺伝研、実施期間: H30-31 年) を開始した。

### (2) Launch of a developmental program for novel microbe tests

We have started a new technology development program entitled “Genome Sequencing of Mouse Monitoring Organisms” by 2018 NBRP fundamental technologies upgrading program (PI: Fumio Ike, RIKEN BRC in collaboration with Atsushi Toyoda, National Institute of Genetics, Period: 2018-2019).

## 職員とメンバー構成

### Members

- 室長 [Head of Experimental Animal Division]  
吉木 淳 Atsushi YOSHIKI, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
池 郁生 Fumio IKE, Ph.D.  
仲柴 俊昭 Toshiaki NAKASHIBA, Ph.D.
- 研究員 [Research Scientist]  
綾部 信哉 Shinya AYABE, D.V.M., Ph.D.
- 専任技師 [Senior Technical Scientist]  
中田 初美 Hatsumi NAKATA, Ph.D. 平岩 典子 Noriko HIRAIWA
- 専門技術員 [Expert Technician]  
門田 雅世 Masayo KADOTA
- 特別研究員 [Postdoctoral Scientist]  
水野 沙織 Saori MIZUNO, Ph.D.
- 客員主管研究員 [Senior Visiting Scientist]  
美野輪 治 Osamu MINOWA, Ph.D.
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
玉里 友宏 Tomohiro TAMARI 柳澤 永吉 Eikichi YANAGISAWA
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
田熊 究一 Kyuichi TAGUMA 伊集院 麻衣子 Maiko IJIN  
梶田 亜矢子 Ayako KAJITA 田中 めぐみ Megumi TANAKA  
岩間 瑞穂 Mizuho IWAMA 橋本 知美 Tomomi HASHIMOTO  
谷川 有衣 Yui TANIGAWA
- アシスタント [Assistant]  
酒井 智江 Tomoe SAKAI 中山 百合子 Yuriko NAKAYAMA
- 派遣職員 [Agency Staff]  
廣瀬 真由 Mayu HIROSE 関 幸子 Yukiko SEKI  
大久保 千春 Chiharu OKUBO 中山 寿子 Hisako NAKAYAMA  
小川 ちいみ Chiimi OGAWA 坂田 ひろみ Hiromi SAKATA  
野田 康剛 Yasutaka NODA 勝村 寛子 Hiroko KATSUMURA  
石井 誠 Makoto ISHII 山村 竜典 Tatsunori YAMAMURA  
新妻 大介 Daisuke NIIZUMA 長栄 敦 Atsushi CHOEI  
平野 直樹 Naoki HIRANO 山下 能孝 Yoshitaka YAMASHITA  
安井 明美 Akemi YASUI 田口 葉子 Yoko TAGUCHI  
瀧澤 紗耶佳 Sayaka TAKIZAWA 戸島 宏美 Hiromi TOZIMA  
湯原 夏紀 Natsuki YUHARA 栗山 誠 Makoto KURIYAMA
- パートタイマー [Part Timer]  
本庄 比佐子 Hisako HONJO, D.V.M. 嶋 洋子 Yoko SHIMA  
斎藤 英子 Eiko SAITO 牧野 望 Nozomi MAKINO  
鳥羽 葉子 Yoko TOBA 光田 正子 Masako KODA  
福本 明予 Akiyo FUKUMOTO 上野 恵子 Keiko UENO





# 実験植物開発室

Experimental Plant Division



室長 小林 正智 (農博)  
Masatomo KOBAYASHI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

植物は地球上の生態系を支える存在であり、植物科学の発展は食料や環境など地球規模の課題解決に必要不可欠である。当室はナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) に参加し、代表的なモデル実験植物のシロイヌナズナを中核とした植物個体、遺伝子、細胞リソースの収集・保存・提供事業を行っている。また、国際的に注目されている単子葉の実験植物、ミナトカモジグサの研究基盤整備や、リソースの保存技術の開発、特性情報の付加による価値の向上を試みている。更に研究コミュニティとの連携により、基礎研究から産業化に至るイノベーションのパイプライン上で研究基盤を活用するための戦略を構築し、人間社会の持続的な発展に貢献する。

Global ecosystem is maintained by the photosynthetic activity of plants. Thus, plant science is indispensable for the solution of global problems on food and environment. The Experimental Plant Division joins in National BioResource Project (NBRP) and collects, preserves and distributes Arabidopsis seeds, plant DNA and plant cultured cells. We also distribute resources of *Brachypodium distachyon*, a novel experimental plant of monocot that draws attentions from the international research community. Moreover, we develop novel technologies on the preservation and characterization of plant resources. In collaboration with the research communities and industries, we also try to establish research strategies that utilize our resources and lead to innovative outcomes. Through the efforts and activities, we intend to contribute continuous development of human societies by distributing resources, technologies and information to the world.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) 植物リソースの収集

平成30年度はシロイヌナズナの転写因子の発現誘導 (TF-GR) ラインに加えて発現抑制 (CRES-T) ライン、個別の変異体・形質転換体、及び蛍光タンパク遺伝子を導入した培養細胞とベクターの収集を進めた。

#### (1) Collection of plant resources

In 2018, seeds of Arabidopsis transcription factor-glucocorticoid receptor (TF-GR) lines, chimeric repressor silencing technology (CRES-T) lines, and individual lines (mutant and transgenic lines) as well as plant cultured cell lines and vector DNA that harbor the genes of fluorescence proteins were collected.

### (2) 植物リソースの保存

#### ■ 種子リソースの保存

収集後に増殖したシロイヌナズナ種子を低温、低湿の保管庫で保存し、一定期間毎に発芽試験を行っている。平成30年度も引き続き個別の研究グループより寄託された野生株、変異体や形質転換体の増殖と遺伝型の検査を中心に整備を進めた。

#### ■ 遺伝子リソースの保存

超低温フリーザーによる遺伝子リソースの保存を行って

いる。その際、寄託者から送られて来たオリジナルプレートとの保存場所を提供用プレートと別の棟で保存している。

#### ■ 培養細胞リソースの保存

保有する細胞株の生細胞による維持を行っている。懸濁培養細胞株については平行して寒天培地上での保存も行っている。平成30年度も定期的な観察をしつつ維持を行うとともに、提供対象株に対して遺伝型の定期検査を実施した。

### (2) Preservation of plant resources

#### ■ Seeds

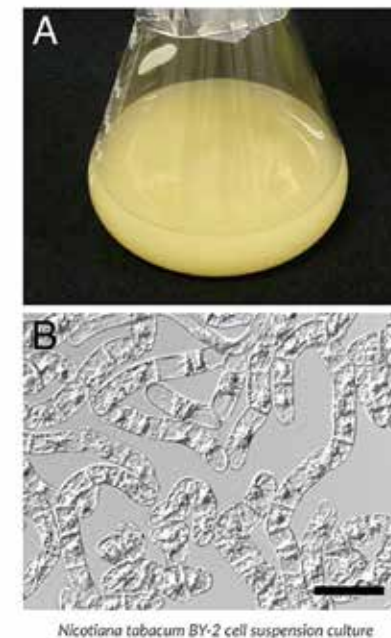
Arabidopsis seeds are stored at 4°C, 20% relative humidity. We continuously operated cultivation and phenotype observation of individual mutant and transgenic lines deposited from the Japanese research community throughout the term. Genetic analysis of the lines was simultaneously carried out.

#### ■ DNA

Plant cDNA clones are stored at -80°C. Original plates deposited from the community were stored separately in the Analysis Laboratory Building.

#### ■ Cultured cells

Cultured cell lines of model plants are continuously maintained as living cells. Most of the cell lines normally maintained as suspension cultures are also preserved on agar



A. Seven-day-old cell suspension culture.  
B. Morphology of BY-2 cells after 3 day of subculture. BY-2 cells were observed by using differential interference contrast microscopy. Scale bar = 100 μm

図1 ウェブより提供するオンラインマニュアル上のタバコ BY-2細胞

Fig. 1 Photo image of tobacco BY-2 cells in the on-line manual.

plates. During the maintenance, we carefully examined the growth of the cell lines. Every cell line preserved in the Division was subjected to the genotype characterization to confirm the absence of mishandling during the maintenance.

### (3) 植物リソースの提供

#### ■ 種子リソースの提供

各種シロイヌナズナ種子を提供している。引き続きトランスポゾンタグライン (遺伝子破壊系統)、アクティベーションタグライン (スクリーニング用種子プールセット)、FOXライン (スクリーニング用種子プールセット)、野生系統・近縁種、個別の変異体・形質転換体の提供を続けた。ミナトカモジグサ Bd21 株の種子の提供も行った。

#### ■ 遺伝子リソースの提供

シロイヌナズナ、ヒメツリガネゴケ、ポプラ、キャッサバ、タバコ、ハクサイ、*Thellungiella halophila*、*Striga hermonthica* の cDNA リソースを提供している。これに加え、シロイヌナズナの転写因子 (TF) クローン、TAC クローン、形質転換用ベクターも提供した。

#### ■ 培養細胞リソースの提供

シロイヌナズナ、タバコ、イネ、ミヤコグサなどモデル植物の懸濁培養細胞株を中心に提供を実施している。またミナトカモジグサの形質転換用細胞 (embryogenic callus) の提供も続けた。平成30年度は細胞株のオンラインマニュアルをウェブ上に公開した。

### (3) Distribution of plant resources

#### ■ Seeds

Seeds of Arabidopsis lines such as transposon-tagged mutant lines, activation-tagged lines, FOX lines, natural accessions and individual mutants are distributed to the world. Seeds of *Brachypodium Bd21* are also distributed to the community.

#### ■ DNA

We distribute full-length cDNA clones of Arabidopsis, moss, poplar, cassava, tobacco, Chinese cabbage, *Thellungiella halophila* and *Striga hermonthica*. The Arabidopsis genomic DNA clones (TAC clone), transcription factor (TF) clones, and vector DNA are also distributed.

#### ■ Cultured cells

Cell lines of model plants such as Arabidopsis, tobacco, rice and Lotus are distributed. Embryogenic callus of *Brachypodium distachyon* was also provided to the crop research community. In 2018, we released an on-line manual of plant cell lines on our catalog.

### (4) 植物リソースの品質管理

平成26年度に整備した品質管理に関わる方針に基づき、寄託時及び提供時の検査を行い、検査結果を寄託者と利用者へ提供している。

### (4) Quality control of plant resources

Accordance with the Protocols implemented in 2014, we characterize the quality of plant resources at the acceptance and distribution. The results obtained were provided to the depositors and recipient users.

## 平成30年度の成果 Development of Technology in 2018-2019

### (1) 総合データベース (Exp-Catalog) の開発

平成30年度は、開発中の総合データベースに理研BRCが保有する個別のシロイヌナズナ変異体・形質転換体系統のデータを追加した。

#### (1) Development of Exp-Catalog

Individual mutants and transgenic lines of Arabidopsis preserved and distributed in RIKEN BRC have been added to the Exp-Catalog.

### (2) シロイヌナズナを活用した作物研究戦略の確立

生物学的ストレスの研究にシロイヌナズナを活用するため、理研環境資源科学研究センター、農研機構などの機関と共同でモデル研究を進めている。平成30年度は戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) の植物保護技術の課題により民間企業や大学などと連携して開発した微小害虫アザミウマの忌避剤について、地方自治体の農業試験場と連携して効果の確認を進めた。

### (2) Establishment of strategy for utilization of Arabidopsis in crop research

We perform collaborative studies with RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS), National Agricultural and Food Research Organization to utilize Arabidopsis in the



studies of biotic stress response. Since 2014, we have engaged in the Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (SIP) conducted by the government and have developed novel technologies for plant protection from biotic stresses under the collaboration with industry and academia. In 2018, we examined the effectiveness of the novel thrips repellent in collaboration with the agricultural experiment stations of local government.

### (3) 植物-微生物共生研究の基盤整備

植物-微生物共生研究開発チームの発足にあわせて、草本のモデル、ミナトカモジグサ (*Brachypodium distachyon*) の活用による共生研究の基盤整備に着手した。平成30年度は変異体リソースの作出に必要なミナトカモジグサの単粒系統種子の増殖を実施した。

### (3) Establishment of resource infrastructure for plant-microbe symbiosis research

Under the collaboration with the newly established Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team, we have started the development of resource infrastructure to promote symbiosis research by utilizing a model grass, *Brachypodium* (*Brachypodium distachyon*). In 2018, we amplify the seeds of original Bd21 line established by the Single Seed Descent Method for the production of mutant lines.

#### rpc00001: *Nicotiana tabacum* BY-2 cell suspension culture

[View a PDF version \(949 KB\)](#)

##### Note

##### 1. Components

- Domestic delivery: Two 50-mL tubes, containing 25 mL of cell suspension
- Overseas delivery: Two 250-mL flasks, containing cells placed on semi-solid medium

##### 2. Notice

- Subculture the cells to fresh medium immediately after arrival.
- Do not store the cell culture in a refrigerator and a freezer.
- Maintain aseptic conditions of the cell culture, and work in a laminar flow cabinet.

##### 3. Summary

- Culture medium: mL5 medium, 0.2 mg/L 2,4-D, pH 5.8 (medium no. 1)
- Culture conditions: 27°C, dark, 130 rpm
- Subculture: 7-day intervals

##### 4. Citation of cell line

When results obtained by using this cell line are published in a scientific journal, it should be cited in the following manner: "*Nicotiana tabacum* BY-2 cell line (rpc00001) was provided by the RIKEN BRC which is participating in the National BioResource Project of the MEXT/AMED, Japan."

図2 オンラインマニュアル上のタバコBY-2細胞のトップページ

Fig. 2 Front page of tobacco BY-2 cells in the on-line manual.

## 平成30年度のトピックス Topics in 2018-2019

①2018年6月25日から6月29日までフィンランドTurku市で開催された第29回国際シロイヌナズナ研究会議 (ICAR2018) において、理研環境資源科学研究センターと共同で理研のブースを出展して利用者コミュニティへの広報活動を行った。またポスター発表でExp-Catalogを紹介するとともに、会場内にて開催された国際シロイヌナズナ研究推進委員会 (MASC) の議論に参加した。

②阿相幸恵テクニカルスタッフによる植物リソースの品質管理への貢献に対して桜舞賞 理研技術奨励賞が授与された。

①We joined the 29th International Conference on Arabidopsis Research (ICAR2018) held in Turku, Finland, and communicated with the users at the exhibition area. Dr. Satoshi Iuchi introduced the newly constructed web catalogue to the participants in the poster session. In addition, Masatomo Kobayashi, the head of Division, joined the Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC) to discuss about the future goal of Arabidopsis research.

②FY2018 RIKEN Technology Incentive Award was given to Ms. Yukie Aso of the Division for her enthusiastic effort at the quality control of plant resources.



図4 桜舞賞 理研技術奨励賞を受賞した阿相幸恵テクニカルスタッフ

Fig. 4 Ms. Yukie Aso, the recipient of the FY2018 RIKEN Technology Incentive Award.

### Individual Mutant List

-->How to obtain this resource (<http://epd.brc.riken.jp/en/distribution>)

Category	Seed-Mutant
BRC No	psi00011 <a href="#">Move to the Records</a> (/rec)
Line number	stop1
Depositor developer	RIKEN BRC (Dr. Iuchi)
Phenotype	Sensitive to acid/Al stress
AGI code	
Method for establishment	EMS
Gmo	No
Pubmed	
Zygosity	Homozygous
Background	Col
Comment	
Stock status	available

図3 総合カタログから提供する個別の変異体のデータ

Fig. 3 Resource information of Arabidopsis mutant in Exp-Catalog.

### 職員とメンバー構成 Members

●室長 [Head of Experimental Plant Division]  
小林 正智 Masatomo KOBAYASHI, Ph.D.

●専任研究員 [Senior Research Scientist]  
安部 洋 Hiroshi ABE, Ph.D.  
井内 聖 Satoshi IUCHI, Ph.D.  
小林 俊弘 Toshihiro KOBAYASHI, Ph.D.

●専門技術員 [Expert Technician]  
菅原 真由美 Mayumi SUGAWARA

●テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
阿相 幸恵 Yukie ASO  
井内 敦子 Atsuko IUCHI  
石山 賀奈子 Kanako ISHIYAMA  
太田 しおり Shiori OTA  
蔀 有里 Yuri SHITOMI  
松田 厚子 Atsuko MATSUDA  
森 文江 Fumie MORI

●アシスタント [Assistant]  
児矢野 裕美 Hiromi KOYANO

●客員研究員 [Visiting Scientist]  
富高 保弘 Yasuhiro TOMITAKA, Ph.D.

●派遣職員 [Agency Staff]  
齊藤 裕子 Hiroko SAITO

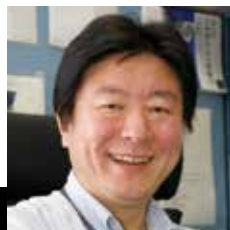
●パートタイマー [Part-Timer]  
朝倉 芳子 Yoshiko ASAKURA 安部 直美 Naomi ABE  
新井 亜矢子 Ayako ARAI 糸川 富美代 Fumiyo ITOKAWA  
川村 節子 Setsuko KAWAMURA 木皿 由美子 Yumiko KISARA  
午菴 睦美 Mutsumi GOAN 小山 由美子 Yumiko KOYAMA  
坂倉 まさみ Masami SAKAKURA 佐藤 観津希 Mizuki SATO  
秦 香 Kaori HATA 中根 裕美子 Yumiko NAKANE  
根本 久江 Hisae NEMOTO





# 細胞材料開発室

Cell Engineering Division



室長 中村 幸夫 (医博)  
Yukio NAKAMURA, M.D., Ph.D.

## ミッションと事業概要

20世紀初頭の約100年前に開発された細胞培養技術は、生命科学研究に大きな発展をもたらした。特に、長期培養が可能で繰り返し使用できる不死化細胞株の樹立は、より多くの研究者が共通して同質の研究材料を使用できるという画期的な状況を産み出した。加えて、多分化能を有する不死化細胞株を容易に作製できるiPS細胞技術の開発は、細胞を利用した研究分野を飛躍的に大きく広げた。当室では、研究者コミュニティで樹立された不死化細胞株を中心に収集し、品質管理検査を厳密に実施し、実験再現性のある細胞材料を、広く国内外の研究者に提供する業務を遂行している。Methods for culturing cells in vitro were first developed approximately 100 years ago in the beginning of 20th century and they have been vital for many studies that have contributed very considerably to the development of the life sciences. In particular, generation of immortalized cell lines has enabled the repeated use of defined cell types by many scientists as a common research resource. In addition, the development of technology to generate induced Pluripotent Stem (iPS) cells, which can differentiate to any and all kinds of tissue, tremendously extended the fields of research to which cell lines can contribute. Our division is principally concerned with collecting and distributing such immortalized cell lines. We perform the important function of quality control of the cell lines so as to ensure the reproducibility of experimental results using these cell materials.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) バイオリソースの収集

研究には複数種類の細胞材料が必要となることが多いが、必要となる細胞を多数の研究者又は機関から個別に調達しなければいけない状況は、研究の迅速な発展の妨げとなる。そこで、様々な細胞材料を一括して集中的に管理する細胞バンク事業が重要な役割を果たすことになる。また、細胞株を樹立した研究者が現役を退いた後には、樹立研究者に代わって細胞を管理する組織が存在しなければ、貴重な細胞株材料は消滅することになってしまう。従って、貴重な細胞材料の恒久的な利用という観点からも細胞バンク事業が必須である。加えて、近年の医学を含む生命科学分野の急速な発展に伴う研究の細分化に伴って、研究に必要な細胞材料はきわめて多岐にわたることとなったため、益々もって細胞バンク事業の役割が重要となっている。近年最も重要性を増している細胞材料はiPS細胞である。

上記のような研究者コミュニティのニーズに応えるべく、理研細胞バンクでは、より多くの細胞材料を収集する努力を続けている。従来の細胞バンク事業の中心は上述した不死化細胞株であったが、近年隆盛している再生医学研究分野においては、体性幹細胞のようなプライマリー細胞のニーズも高くなっており、そうした細胞材料の収集・提供にも取り組んでいる。現在は、ヒト臍帯血細胞（未培養）及びヒト間葉系幹細胞（短期培養）を提供している。また、ヒト由来の

体性幹細胞のようなプライマリー細胞の利用には倫理的な対応も重要であるため、こうした対応を含めて一般の研究者がヒト細胞をより迅速に使用できる体制の整備に努めている。

### (1) Collection of bioresources

In many types of research, multiple different cell lines are required. The gathering of these resources from other scientists or institutions can be a laborious process and can cause significant delay to the research. Thus, Cell Repositories (Cell Banks) that hold a wide range of preserved cell lines offer a considerable benefit to the life sciences research community. In addition, in the absence of such a facility, it is likely that many precious cell lines might be lost, for example, after retirement of the scientists who originally generated the cell lines. The Cell Repositories are therefore also essential for the sustainable preservation of cell materials generated in the community. Furthermore, due to the current diversity of research topics across the whole spectrum of biological sciences, the cell materials required by the life sciences research community are increasing exponentially. Thus, the role of the Cell Repositories is expanding and becoming increasingly more important. The most important recent topic relating to cell materials is iPS cells.

In order to respond to the high demands of the life sciences research community, the RIKEN Cell Bank is enthusiastically

collecting new cell materials. Until recently, the main cell materials were immortalized cell lines, such as human cancer cell lines. However, researchers in the fields of regenerative medicine and developmental biology now have increasing need of primary cells (non-cultured cells or cells cultured for a short term), such as somatic stem cells. Therefore, the RIKEN Cell Bank has established a system for collecting such cells and is now able to distribute human umbilical cord blood cells and human mesenchymal stem cells. Needless to say, the appropriate ethical issues have been considered and taken into account in our use of such human cell materials. All of the procedures relating to human cells received the approval of the ethical committee of the RIKEN Tsukuba Institute before their initiation.

### (2) バイオリソースの保存・整備

科学とは、時と場所を超えて再現可能な「事実（真理）」や「技術」を発見したり開発したりすることである。従って、科学材料である細胞自身にも材料としての再現性が要求される。細胞バンク機関が細胞を保存・整備することは、実験再現性の担保された細胞を確認し、これを維持する、ということに他ならない。

細胞の基本的な品質管理として、「微生物汚染」と「他の細胞との誤認」に関する検査がある。微生物汚染としては、細菌、真菌、ウイルスなどのありとあらゆる微生物汚染の可能性があるが、最も注意を払わなければいけないのが、マイコプラズマ汚染である。何故ならば、マイコプラズマ汚染を起こした細胞のほとんどは死滅することなくそのまま増え続けるからである。細胞バンクでは古くからマイコプラズマ汚染検査をルーチン検査として取り入れ、マイコプラズマ汚染のない細胞を提供している。

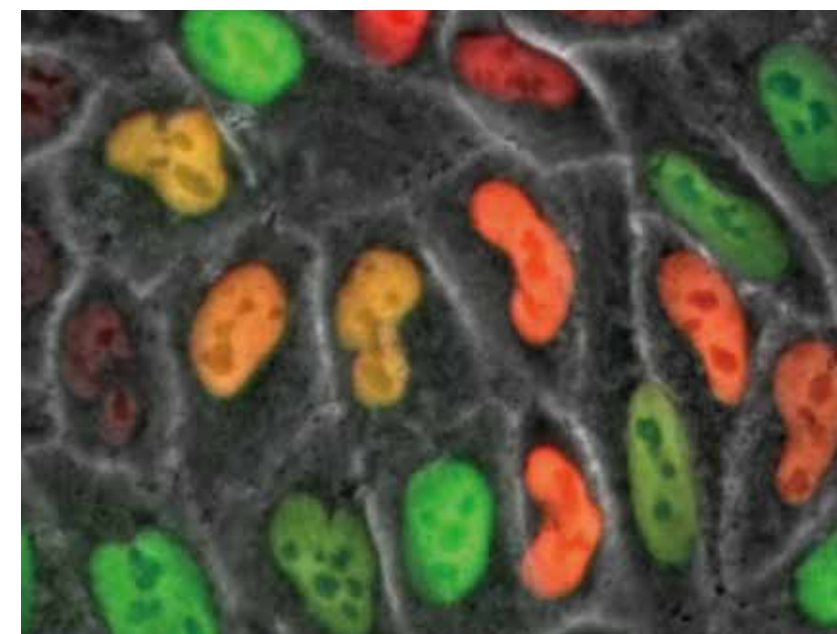


図1. HeLa.S-Fucci（細胞周期マーカーであるFucciを発現しているHeLa細胞）  
Fig.1 HeLa.S-Fucci, a subline of HeLa expressing a cell cycle indicator, Fucci.



cells, epithelial-like cells, etc. Thus, it is impossible to distinguish cell lines solely by morphology. This characteristic of cultured cells has resulted in many cases of misidentification of cell lines. Nowadays, molecular genetic techniques have been established to enable detection of misidentification and the major cell banks around the world routinely perform these analyses to ensure distribution of cells free of misidentification.

### (3) バイオリソースの提供

細胞バンクが細胞を一括管理することの意義は、研究に必要な細胞材料のすべてを研究者は細胞バンクから一度に入手できることである。「一度に入手できる。」とは、言い換えれば、必要な細胞を即座に入手できるということである。幸いなことに、細胞材料（特に不死化細胞株）はほぼ例外なく凍結保存が可能であるため、即時提供可能な状態に整備することが可能である。理研細胞バンクでは、これまでに2,300種類以上の細胞を即時提供可能な状態に整備している。その数は、今後も順次増やしていく予定である。ここ数年の年間提供総数は4,000件以上に達しており、国の内外、非営利機関・営利機関を含め、広く多くの研究者に細胞材料を提供し、生命科学研究分野に貢献している。

### (3) Distribution of bioresources

One requirement of a Cell Bank is to provide all of the cell lines requested by researchers at the same time, i.e., to produce and dispatch the requested cell lines in as short a time as is feasible. Fortunately, the vast majority of cell lines can be easily cryopreserved, and thus it is a relatively straight forward process to prepare cells for immediate supply. At the moment, the RIKEN Cell Bank possesses more than 2,300 cell lines as immediately available cells, and the number of lines is gradually increasing. In the recent several years, the RIKEN Cell Bank has distributed more than 4,000 cell samples in a year to institutions around the world, including not-for-profit and commercial institutions. Thus, our service provides an essential infrastructure for sustainable and rapid development of the life sciences.

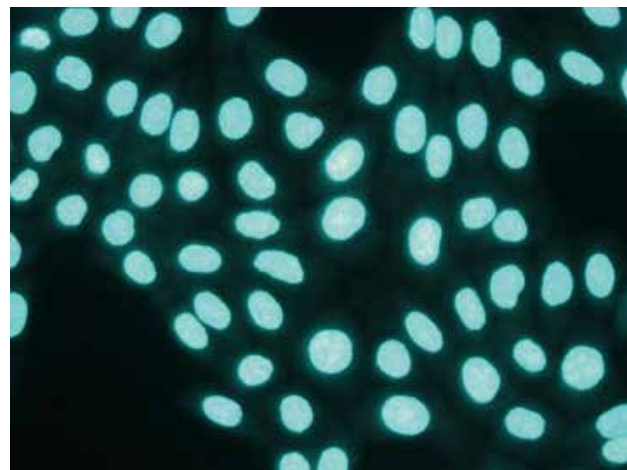


図2. マイコプラズマ汚染検査。陰性細胞（左）と陽性細胞（右）。

Fig.2 Mycoplasma infection. Negative cells (left) and positive cells (right)

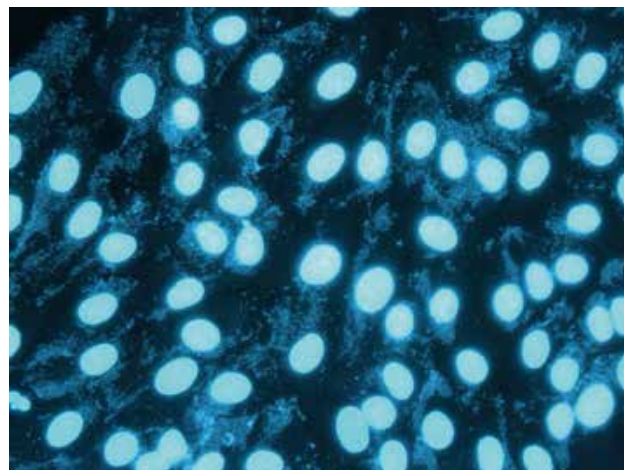
## 平成30年度の成果 Development of Technology in 2018-2019

### 疾患特異的iPS細胞の整備

京大山中伸弥教授が開発した人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem cells: iPS細胞）樹立技術は、生命科学研究分野に新しいページを開く画期的な技術であり、山中教授は2012年のノーベル生理学医学賞を受賞した。理研細胞バンクは、山中教授グループが樹立したiPS細胞に関する世界で唯一の細胞バンク機関として、その整備・提供を実施している。iPS細胞技術は、再生医学研究分野のみならず、疾患研究への応用も期待されている。例えば、脳神経疾患の患者から脳神経を採取することは不可能であるが、患者の皮膚細胞等からiPS細胞を樹立し、そのiPS細胞から脳神経細胞を作製（分化誘導）すれば、これを「疾患モデル細胞」として基礎的な疾患研究や創薬研究等で利用することが可能である。また、ヒト疾患特異的iPS細胞を研究に使用することにあたっては、細胞を提供した患者の臨床情報がきわめて重要である。寄託を受けたヒト疾患特異的iPS細胞の中には臨床情報も一緒に寄託されている細胞があるが、その利用にあたっては個人情報保護法等の関連する法令や指針を遵守した取り扱いが必要であり、臨床情報の提供に関するガイドラインを作成・公開し、臨床情報の提供を実施している。

### Development of technologies for iPS cells

The technology for generating iPS cells was developed by Dr. Yamanaka of Kyoto University, Japan, and was a landmark breakthrough in life sciences. Dr. Yamanaka won the Nobel Prize in 2012. The RIKEN Cell Bank is providing all of the iPS cell lines that Dr. Yamanaka has generated and has described in publications in major scientific journals such as Nature, Science, and Cell. The technology for generating iPS cell lines is attracting the attention of researchers not only in the field of regenerative medicine but also in the field of disease research. For example, it is possible to obtain neural cells from iPS cells generated using cells from patients with neural disease. Such



iPS cells are termed disease-specific iPS cells. In relation to a part of disease-specific iPS cell lines, clinical information of the patients who donated their cells are also deposited to the RIKEN Cell Bank. According to the relevant laws and guidelines in Japan about private information we made our guidelines to provide the clinical information, and we are providing the information to users who want to utilize them.

## 平成30年度のトピックス Topics in 2018-2019

### 細胞株の由来動物種検査の徹底

当室では細胞バンク発足当初から、細胞株の由来動物種を検査する一般的な方法として他の細胞バンク（米国ATCC等）でも実施していたアイソザイム（同位酵素）検査を、2種類のアイソザイム lactate dehydrogenase 及び nucleotide phosphorylase を対象として実施していた。アイソザイム検査とは、多種類の動物が共通して持っている同じ酵素でも動物種によって構造が異なり、電気泳動によって移動度が異なることを利用して、動物種を判定する生化学的な検査方法である。近年、細胞が由来した動物種のより精度が高い検査法として、ミトコンドリアDNAを対象とした分子生物学的な種の同定法（ミトコンドリアDNA同定検査）が開発された。そこで2011年より、新規に寄託を受けた細胞株については、ミトコンドリアDNA同定検査を実施してきた。2015年、利用者からの連絡により、2011年以前に寄託を受けていた細胞株の中に、由来動物種が誤っている細胞株が存在することを発見したため、2011年以前に寄託を受けた細胞株のすべてに関してミトコンドリアDNA同定検査を実施することとし、2016年までに同検査を終了した。しかし、ミトコンドリアDNA同定検査でも由来動物種同定が不能な細胞株が残っていたため、さらに詳細な解析法としてDNA Barcoding法を導入し、2018年度にて全検査を終了した。

### Authentication of the origin of animal species

In relation to the origin of animal species from which each cell line was derived, we have examined it by the conventional isozyme analysis of two different isozymes, lactate dehydrogenase and nucleotide phosphorylase, similarly to other cell banks such as ATCC in USA. The isozyme analysis depends on the biochemical features of certain enzymes that are commonly present in several animal species, but show different pattern in electrophoresis. Recently, a robust molecular method, the species-specific PCR analysis of mitochondrial rRNA, was established to identify the origin of animal species. We have used this molecular method to test and confirm the origin of deposited animal cell lines since 2011. In 2015, by information from a user we noticed that one cell line deposited before 2011 was misidentified relating to the origin of animal species. Based on this incident, we decided to apply the species-specific mitochondria DNA analysis to all animal cell lines that have been deposited before 2011. We finished this analysis by 2016. However, the species origin of several cell lines still could not be distinguished by this method. A more robust molecular

### 職員とメンバー構成

#### Members

- 室長 [Head of Cell Engineering Division]  
中村 幸夫 Yukio NAKAMURA, M.D., Ph.D.
- ユニットリーダー [Unit Leader]  
西條 薫 Kaoru SAJO
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
寛山 隆 Takashi HIROYAMA, Ph.D.
- 技師 [Technical Scientist]  
藤岡 剛 Tsuyoshi FUJIOKA
- 開発研究員 [Contract Researcher]  
須藤 和寛 Kazuhiro SUDO, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
野口 道也 Michiya NOGUCHI, Ph.D. 羽鳥 真功 Masanori HATORI, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
飯村 恵美 Emi IIMURA 栗田 香苗 Kanae KURITA  
小川 早英里 Saeri OGAWA 磯村 尚子 Naoko ISOMURA  
梶谷内 純恵 Sumie TOGAYACHI 水越 久美子 Kumiko MIZUKOSHI
- アシスタント [Assistant]  
高井 則子 Noriko TAKAI 江原 多賀子 Takako EHARA  
宮本 由香利 Yukari MIYAMOTO 本庄 恵 Megumi HONJO
- 研究生 [Research Fellow]  
栗田 良 Ryo KURITA, Ph.D. 船戸 興自 Kouji HUNATO
- 研修生 [Student Trainee]  
瀬山 侑亮 Yusuke SEYAMA, M.D.
- 派遣職員 [Agency Staff]  
内山 幸子 Sachiko UCHIYAMA 浜田 裕子 Yuko HAMADA  
杉山 孝子 Takako SUGIYAMA 新倉 潤子 Jyunko NIKURA  
穴戸 牧子 Makiko SHISHIDO 小野木 成美 Narumi ONOGI  
岡田 奈緒子 Naoko OKADA 福田 龍樹 Tatsuki FUKUDA  
井上 循 Jun INOUE 福島 誠 Makoto FUKUSHIMA  
石井 浩志 Hiroshi ISHII 近藤 公彦 Jun INOUE  
武田 基志 Motoshi TAKEDA 宅野 美月 Mizuki TAKUNO  
原 正子 Masako HARA 吉沼 真由美 Mayumi YOSHINUMA  
三原 郁恵 Ikue MIHARA 張 玉根 Zhang YUGEN
- パートタイマー [Part-Timer]  
永吉 真利子 Mariko NAGAYOSHI 小平 洋子 Yoko KODAIRA  
黒川 輝美 Terumi KUROKAWA 山口 直美 Naomi YAMAGUCHI





# 遺伝子材料開発室

Gene Engineering Division



室長 小幡 裕一 (理博)  
Yuichi OBATA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

近年の塩基配列決定能力の向上により、ヒトおよび種々の生物の全ゲノム配列が解読され、膨大な遺伝情報が蓄積されつつある。また、急速に普及したゲノム編集技術は、研究対象とする生物の範囲を格段に拡大した。これらの進展に基づいて、高次生命現象及び疾患発症機序の解明、疾患の治療法開発、創薬、環境の保全・浄化等の重要な課題を解決する研究を実施することが、学術的また社会的に求められている。これらの研究では、最先端でかつ即利用可能な遺伝子材料が必要不可欠である。

当室では、ヒト、動物および微生物由来の重要かつ有用な遺伝子材料を国内外の研究コミュニティから収集し、厳格な品質管理を行い、実験の再現性を確保した信頼性の高い研究材料として国内外に提供している。また、バイオリソースの利活用促進のための研究開発を実施している。これらの活動により、基礎学術研究からライフイノベーション・グリーンイノベーションまでの幅広い分野の研究開発の発展に貢献することを目指している。

Enormous amount of genome information of human and various organisms has been accumulating due to the dramatic improvement of the DNA sequencing ability in last few years. In addition, rapid application of genome editing technology has increased remarkably varieties of organisms for research materials. The main approach in the life science is now based on these advancements. Cutting-edge and ready-to-use genetic materials are essential in researches to elucidate underlying mechanisms of sophisticated biological phenomena, to discover causes of diseases, and to develop therapeutic methods and drug as well as to solve the problems in environmental issues.

The Division collects important and valuable genetic materials of human, animal and microbe origins developed in Japanese and international scientific community, and distributes these materials to scientists after rigorous quality control in order to ensure the reproducibility of experimental results. We also carry out research and development that facilitate the use and application of bioresources. By these activities, we aim to contribute to both the basic academic research and the innovation for improvement of human health and environment.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) 遺伝子材料の収集

研究動向を的確に把握し、国内外の大学・研究機関の研究者が開発した遺伝子材料の収集を行っている。平成26年以来、累計で約157,600報の論文の中から日本人著者の学術論文を抽出し、遺伝子材料を開発した約1,200名の研究者に寄託願いを送付した。その結果、基礎研究のみならず、遺伝子やタンパク質を用いた診断方法開発等の医療・創薬イノベーションの発展も期待できる数多くのリソースを寄託していただいた。特筆すべきリソースは、山形大学の田村康先生のオルガネラ同士の接触を可視化するための蛍光タンパク質プローブ、理研脳神経科学研究センターの宮脇敦史先生らの従来に比べ100倍以上のシグナルを発する発光

酵素 Akaluc の発現ベクター、日本医科大学の岩崎俊雄先生の産生されるタンパク質に標識アミノ酸を導入できるアミノ酸要求性大腸菌株、京都薬科大学の加納康正先生ならびに北海道大学の吹谷智先生の乳酸菌 *Bifidobacterium longum* に遺伝子導入するためのベクター等である。

これまでの研究コミュニティの理解と支援により、遺伝子材料の保存数は今年度末までに3,811,518株に達した。

### (1) Collection of Genetic Materials

By comprehending the research trends and the needs in the life science community, we have been collecting valuable genetic materials developed by Japanese and foreign researchers. Since 2014, we have selected articles written by Japanese researchers from about 157,600 scientific papers and have asked about 1,200 Japanese authors for deposition of their

materials. As the result, many of bioresources were deposited to us in this fiscal year. They will provide valuable opportunities not only for basic sciences but also for medical sciences, drug discovery, and development of diagnostic technology.

Some of highlights of deposited bioresources in this fiscal year are as follows: fluorescent protein probes for visualization of organelle contact sites by Dr. Yasushi Tamura of the Yamagata University, an expression vector of artificial luciferase Akaluc that is 100 folds brighter than the conventional systems by Dr. Atsushi Miyawaki and his colleagues of the RIKEN Center for Brain Science, a host strain for producing recombinant proteins incorporating labeled amino acids by Dr. Toshio Iwasaki of Nippon Medical School, a *Bifidobacterium longum* shuttle vector by Drs. Yasunobu Kano of the Kyoto Pharmaceutical University and Satoru Fukiya of Hokkaido University.

By continuous support from the scientific community, genetic materials have been increased to a total of 3,811,518 items by the end of this fiscal year.

### (2) 遺伝子材料の品質管理

研究コミュニティが遺伝子材料を共有することは、実験の効率化、実験結果の検証、再現性の担保のために極めて有用である。他者が開発した遺伝子材料を安心して利用するため、品質検査は必要である。遺伝子材料開発室では、品質を確認し、実験の再現性を保証するリソースの整備を進め、研究全体の質の向上と効率化に貢献している。収集した遺伝子材料は、増殖を確認後、凍結保存し、提供の依頼を受けた後に制限酵素地図、塩基配列等の品質検査を実施している。提供中のバイオリソースの品質にかかわる不具合、付随情報の追加・修正、収集時ならびに提供前に実施した品質検査結果等をウェブで公開している。収集したリソースには約10%に誤り（取違い、付随情報の食い違い等）が存在している。これは研究コミュニティで流通、利用されているリソースにおける誤りを反映しているものであり、我が国だけではなく世界的な問題であり、放置されれば研究費、労力、時間の10%が無駄に費やされていることを意味する。正しいリソースのみを提供可能とするため、当室では可能な限りリソースの誤りを是正し、是正が不可能であったリソースは排除している。

### (2) Quality Control of Genetic Materials

Sharing genetic resources in the research community is necessary for efficiency of scientific researches, confirmation of the research results by other researchers and guaranteeing the reproducibility. In order to use genetic resources developed by other researcher without worries, quality tests of them is indispensable. Our Division provides materials with ensured reproducibility under rigorous quality control to contribute to the quality and efficiency of scientific researches. Deposited genetic materials are examined for their growth and then preserved under frozen condition. When request comes, the

quality tests such as restriction enzyme mapping and nucleotide sequencing on the requested individual clone are performed. We have posted in our web site the announcements about corrections in quality and relevant information of distributed bioresources. The results of quality control tests performed at deposition and before provision are shown in the web catalog. In our records, approximately 10% of collected clones have some errors such as mis-identification or with wrong information. These errors reflect the fact that 10% of resources used in research community contain errors. This is a problem not only in Japan but also in the world. In other words, 10% of time, effort and funding are wasted because of these defects. To provide only authentic resources, we removed resources that were impossible to be corrected.

### (3) 遺伝子材料の提供

当室では、ヒト全遺伝子の80%をカバーするcDNAクローン、マウス、コモンマーモセット、ツメガエル、カタユウレイボヤのESTクローン、マウス、ラット、ニホンザル、ショウジョウバエのゲノムのほぼ全域をカバーするBACクローン、分裂酵母 *S. pombe*、好熱菌 *Thermus thermophilus* のORFクローン等、網羅的リソースを整備している。各々の遺伝子のクローンは当開発室検索ページ (<http://dna.brc.riken.jp/ja/kensaku>) や、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を介して検索することが可能である。また、可視化レポーターに使用する蛍光タンパク質 (図1) 及びルシフェラーゼのクローン、遺伝子発現ベクター、ゲノム編集及び遺伝子導入用プラスミドクローン等最先端のリサーチツールを提供しており、それらの情報はリソース特設ページを設けて研究コミュニティに向けて情報発信している。

今年度に提供依頼の多かったリソースは、新規寄託された近赤外発光が可能な Akaluc、細胞周期をモニタする Fucci クローン、ヒトの組織適合性抗原 HLA 遺伝子発現ベクター、任意のタンパク質分解制御が可能なオーキシンドグロン法に使用するノックインベクター、ゲノムネットワークプロジェクトヒトcDNAクローン、B6NマウスBACクローン等の網羅的リソース等である。今年度の提供は、1,605件、30カ国、延べ603機関に達した。

### (3) Distribution of Genetic Materials

We have comprehensive libraries such as cDNA clones corresponding to 80% of human genes, EST clones of mouse, common marmoset, *Xenopus* and *Ciona intestinalis*, BAC clones covering almost entire genome of mouse, rat, Japanese macaque and *Drosophila*, and ORF clones of fission yeast *S. pombe* and thermophile *T. thermophilus*. The clones can be searched in our web site at <http://dna.brc.riken.jp/en/searchen> and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) database. Furthermore, we provide cutting-edge research tools such as fluorescent proteins (Fig.1) and luciferases incorporated in reporter vectors visualizing biological activity, expression vectors, plasmid clones for genome editing and gene transduction. We also dispatch their information via our web site.



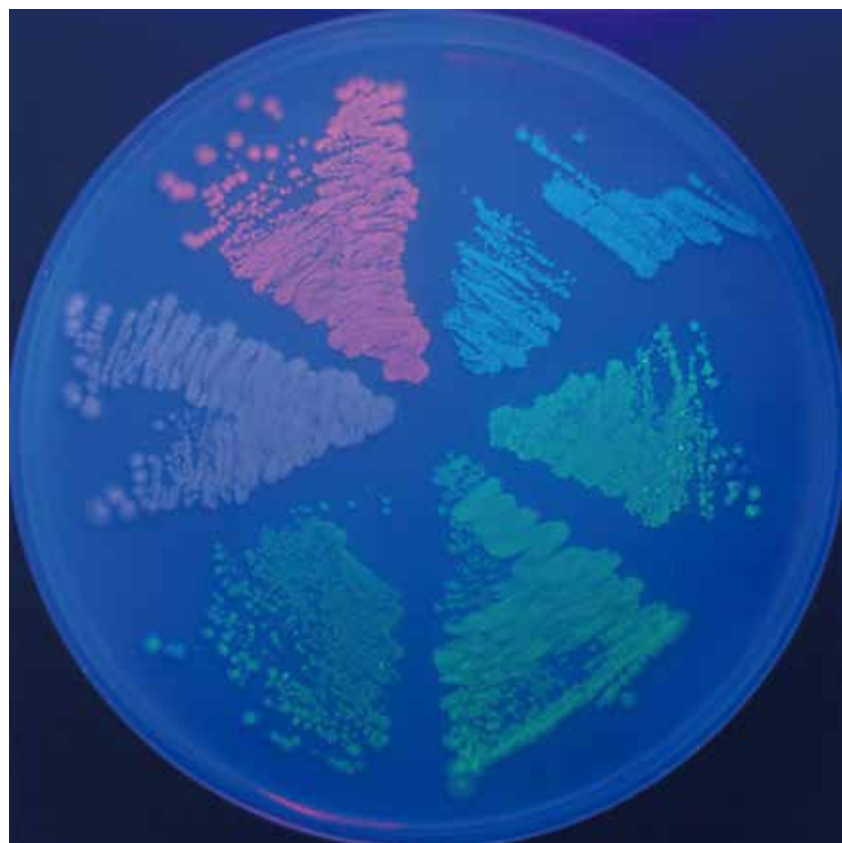


図1 蛍光タンパク質のプラスミドクローン (右上から時計回りに):  
Fig.1 Plasmid clones of fluorescent protein (clockwise from upper-right):

Midoriishi-Cyan (MiCy, RDB15239), Azami Green (AG, RDB15228), Chimeric yellow (Cy11.5, RDB15706), mVenus (RDB15117), Kusabira Orange (KO1, RDB15311), tdKeima (RDB15232).  
(<http://dna.brc.riken.jp/DataSheet/GRP0050e>)

In this fiscal year, 1,605 items of genetic materials were distributed to 603 institutions in 30 countries. Frequently requested resources are recently deposited near-infrared luciferase Akaluc, Fucci expression vectors for monitoring cell cycle progression in living cells, expression plasmid of human major histocompatibility complex gene HLA, knock-in vectors for the regulation technology of protein degradation by the auxin degon method, comprehensive genome resources such as the Genome Network Project Human cDNA clones and B6N BAC clones.

## 平成30年度の研究開発の成果 Development of Technology in 2018-2019

疾患特異的iPS細胞は、目的細胞に分化させ、シャーレ上で病態を再現することで、疾患の分子機構解明や治療法の開発に役立つことが期待されている。さらに、生きたまま細胞の分化状態を可視化できれば、研究の進展に大きく寄与する。そこで我々は、CRISPR/Cas9ゲノム編集技術を用い、分化や未分化状態に特異的に発現するマーカー遺伝子を健常人由来iPS細胞に導入した細胞株を作製した。細胞材料開発室及びiPS細胞高次特性解析開発チームと共同で細胞分化に伴う蛍光発現の確認実験を行い、これまでに10遺伝子の導入細胞で、細胞の分化状態に応じたマーカー遺伝子の発現を確認した。

平成26年度から実験動物開発室と連携して、

CRISPR/Cas9システムを利用したゲノム編集マウスを作出してきた。これまでにノックアウト、点変異、ノックインなど70系統を作製した。これらのマウスについてはInternational Mouse Phenotyping Consortiumの一環として表現型解析を進め、順次データは公開されている。安定に宿主胚を調達し、効率よくゲノム編集に使用する核酸等を胚に導入するため、日本チャールス・リバー社との共同研究の成果で、凍結融解胚への電気穿孔法による導入の条件検討を行い、作業の効率化を進めた。ノックアウトにより致死となる遺伝子については、コンディショナルノックアウトマウス系統を作出するための高効率な遺伝子挿入法を開発している。これまでに両開発室が連携して行ってきた一連のオンターゲットおよびオフターゲットサイトの解析結果をまとめて、CRISPR/Cas9システムを用いたマウスゲノム編集における留意事項をまとめたレビュー論文を発表した (Ayabe, S., Nakashima, K., Yoshiki, A., Off- and on-target effects of genome editing in mouse embryos. *J. Reprod. Dev.* 65 (1): 1-5, 2019)。

Disease specific iPS cells are expected to reproduce pathological features by differentiation into the symptomatic cells in culture conditions and will be helpful to study the molecular mechanisms of disease development and develop therapeutic methods. Furthermore, utilization of the iPS cells can be accelerate by the establishment of methods for visualizing differentiation states of living cells. We have

transfected marker genes reporting differentiation or undifferentiation states into human iPS cells derived from healthy donors by CRISPR/Cas9 genome editing technology. By the collaboration with the Cell Engineering Division and iPS Cell Advanced Characterization and Development Team, we have established so far 10 cell lines expressing a respective marker gene under the differentiation conditions.

We have been participating in the project of the CRISPR/Cas9 genome editing mouse construction together with the Experimental Animal Division for last five years. We have successfully generated 70 strains including gene-knock-out, point-mutation, and knock-in. These mice will become available after phenotypic analysis by the International Mouse Phenotyping Consortium pipeline. To upgrade the genome editing technology, we have collaborated with the Charles River Laboratories Japan, Inc. and have examined the condition of electroporation with using the freeze-thaw zygote. We are continuously trying to improve efficiency for gene knock-in that lead us to accelerate production of conditional knock out mice for the essential or nearly essential genes. Our Division has been carrying out plasmid constructions, production and purification of guide and Cas9 RNAs and genotyping of candidate offspring, consistently. We published the review paper pointing concerns on mouse genome editing with CRISPR/Cas9 technology (Ayabe, S., Nakashima, K., Yoshiki, A. "Off- and on-target effects of genome editing in mouse embryos". *J. Reprod. Dev.* 65 (1): 1-5, 2019).

## 平成30年度のトピックス Topics in 2018-2019

人工酵素 Akaluc の発現ベクターが当室に寄託され、多くの提供依頼があった。従来のホタルの生物発光システムは、発光基質の透過性が低いという欠点があった。そこで、理研脳神経科学研究センターの宮脇敦史先生、岩野智先生、電気通信大学大学の牧昌次郎先生らの共同研究により組織透過性が高められた人工基質 Akalumine と Akaluc が開発された。Akalumine と Akaluc の組み合わせによる近赤外の発光により、生きた動物個体深部を非侵襲的に観察できることが示されている。

The expression vector of artificial luciferase Akaluc was deposited and has been distributed many times in this fiscal year. Previous firefly bioluminescence systems had not been strong enough for imaging signals in tissues deep inside of the body because of low permeabilization of substrates. Drs. Atsushi Miyawaki and Satoshi Iwano of the RIKEN Center for Brain Science, and Shojiro Maki of the University of Electro-Communications developed an artificial substrate Akalumine with improved tissue permeability and the Akaluc. The near-infrared signal provided by the Akalumine and Akaluc enables noninvasive signal observation in tissue deep inside of living animals.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長 [Head of Gene Engineering Division]  
小幡 裕一 Yuichi OBATA, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
村田 武英 Takehide MURATA, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
中出 浩司 Koji NAKADE, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
岸川 昭太郎 Shotaro KISHIKAWA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
久次米 夕佳里 Yukari KUJIME  
栗原 千登勢 Chitose KURIHARA  
益崎 智子 Satoko MASUZAKI  
中村 宣篤 Nobuatsu NAKAMURA, Ph.D.  
中島 謙一 Kenichi NAKASHIMA, Ph.D.  
酒寄 めぐみ Megumi SAKAYORI  
笹沼 俊一 Shunichi SASANUMA  
谷川 由希子 Yukiko TANIGAWA  
山崎 孝仁 Takahito YAMASAKI
- アシスタント [Assistant]  
上野 和子 Kazuko UENO
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
潘 建治 Jianzhi PAN, Ph.D.
- 派遣職員 [Agency Staff]  
長谷川 聡 Satoshi HASEGAWA, Ph.D.
- パートタイマー [Part-Timer]  
古谷 昭江 Terue FURUYA 服部 ひとみ Hitomi HATTORI  
平栗 麻奈美 Manami HIRAGURI 勝谷 敦子 Atsuko KATSUYA  
木村 明子 Akiko KIMURA 村瀬 良子 Ryoko MURASE  
中島 緑 Midori NAKAJIMA 高原 祐子 Yuko TAKAHARA  
辻 綾子 Ayako TSUJI 山村 美貴 Miki YAMAMURA







室長 大熊 盛也 (農博)  
Moriya OHKUMA, Ph.D.

# 微生物材料開発室

Microbe Division: Japan Collection of Microorganisms

## ミッションと事業概要

当室は、学術・研究に重要な微生物資源の確保とその利活用の促進を目的として、細菌・アーキア・真菌などの多様な微生物を対象とし、特に社会のかかえる課題の解決のためにニーズの高い「環境と健康の研究に資する微生物」に焦点をあて、世界最高水準をめざしたバイオリソース整備事業を推進している。新規微生物リソースの開発や微生物の系統分類・同定技術、極限環境・難培養微生物の取扱・解析技術などの先導的な微生物リソース関連の技術開発研究も行っている。

The Microbe Division in RIKEN-BRC known as Japan Collection of Microorganisms (JCM) has been collecting, preserving, and distributing microbial cultures. Our mission is contribution to scientific communities in a variety of research fields with microbial resources useful for researches related to environmental and human health issues as well as for general microbial studies. As a research and development laboratory, we are working to continuously improve our function as a microbial resource center, to exploit new microbial resources, and to develop techniques investigating diversity and function of extremophiles and yet-uncultured microbes.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation, and Distribution

1981年にJCM (Japan Collection of Microorganisms)として発足して以来、当室は、放線菌、乳酸菌を含む各種好気性・嫌気性細菌、極限環境細菌、アーキア(古細菌)、酵母、糸状菌など多様な微生物を対象として、微生物材料の収集・保存・品質管理・提供事業を推進している。現在は特に、「環境」と「健康」のための研究に役立つ微生物材料の整備に焦点をあてている。ナショナルバイオリソースプロジェクト「一般微生物」の中核機関として、国内外の研究開発の動向を把握しつつ、世界最高水準の微生物リソースを整備して、学術・研究の発展に貢献することをめざしている。

Since established in 1981, JCM collects, preserves and distributes microbial strains representing a wide variety of species of aerobic and anaerobic bacteria including actinomycetes and lactic acid bacteria, extremophiles, archaea, yeasts, and filamentous fungi. JCM has been focusing on microbial strains that are useful for researches for environmental and human health science. JCM has been engaged in the National BioResource Project of Japan as a core facility of “general microbes”, and aims to strategically establish biological resources of the highest level in the world.

### (1) 微生物材料の収集

2018年度は、20カ国の国から数多くの微生物株の寄託を受けた。これらには、バイオマスや環境汚染物質を分解する微生物、生態系の物質循環に働く微生物などの環境の研究に有用なもの、ヒトの常在微生物や発酵食品に付加価値をもたらす微生物など健康の研究に有用なものが含まれる。収集数の7割以上が国外からの寄託であった。

当室ではこれまでに、微生物種の標準となる株である「基準株」とそれに由来する株の収集を積極的に推進し、特に細菌・アーキア・酵母の基準株の整備で世界最高水準の地位を築いている。基準株は、様々な性状や遺伝情報が解析されており、付加価値の高い優れたリソースでもある。微生物の特徴は多機能性にあるが、これは様々な機能をもった多種多様な微生物種が存在していることによる。多様な微生物種の標準リソースが当室に整備されており、生物多様性の保全にも重要な役割を果たしている。

### (1) Collection

JCM annually accessions a large number of microbial strains deposited by researchers in various countries. These depositions included strains very useful for researches related to environmental and human health issues, such as degraders of biomass or environmental pollutants, species involving carbon or nitrogen cycling in ecosystems, isolates from

commensal or symbiotic microbiota associated with human body, and value-adding strains for fermented foods. More than 70% of the deposited strains came from abroad.

A typical feature of the JCM collection is abundance of type strains and their derivatives, which are very important for researches in general microbiology as well as microbial systematics. Concerning the collection of type strains particularly of bacteria, archaea, and yeasts, JCM has received the world-wide reputation for one of the highest positions as microbial resource centers. Therefore, JCM greatly contributes to the conservation of biological diversity. Type strains are well characterized physiologically and genetically and valuable microbial resources for researches in various fields of science.

### (2) 微生物材料の保存・品質管理

収集した微生物株は、混入微生物の汚染検査、各種性状試験、rRNA遺伝子配列の解析等により徹底した受入検査を実施している。約11%の受入微生物株で、株の取り違えを含む不適合性が見出され、このうちの約半数を是正して登録・保存した。これにより、正確性や再現性など微生物リソースを利用する研究の質的向上と効率化に貢献を果たしている。また、品質マネジメントの国際規格であるISO9001:2015の認証を継続取得し、その認証下での運営体制により事業を実施して、高い信頼性を得るために努めている。収集した微生物株は原則、凍結法、凍結乾燥法などの2種類の保存法を用いて安全確実な保存を実施している。

### (2) Preservation and quality control

On receiving a deposited strain, JCM extensively checks its viability, purity, and authenticity. Near 11% of strains deposited to JCM unfortunately found to be unacceptable and JCM asked the depositor for resubmission of the strains in order to pursue high quality of the JCM collections and to ensure the accuracy

and reproducibility of the researches using JCM strains. JCM has been accredited by an international standard of quality management system, ISO9001:2015, and tries to improve the system continuously. JCM basically employs two preservation methods, freezing and freeze-drying, in order to maintain microbial strains safely and stably.

### (3) 微生物材料の提供

JCMは、約27,000の微生物株を保有し、毎年平均で約4,000の微生物株を提供している。このうちの約30%は国外への提供で、2018年度は33カ国へ提供している。約20%の提供は営利機関へのものである。微生物系統分類学のみならず一般の微生物学研究にも重要な基準株は、提供数の7割以上を占める当室の特色となっている。依頼に応じて微生物株を培養して提供をしている他、微生物のゲノムDNAも理研BRC遺伝子材料開発室と共同で提供している。当室の微生物株を利用した論文は、毎年平均で560報が発表されている。年平均80件の公開特許にも当室の微生物株が利用された。

当室では、微生物株の基本的情報や系統分類、特性情報、ゲノム情報、微生物株を利用した論文を含む論文情報などをオンラインのカタログデータベースとして公開し、常時更新をしている。遺伝情報や関連論文情報等が豊富なNCBIデータベースにおける当室のリソースのウェブページへのリンクも充実させている。これらの情報は、リソースの利用を促進するばかりでなく、リソースを利用する研究の質的向上にもつながる。

### (3) Distribution

JCM now holds near 27,000 microbial strains. Every year, an average of 4,000 strains are distributed, and 30% of them are distributed abroad. This year we distributed JCM strains to 33 countries. More than 70% of distributions from JCM corresponded to type strains. JCM also distributes microbial genome DNA in collaboration with the Gene Engineering Division of RIKEN-BRC. Using JCM strains, 560 original scientific



図1 左：液体窒素下での微生物株の保存 右：提供用の微生物株の凍結乾燥標品

Fig. 1 Left, Preservation of microbial cultures in liquid nitrogen tank. Right, Ampoules of freeze-dried microbial cultures used for distributions.



papers have been annually published in these years. JCM

strains are also used in 80 published patent applications annually.

Through our on-line catalogue database, JCM exhibits not merely basic information, taxonomic classification, and characteristics of JCM strains but also related publications including those using JCM strains. The catalogue database is continuously updated. We set the links to web pages corresponding to JCM strains in the NCBI database, if available, where information of many related publications and genes is further linked. We also tried to enrich the information of genome sequence, useful characters such as assimilation abilities in yeast strains, and so on. The information related to microbial resources contributes to the improvement of research quality as well as the enhancement of the use of them.

strains are also used in 80 published patent applications annually.

Through our on-line catalogue database, JCM exhibits not merely basic information, taxonomic classification, and characteristics of JCM strains but also related publications including those using JCM strains. The catalogue database is continuously updated. We set the links to web pages corresponding to JCM strains in the NCBI database, if available, where information of many related publications and genes is further linked. We also tried to enrich the information of genome sequence, useful characters such as assimilation abilities in yeast strains, and so on. The information related to microbial resources contributes to the improvement of research quality as well as the enhancement of the use of them.

## 平成30年度の成果 Development of Technology in 2018-2019

以下の微生物リソース関連の研究・技術開発に取り組んでいる。

- (1) 環境と健康の研究に資する新規微生物リソースの開発
- (2) ゲノム配列読解情報の整備など、微生物リソースの付加価値の向上
- (3) 微生物の分類・同定・品質管理技術、リソース利用関連技術の開発
- (4) 難培養微生物・共生微生物の解析技術と培養技術の開発

地球環境や人の健康に関連する微生物、課題解決等の研究に有用な新規の微生物リソースとして、各種環境・生態系の微生物や動物の常在微生物を、国内外の研究者と連携あるいは自ら分離し、系統分類・同定を行い、毎年

多数の新種を提唱している。整備した微生物株のゲノム配列情報を解読して公的データベース等から情報公開をしている。また、より精度の高い分子系統解析や微生物群集構造の解析、シングルセルでのゲノム解析技術を適用した難培養の共生微生物の機能解明を実施している。国際連携で、ゲノム情報の解析や、リソースの紹介、基準株のゲノム解析についての提言なども論文発表している。

We aim the followings as our research and developments.

- (1) Exploitation of new microbial strains as beneficial biological resources
- (2) Addition of values to microbial strains with genome sequencing and other studies
- (3) Development of efficient methods for microbial identification and quality control, and techniques using microbial resources
- (4) Development of analytical and handling techniques for microbial symbionts and yet-uncultured microbes

As new microbial resources useful for researches of environmental issues, health science, and others, we isolated microbial strains from various sources, identified, and proposed a number of novel species annually. We determined genome sequences of our microbial strains in order to enrich their information. We inferred highly resolved molecular phylogeny, investigated structures of microbial communities, and analyzed single-cell genome sequences of yet-uncultured microbial symbionts and predicted their function. We also have several international collaborative publications for such as proposal of genome sequencing of type strains, genome analyses of JCM strains, and introduction of strain holdings of a group of microbial species.

## 平成30年度のトピックス Topics in 2018-2019

油脂は、食品、医薬品、化成品の原料として、化学工業における基幹物質の一つで、ほとんどは石油から化学的に合成されています。地球温暖化の抑制や低炭素社会の実現のために、バイオマスを利用して、酵母などの生物を用いた新たな油脂生産プロセスの開発が期待されています。JCMではこれまでに西表島や利尻島から多数の酵母を分離して、その多様性を明らかにしてきました。京都大学、龍谷大学、明治薬科大学との共同研究で、それらの分離株のなかから、効率的に油脂を生産する酵母株を探索しました。酵母をはじめとした多くの微生物では、グルコースと他の糖類が共存するとグルコースが優先して利用され、他の糖類の利用はグルコースが消費された後となるという特徴がありますが、バイオマス由来の発酵原料糖であるキシロースとグルコースをほぼ同時に取り込み、油脂を効率良く生産する酵母3株(JCM 24594, JCM 24574, JCM 24575)を発見しました。この酵母は、系統解析や分類学的研究の結果、*Cystobasidium*属に属する新

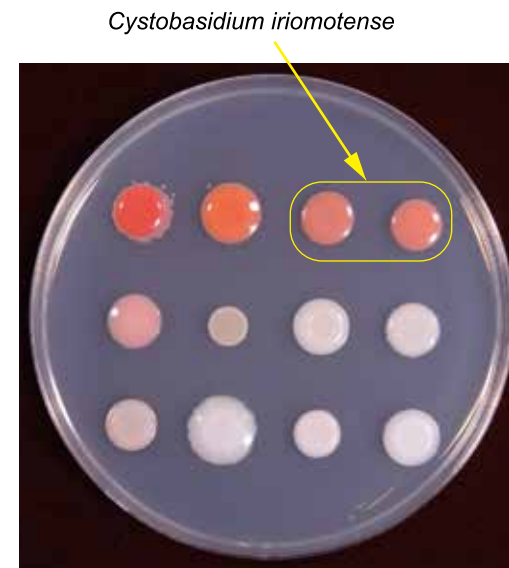


図2 西表島などから分離した各種酵母と、キシロースとグルコースを同時に取り込み効率的に油脂を生産する酵母*Cystobasidium iriomotense* JCM 24594 (左)とJCM 24575 (右)

Fig. 2. Yeasts isolated from Japan islands, and *Cystobasidium iriomotense* JCM 24594 (left) and JCM 24575 (right) that consume xylose and glucose simultaneously and efficiently produce lipids

種であることが示されたため、*Cystobasidium iriomotense*と命名しました。

Lipids are important raw materials for industrial production of various chemical compounds including foods and medicines. Bioconversion of lignocellulosic matters into lipids by yeasts can achieve greater reductions in CO<sub>2</sub> emission than petroleum-based biorefineries, to contribute to global warming limit. We previously isolated a large number of yeast strains from Japanese islands. Among them, we screened the strains and discovered three strains isolated from Iriomote Island, JCM 24594, JCM 24574, and JCM 24575, which consume xylose and glucose simultaneously and accumulate lipids in a high content. Most yeasts preferably utilize glucose in a mixture of sugars and commence the uptake of other sugars after glucose is depleted. Therefore, the three strains are advantageous for lipid production from lignocellulosic hydrolysates. The strains were found to constitute a novel species in the genus *Cystobasidium*, for which we proposed the name *Cystobasidium iriomotense*.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長[Head of Microbe Division]  
大熊 盛也 *Moriya OHKUMA, Ph.D.*
- 事業推進ユニットリーダー [Unit Leader of Resource Advancement Unit]  
高島 昌子 *Masako TAKASHIMA, Ph.D.*
- 専任研究員[Senior Research Scientist]  
工藤 卓二 *Takuji KUDO, Ph.D.* 伊藤 隆 *Takashi ITOH, Ph.D.*  
飯田 敏也 *Toshiya IIDA, Ph.D.* 坂本 光央 *Mitsuo SAKAMOTO, Ph.D.*  
飯野 隆夫 *Takao IINO, Ph.D.*
- 専任技師[Senior Technical Scientist]  
大和田 勉 *Tsutomu OHWADA*
- 専任技術員[Expert Technician]  
押田 祐美 *Yumi OSHIDA*
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
鈴 幸二 *Koji SUZU*
- 開発研究員[Research & Development Scientist]  
遠藤 力也 *Rikiya ENDOH, Ph.D.* 雪 真弘 *Masahiro YUKI, Ph.D.*  
加藤 真悟 *Shingo KATO, Ph.D.*
- 特別研究員[Postdoctoral Researcher]  
西村 祐貴 *Yuki NISHIMURA, Ph.D.* 橋本 陽 *Akira HASHIMOTO, Ph.D.*
- アシスタント[Assistant]  
岩城 志乃 *Shino IWAKI*
- 特別嘱託研究員[Special Temporary Research Scientist]  
岡田 元 *Gen OKADA, Ph.D.*
- 客員研究員[Visiting Scientist]  
井上 潤一 *Jun-ichi INOUE, Ph.D.* 出来尾 格 *Itaru DEKIO, Ph.D.*
- 研修生[Student Trainee]  
土屋 伸晃 *Nobuaki TSUCHIYA* 小笠原 綾香 *Ayaka OGASAWARA*
- 派遣職員[Agency Staff]  
森下 羊子 *Youko MORISHITA* 柳生 麻美 *Asami YAGYU*  
内山 ちせ *Chise UCHIYAMA* 沼田 洋子 *Hiroko NUMATA*
- パートタイマー [Part-Timer]  
矢内 直美 *Naomi YANAI* 小船 友子 *Tomoko KOBUNE*  
櫻井 直美 *Naomi SAKURAI* 山本 由利子 *Yuriko YAMAMOTO*  
神戸 一美 *Kazumi KOBE* 伊藤 未央 *Mio ITO*  
水野 美咲 *Misaki MIZUNO* 清水 美紀子 *Mikio SHIMIZU*  
中村 有希 *Yuki NAKAMURA, Ph.D.* 大津 和子 *Kazuko OTSU*  
井上 真理 *Mari INOUE* 國府田 寛子 *Hiroko KUNIFUDA*  
津村 真知子 *Machiko TSUMURA* 大和田 貴子 *Takako OWADA*  
分額 和歌子 *Wakako BUNRYO* 池山 菜緒 *Nao IKEYAMA*  
堀山 麻衣子 *Maiko HORIYAMA* 清水 未留智 *Michiru SHIMIZU, Ph.D.*  
佐藤 渚 *Nagisa SATO*





# 統合情報開発室

Integrated Bioresource Information Division



室長 小幡 裕一 (理博)  
Yuichi OBATA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

「情報なくしてリソースの価値なし」と表されるように、バイオリソースが科学の基盤として機能するために「情報」は必要不可欠な要素である。統合情報開発室では、バイオリソースを研究や産業分野に広く効果的かつ効率的に活用するために、バイオリソースの特性情報、ゲノム情報、画像情報等のバイオリソース関連情報を記述し、統合する技術開発を行うとともに、センターのホームページ等を通して、バイオリソース情報を世界に発信する。統合情報開発室は、バイオリソース研究センターの中核であるバイオリソース整備事業の一つの室として、以下の3つのプログラムに取り組む。

- (1) バイオリソースと情報のコミュニケーションツールとしてのホームページの拡充
- (2) バイオリソース関連情報データ統合・国際標準化・横断検索等の研究開発
- (3) 大規模データ解析技術及びデータ可視化技術等の研究開発

As it is exactly said “No data, No resource”, “Information” is an essential element of bioresources as the basic infrastructure for promotion of the life science. Integrated Bioresource Information Division aims to develop novel utilities and create new “values” of bioresources by analyses of bioresource-related big data, and facilitate wide, effective and efficient use of bioresources for R&D in science and industry. As the one of the BioResource Infrastructure Divisions, core activity of BioResource Research Center, we work on the three research plans;

- (1) Homepage contents
- (2) Integration of metadata, international standardization and development of cross-resource search
- (3) Big data analysis and its visualization as follows

## 平成30年度の成果

### Development of Technology in 2018-2019

#### (1) バイオリソースと情報のコミュニケーションツールとしてのホームページの拡充

バイオリソース情報提供において、Webページは中心的役割を果たしている。バイオリソース研究センターのウェブサイトを実定的に運用するとともに、各種疾患、健康長寿、食料環境等の社会のニーズ、さらには、研究における各種課題を解決するバイオリソースの案内など、様々なリソース利用ニーズに応えるコンテンツ公開を行う。平成30年度は、ホームページの暗号化(SSL化)対策を行なった。また、ユーザーに提供するコンテンツをより安全なものとするために、コンテンツ中に含まれる非暗号化サーバー由来コンテンツを無くするための混合コンテンツ問題への対処を行なった。また、利用者情報を用いて、各リソース開発室から利用者へのメールニュース配信の支援を19回、のべ14,486ユーザーに対して行なった。

##### (1) Homepage contents

For the dissemination of bioresource information, the website plays crucial roles to promote uses of bioresource, by carrying resource catalog, window of the collection and distribution of resources as well as advertisement of resources to potential users. We operate workflow of homepage development to create homepage articles to respond to the social needs (e.g. disease problems, healthy life span and food production) and to research needs by proposing bioresources which can be used in the researches for solution of these issues. In FY 2018, we worked on the encrypting (SSL) of BRC websites. In addition, in order

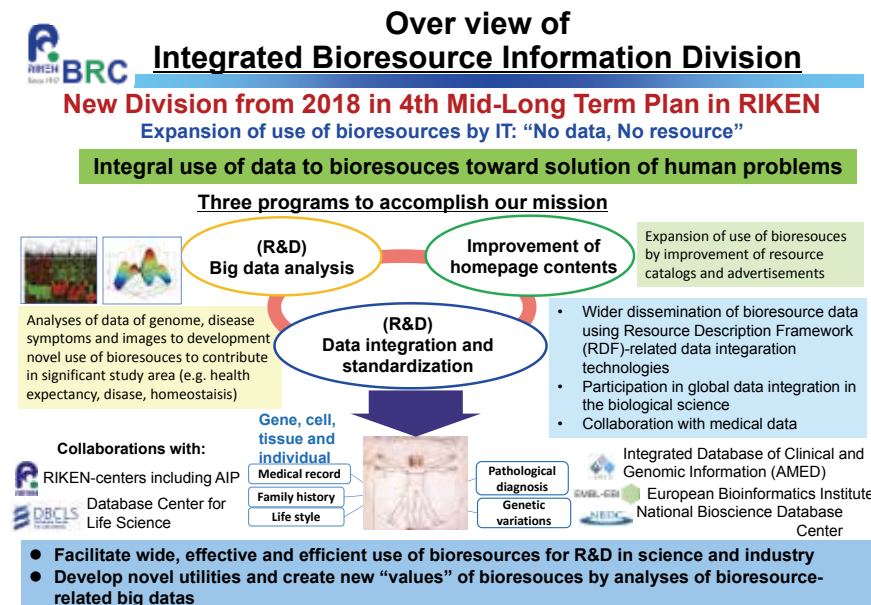
to make the web-contents more secure, we addressed the “mixed content” problem of the BRC websites to eliminate contents derived from non-encrypted servers. We distributed e-mail news to 14,486 bio-resource users in total for 19 times.

#### (2) バイオリソース関連情報データ統合・国際標準化・横断検索等の研究開発

バイオリソース関連情報データの作成・発信、並びにその普及と活用を促進するための統合化および標準化の推進に向け、健康、食料、環境・資源等の重要な研究領域でのバイオリソース利用拡大に向けた高度なデータ検索アプリケーションの開発を行う。World Wide Web コンソーシアム(W3C)が策定したWebにおけるデータ統合の世界標準 Resource Description Framework (RDF)に基づいて、バイオリソース情報をオープンデータとして発信し、生命科学分野全体のデータ統合への貢献を目指す。平成30年度は、RDF技術によるウェブカタログ刷新、横断検索実現に向け、カタログデータRDF化パイプライン構築を行い、微生物材料、細胞材料、実験動物のリソースに関してプロトタイプ作成を完了した。また、オントロジーによる表現型アノテーションを行い、マウス:1670系統(文献より抽出)、微生物:583株(分離源:データベースより抽出)に関して完了した。これにより、全体としてマウス5982系統、微生物14,824株に関してアノテーションが完了した。

##### (2) Data integration and standardization

Establishments of informational technologies and standards for description and integration of bioresource-related data including biological characteristics, genome sequences and images are crucial



for accomplishment the Division’s mission. We develop data integration technologies to improve informational infrastructure enabling researchers can easily access and use bioresource-related data in the big-data analyses toward the era of the data-driven science. Based on the Resource Description Framework (RDF) which is a standardized technology on the Web recommended by World Wide Web Consortium (W3C), we aim to disseminate bio-resource information as open data to contribute data integration throughout in the life science. In FY 2018, we developed a pipeline to convert bio-resource catalog into RDF, and completed prototyping for microbe, cell and mouse resources. In addition, we annotated bio-resource phenotypes for mouse (1670 strains: extracted from literature) and microbe (583 strains: extracted from database) were completed. As a result, annotation was completed for 5,982 mouse 14,824 microbe strains.

#### (3) 大規模データ解析技術及びデータ可視化技術等の研究開発

種々のビッグデータ解析による新たな生命機能や法則性の発見を試み、その社会活用を推進、および大規模データに基づく客観的エビデンスを起点として自然現象の解明を目指す「データ駆動生命科学」の基盤構築を先導することを目指す。平成31年度は、BRCが参画するInternational Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)へ、16系統のデータ送付、修正47件を行い、これによりBRCの送付したデータは、合計98系統、約324万データポイントとなった(<http://www.mousephenotype.org>より公開)。また、表現型-表現型間の関係性の網羅的解析として、IMPC由来3,100変異系統の網羅的表現型データを用いたアソシエーション分析により、オントロジーで整理された532種類の表現型間の関係性について調査し、345種類の表現型(60種類の表現型機能)から構成される3,686の有意な相関ルールを導出し、表現型発現の基本単位として phenotype-phenotype association pairs (PPAPs)データの定義および作成を行なった。

##### (3) Big-data analysis

We try to discover novel biological functions or principles of life systems applying large-scale data analysis technologies with mathematical analysis. We also try to introduce new practical technologies such as deep learning by which computers may give a decision focusing on the different view point from human decision, in which feature of data are extracted independently to human definition. In

## 職員とメンバー構成 Members

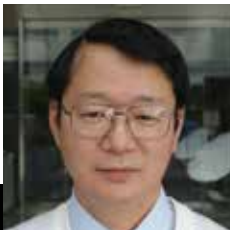
- 室長 [Head of Bioresource Information Division]  
小幡 裕一 Yuichi OBATA, Ph.D.
- 事業推進ユニットユニットリーダー [Resource Advancement Unit Unit Leader]  
梶屋 啓志 Hiroshi MASUYA, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
岩瀬 秀 Shigeru IWASE, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
田中 信彦 Nobuhiko TANAKA, Ph.D. 鈴木 健太 Kenta SUZUKI, Ph.D.
- 開発研究員 (兼務) [Research & Development Scientist(concurrent)]  
小林 紀郎 Norio KOBAYASHI, Ph.D.
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
権藤 洋一 Yoichi GONDO, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
湯原 直美 Naomi YUHARA 臼田 大輝 Daiki USUDA  
栗原 恵子 Keiko KURIHARA 並木 由理 Yuri NAMIKI
- アシスタント [Assistant]  
横田 早苗 Sanae YOKOTA
- 派遣職員 [Agency Staff]  
大久保 利一 Toshikazu OHKUBO 吉田 紗織 Saori YOSHIDA  
森 祐介 Yusuke MORI 内田 真允 Masanobu UCHIDA  
白井 貴志 Takashi SHIRAI
- パートタイマー [Part-Timer]  
佐藤 道比古 Michihiko SATO 宮本 きみ Kimi MIYAMOTO  
三部 知美 Tomomi MIBE





# バイオリソース 品質管理支援ユニット

Support Unit for Quality Management



ユニットリーダー 茂木 久雄  
Hisao MOTEGI

## ミッションと事業概要

ISOは、国際標準化機構（International Organization for Standardization）が策定する国際統一規格で、ISO 9001は品質に関するマネジメントシステムの規格である。ISO 9001の認証は、理研BRCが高品質のバイオリソースやサービスを一貫して提供する能力があることを実証するとともに、業務プロセスの合理化、利害関係者の満足、継続的な成長のための確固たる基盤を提供するものである。

当支援ユニットは、ISO 9001 マネジメントシステム、総合的品質管理や設計品質重視の信頼性工学に関する取り組みをリードし、標準化推進活動を通して人材を育成している。

ISO stands for an internationally uniform standard promulgated by the International Organization for Standardization, and ISO 9001 is ISO's flagship management system standard for quality. Getting the ISO 9001 certification does help RIKEN BRC (BRC) demonstrate to the interested parties that we, BRC, can securely distribute biological resources and services with consistently the highest quality on time. It acts as an active system to streamline our processes and make us more efficient at what we do. Furthermore, it endorses BRC to raise stakeholder satisfaction, and provides a coherent framework for growth and sustained success. We, "the Support Unit for Quality Management (QMU)", will endeavor to take all possible measures for Quality Management System (QMS), Total Quality Management (TQM) and Reliability Engineering (RE) focusing the quality by design, and encourage human resources development through facilitating some standardization promotion programs as well.

## 平成30年度の成果 Activities in 2018-2019

### (1)ISO 9001:2015 維持審査

審査登録機関であるビューローベリタスジャパン株式会社にによるISO 9001 維持審査を、平成30年5月24日及び25日に受審し（図1）、不適合なしの成績で合格した。その結果、是正処置及びそのフォローアップを受けることなく、ISO 9001:2015 適合の認証を維持。組織名の改称に対応した認証書の更新も完了した。同審査報告書の概要は次のとおり。  
【審査日程】平成30年5月24日及び25日  
【適用規格】ISO 9001:2015（JIS Q 9001:2015）  
【認証範囲】バイオリソース（生物遺伝資源）の収集・保存・提供  
【産業分類】38. 医療及び社会事業  
【審査員】（チームリーダー）BVJC 石田 英司 主任審査員  
【審査対象部門】BRC センター長、管理責任者及び支援ユニット細胞材料開発室、微生物材料開発室  
【審査対象品質マニュアル】BRC 品質マニュアル第15版  
【審査の総評（抜粋）】

#### a. 審査の結論

今回審査の範囲において、貴組織マネジメントシステムに不適合事項はなく、規格要求事項等の審査基準に適合している事が検証された。また、システム/プロセスの運用状況、有効性/妥当性についても認証を阻害する重大事案は確認されなかった。従って認証維持を推薦するとともに審査計画に示した目的が達成されたものとする。

#### b. 内部監査の有効性、信頼性

直近の内部監査は2018年2月に実施し、6件の軽微な不適合、11件の観察事項を報告していた。毎回の内部監査では内部監査プログラム、内部監査実施計画書を重点方針含めて明確にしてから実施していた。今回の重点方針は、事務の是正処置と日本企業の不正検査に関連して、自組織における検査プロセスの自己点検を入れていた。また過去の監査時の指摘事項のフォローアップも確実に実施していた。内部監査チームメンバーも全員が質問するなどして参画しているとのこと。内部監査の指摘に対する是正も遅滞無く実施されていた。これらより、内部監査は有効に機能していると判断した。

#### c. マネジメントレビューの有効性

品質マニュアルでは年1回以上の開催と定めている。この1年では昨年同様に、年2回のマネジメントレビューを実施（第20回は2017年11月27日、第21回は2018年4月12日）していた。上期・下期の間隔でQMSの活動状況を丁寧レビューしていた。また2017年8月に日本は名古屋議定書の締約国となったことで国内措置の変更などもあり、コンプライアンスの観点からの指示等が的確に行われていた。マネジメントレビューは有効に機能していた。

### d. 方針、目的・目標達成システムの有効性、活動状況

品質方針は、2018年4月から始まった理研第4期中長期計画の目標達成に向けて、組織の原点とバイオリソースの利活用を反映して見直しを行って再設定していた。品質目標は各室の課題等を考慮して設定され、これをDG毎に目標達成に向けて取り組まれていた。目標のテーマについては一部のチャレンジアブルなテーマで未達成のテーマもあったが、概ね達成し成果も出ていた。ラボ的な業務が主体の組織であるが、目標達成に向けた手段を意識されると品質目標プロセスのレベルが上がると観察した。

### e. 法令・規制要求事項順守を含むコンプライアンスの状況

今回の審査の範囲で、名古屋議定書、安全保障輸出管理、IATA 航空危険物判定、知的財産権保護等コンプライアンス順守を非常に重要視され、順守すべき法令規則についても最新版を常に管理していた。ヒト由来の細胞も扱うため倫理的な対応も重視し、確認する仕組みも機能していた。コンプライアンス上の問題点・懸念事項は確認されなかった。

### f. マネジメントシステム有効性の継続的改善状況及び総評

今回審査を行った範囲で、組織は理研第4期中長期計画期間（2018年4月1日～2025年3月31日）までの7年間の目標達成に取り組む中で、ISO9001:2015(QMS)を活用していくという明確な方向性と、組織全体で積極的に取り組まれている状況が確認できた。これらより、組織のQMSの有効性は継続して改善されていると判断した。研究コミュニティとの関係性を重視し、継続性と先導性を掲げて、バイオリソースの収集・保存・提供を効率的に実施している点は良好と観察した。課題としては、昨年も言及したが転記作業が多くあり、作業性改善に向けてICTの活用が検討されていたことが進んでいなかった。及び、バイオリソースにより異なる特徴と、寄託者側の都合で、バイオリソース製品として登録されるまでに、数年を超える事例もある。これら長期間にわたるバイオリソース製品の進捗情報の共有化であると観察した。



図1 ISO 9001維持審査  
Fig.1 ISO 9001 Surveillance Audit

### (1)ISO9001:2015 Surveillance Audit

BRC took ISO 9001 Surveillance Audit by Bureau Veritas Japan Co., Ltd. (BVJC) on May 24 & 25, 2018 (Fig.1). BRC successfully passed this audit without any nonconformity. As a result, the continuation of ISO 9001 certification was achieved without any Corrective Action and follow-up visit. Then the renewal of the certificate corresponding to the change of the organization name was also completed. The following is the summary of this audit report.

【Audit dates】May 24 & 25, 2018.

【Standard conducted against】ISO 9001:2015 (JIS Q 9001:2015).

【Scope of supply】Collection, Preservation and Distribution of Biological resource

【Industrial classification code】35.Other services, 38. Health and social work.

【Auditor】BVJC chief auditor Mr. Eiji ISHIDA (Team Leader).

【Object departments】BRC Director, Management Representative and QMU, Cell Engineering Division, Microbe Division.

【Object Quality Manual】BRC Quality Manual 15<sup>th</sup> edition.

【Integrated evaluation of the audit findings (extract)】

#### a. Conclusion of the audit

Any nonconformity was not found in BRC QMS in the scope of this audit, and it was verified that it was conformable to the criteria for the audit such as standard requirement items. Moreover, there was no serious problem to obstruct ISO 9001 certification as for the practical operation appearance of the system/process, and the effectiveness/validity as well. As a result, the continuation of certification was recommended, and the purpose of the audit plan was also achieved.

#### b. Effectiveness and reliability of internal audit

The latest internal audit was carried out in February, 2018, and it reported six of nonconformities and eleven of the opportunities for improvement. Every internal audit was being carried out after an internal audit program and an internal audit enforcement planning document including an important audit policy were determined. The latest important audit policy involved the self-survey of the inspection process in BRC organization in relation to the correction treatment of the office work and the illegal problems of the Japanese enterprises. The follow-up of the indication items in the past audits was being carried out securely as well. All the members in the audit team positively took part in the audit, and were conducting their inquiries. The corrective actions to nonconformities were conducted without delay. The audit was judged to be working effectively.

#### c. Effectiveness of the management review

BRC quality manual says the frequency of the management review is one time and more in a year. In the same way as last year, the 20th review for the first half of the fiscal year was being carried out on November 27, 2017, and the 21th review for the second half of the fiscal year on April 12, 2018. The activities conditions of QMS were being reviewed carefully in the interval of the half a year. The instructions from the viewpoint of the compliance were exactly being conducted, considering the change of the domestic measure based upon Japan's participation to Nagoya Protocol in August, 2017. These management reviews were working effectively.

#### d. Effectiveness and progress of the system to meet the policy and objectives

The quality policy was newly set up toward the goal achievement of the RIKEN fourth term middle long-range plan (started in April, 2018), reflecting the origin of the organization and the advantage use of the bio-resource. A goal for quality was established in consideration of the issue and so on in each division, and this was turned to the final goal in every Development Group in the division. A result appeared as for many of the objectives, though there were objectives of the un-achievement with some of the aggressive themes. It was observed that the level of the quality objective process would rise when considering the means toward the goal achievement, even though BRC is an organization having a laboratory workflow.

#### e. Compliance including statutory and regulatory requirements

In the scope of this audit, BRC addressed the regulatory compliance including Nagoya Protocol, the control of security export, the IATA aviation dangerous goods and the intellectual property protection, and they always kept managing the latest edition. And BRC gave weight to ethical correspondence to handle the cell of the human origin, and the structure of the confirmation organization was confirmed functioned as well. The problem of the compliance was not found in the scope of this audit.

#### f. Performance of continuous improvement for effectiveness of the management system

It was observed that BRC committed to make use of ISO 9001:2015 (QMS) in the RIKEN fourth term middle long-range plan period (April 1, 2018 through March 31, 2025) and addressed it in the whole organization. It was judged that the validity of QMS of the organization was improved continually. BRC focused the relations with the research community, and was efficiently carrying out the collection, preservation, and the distribution of bioresources, following the principles of "Trust", "Sustainability" and "Leadership". It was observed to be good. There are two major issues. One is that the introduction of ICT (Information and Communication Technology) did not proceed toward the improvement of the business efficiency, though there remained comparatively much of the paper-based posting jobs just as commented in the previous audit as well. The other one is that some of bio-resource products needed much time to register them as a product under the influence of the characteristics and depositor's convenience (there is a case beyond several years, too). It was observed that a solution would be sharing of the registration progress information of a new bio-resource product during this long time.



図2 ISO 9001内部監査  
Fig.2 ISO 9001 Internal Quality Audit

### (2)品質マネジメントシステムの組織体制

新組織名への改称意図や組織の将来展望を踏まえ、小幡裕一BRCセンター長が新品質方針を制定した（平成30年4月1日）。この新品質方針を考慮した。品質マニュアル（第15版）を遅滞なく発行した。平成30年10月以降、阿部訓也副センター長の後任として、小林正智副センター長が、ISO管理責任者の業務を引き継いでいる。

### (2) Design of BRC Quality Management System

In light of the change intention of BRC's organization name and the future context

## 職員とメンバー構成 — Members —

### ●ユニットリーダー [Unit Leader]

茂木 久雄 Hisao MOTEGI

### ●管理責任者 [Management representative]

阿部 訓也 Kuniya ABE, Ph.D.

小林 正智 Masatomo KOBAYASHI, Ph.D.

### ●メンバー [Member]

飯村 恵美 Emi IMURA, M.P.H. 高島 昌子 Masako TAKASHIMA, Ph.D.

飯田 敏也 Toshiya IIDA, Ph.D. 栗田 香苗 Kanae KURITA

磯村 尚子 Naoko ISOMURA 押田 祐美 Yumi OSHIDA





# 遺伝工学基盤技術室

Bioresource Engineering Division



室長 小倉 淳郎 (農博)  
Atsuo OGURA, D.V.M., Ph.D.

## ミッションと事業概要

当研究室では、理研BRCが各リソース、特に実験動物および幹細胞をより高度なクオリティにて維持供給するために必要な遺伝関連技術開発を行う。また、これらの技術が広く研究コミュニティに活用されるべく、研修事業を行う。

To develop genetics-related techniques, especially those essential for maintenance and supply of laboratory mice and stem cell lines at a high quality in RIKEN BioResource Research Center.

Activities:

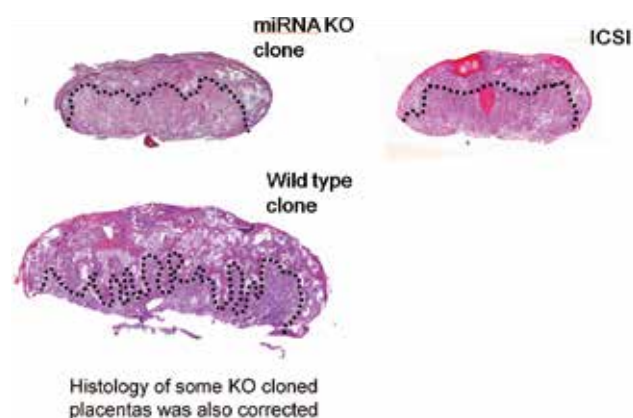
- I. Development of mouse somatic nuclear transfer techniques
- II. Development of microinsemination techniques
- III. Development of reliable cryopreservation techniques for mouse embryos or gametes
- IV. Development of new stem cell lines and animal models

## 平成30年度の成果

### Development of Technology in 2018-2019

#### (1) 体細胞核移植クローン技術の開発

マウス体細胞クローンは、正常胎盤より重量が大きくなる胎盤過形成が必ず観察される。その原因を明らかにするために、マウスクローン胎盤におけるマイクロRNA(miRNA)の発現を網羅的に解析したところ、*Sfmbt2*遺伝子内部に存在するmiRNAクラスター(*Sfmbt2* miRNA)の遺伝子群の発現が亢進していることが明らかとなった。*Sfmbt2*遺伝子は父性発現インプリント遺伝子であり、クローン胎盤におけるインプリント異常との関連が示唆される。そこで*Sfmbt2* miRNAの母方アレルKOマウスを用いて、miRNA発現量を補正したクローンマウスを作製したところ、胎盤重量・形態共に正常胎盤に近づくことが明らかになった。



クローン胎盤は、正常胎盤(右上)に比べて特徴的な組織と過形成を生じる(左下)。By *Sfmbt2* miRNA ノックアウトにより、クローン胎盤は正常に近づく(左上)。

Figure. Cloned placenta are characterized their enlarged size (bottom left). By *Sfmbt2* miRNA KO, their size is decreased to the near-normal level (upper left).

#### (1) Development of mouse somatic cell nuclear transfer (SCNT) techniques

To elucidate the cause of placental enlargement (hyperplasia) of somatically cloned mice, we investigated micro(mi)RNA expressions in mouse cloned placentas. When we examined miRNA expression profiles of cloned placentas, genes on *Sfmbt2* miRNA cluster were up-regulated in cloned placentas. Its host gene, *Sfmbt2*, a paternally-expressed placenta-specific imprinted gene, was up-regulated in cloned placentas by loss of imprinting. When we generated cloned embryos from somatic cells of the maternal *Sfmbt2* miRNA KO mice to correct their expression levels, their average placental weight was significantly decreased to the near-normal level.

#### (2) 顕微授精技術の開発

2年以上かかるマーモセットの世代間隔を短縮する目的で、未成熟雄の精子細胞を用いた顕微授精技術の開発を行った。卵巣刺激を施した雌より回収した未成熟卵を成熟培養によりMII期へ到達した卵子に、生後11ヶ月齢未成熟雄マーモセット由来の精子、伸長精子細胞、後期円形精子細胞を顕微注入した。8細胞期まで発生した精巣精子注入胚2個、桑実期胚まで発生した伸長精子細胞注入胚2個をそれぞれレシピエント雌に胚移植したところ、後者で妊娠が認められ、雌1匹の出産に至った。未成熟雄由来の精子細胞からの霊長類産仔獲得は初の成功例である。本法により、マーモセットの世代交代を1年近く短縮することが可能になった(東京大学饗場篤先生、実験動物中央研究所佐々木えりか先生との共同研究)。

#### (2) Development of microinsemination techniques

To see the possibility of shortening the generation turnover of marmosets, we attempted to use spermatids retrieved from an immature 11-month-old male marmoset for microinjection. In vitro-matured marmoset oocytes injected with late round

spermatids, elongated spermatids or testicular spermatozoa were cultured for 7 days. Two morulae stage embryos were obtained by elongated spermatid injection and transferred into a recipient female. She became pregnant and gave birth to one female baby at term. This is the first demonstration of birth of a non-human primate following injection with immature male germ cells collected from a prepubertal male (collaboration with Prof. A. Aiba, The University of Tokyo, and Dr. E. Sasaki, Central Institute for Experimental Animals).

#### (3) 効率的な胚・配偶子の凍結保存法の開発

3-1. 今まで胚凍結が困難だった野生由来の亜種および異種マウスについて、ES細胞作出による長期系統保存の可能性を検討したところ、CASP/1Nga(*M. m. castaneus*)および異種のZBN/MsとSPI/TUA(*M. spicilegus*)の3系統からES細胞株を樹立することができた。今後、得られたES細胞の多能性および生殖系列への分化能を確認すると共に、各系統マウス個体の作出を進める。

3-2. C57BL/6系統マウスの2細胞期胚をHepes-KSOM溶液に入れて低酸素下で冷蔵保存したところ、5日後に回収して体外培養すると約60%の胚が胚盤胞へ達し、7日間冷蔵した胚からも胚移植後に産子へ発生することが確認できた。

#### (3) Development of reliable cryopreservation techniques for mouse embryos or gametes

3-1. We generated ES cell lines of wild-derived mouse strains as an alternative measure for long-term strain preservation. We could establish ES cell lines from CASP/1Nga (*M. m. castaneus*), ZBN/Ms and SPI/TUA (*M. m. spicilegus*) strains. We are going to confirm their pluripotency and differentiation ability to reproduce live mice.

3-2. We developed a new system for preservation of C57BL/6 2-cell embryos at refrigerated temperature using low O<sub>2</sub> concentration package and Hepes-KSOM medium. After 5 days preservation, about 60% of recovered embryos developed into blastocyst stage by in vitro culture. Furthermore, offspring were obtained from embryos recovered after 7 days preservation.

#### (4) 新規幹細胞および新規動物モデルの開発

4-1. マウスの桑実期胚以降への発生にはヒストンシャペロンCAF-1によるヒストンH3.1/3.2のクロマチンへの取り込みが必須である。そこでその着床後の意義を明らかにするために、ES細胞およびTS(trophoblast stem)細胞をモデルにChIP-seq解析を行なった。その結果、TS細胞特異的な特徴として、ゲノム上の数MbにおよびH3.1/3.2とH3K9me3がenrichされている領域が存在することが明らかになった。今後、この領域の生理学的な意義を明らかにしていく予定である。

4-2. マウスで明らかにされていない遺伝子の機能を明らかにするために、in vivo CRISPR/Cas9 (GONAD法)によるノックアウトハムスター作出を行なっている。精子先体に豊富に存在する酵素であるアクロシンをノックアウトしたところ、ホモ雄は完全不妊になり、IVFでも受精卵が得られなかったが、透明帯除去卵子では100%受精した。よって、アクロシンは透明帯通過に必要であることが示された。

#### (4) Development of new stem cell lines and animal models

4-1. Histone H3.1/3.2 variants are largely incorporated into the

mouse genome at the 8-cell to morula stage in mice. To see the difference in the H3.1/3.2 distribution after implantation, we undertook ChIP-seq analysis using a specific antibody. We found large H3.1/3.2-enriched genomic regions associated with H3K9me3 enrichment.

4-2. The functions of many genes remain unclear due to absence of phenotypes in knockout mice for these genes. To elucidate the function of these genes, we are generating knockout hamsters by in vivo-CRISPR/Cas9 system. We have generated knockout lines for Acrosin, the major acrosomal enzyme. Homozygous males were completely sterile and no oocytes were fertilized *in vitro* with their spermatozoa. As zona-free oocytes were fertilized at 100%, Acrosin was identified as an enzyme necessary for sperm's penetration through the zona.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長[Head of Bioresource Engineering Division]  
小倉 淳郎 Atsuo OGURA, D.V.M., Ph.D.
- 専任研究員[Senior Research Scientist]  
井上 貴美子 Kimiko INOUE, Ph.D. 的場 章悟 Shogo MATOBA, D.V.M., Ph.D.
- 専任技師[Senior Technical Scientist]  
持田 慶司 Keiji MOCHIDA 越後貴 成美 Narumi OGONUKI
- 特別研究員[Postdoctoral Researcher]  
三浦 健人 Kento MIURA, D.V.M., Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
廣瀬 美智子 Michiko HIROSE 長谷川 歩未 Ayumi HASEGAWA  
富島 俊子 Toshiko TOMISHIMA
- アシスタント[Assistant]  
塚原 文乃 Ayano TSUKAHARA
- 客員研究員[Visiting Scientist]  
神沼 修 Osamu KAMINUMA, D.V.M., Ph.D. 本多 新 Arata HONDA, Ph.D.  
佐伯 真弓 Mayumi SAEKI, Ph.D.
- 訪問研究員[Visiting Researcher]  
羽田 政司 Masashi HADA, Ph.D. 畑中 勇輝 Yuki HATANAKA, Ph.D.  
井上 弘貴 Hiroki INOUE, Ph.D.
- 研修生[Student Trainee]  
久野 貴司 Takashi KUNO
- パートタイマー [Part-Timer]  
百々 由希子 Yukiko DODO

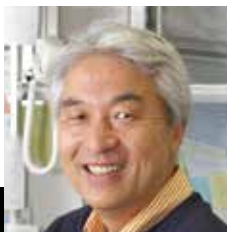






# 疾患ゲノム動態解析技術開発チーム

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics



チームリーダー 阿部 訓也 (理博)  
Kuniya ABE, Ph.D.

## ミッションと事業概要

当技術開発チームでは、バイオリソースセンターに収集された生物遺伝資源の **genotype, phenotype, epigenotype** を解析するための新しい技術・リソースの開発を行い、これを基礎として、ゲノム修飾による生物の発生・成長の制御機構や、生体システムが破綻した状態である疾患発症との関連を解析するための技術、モデル系の開発を行う。その応用として、環境要因・ストレスがゲノム修飾に与える影響やエピジェネティック変異の実態、生物学的意義、疾患発症との関連を追究する。

Aim of our team is to develop technologies and experimental tools/ resources for characterization of 'genotype, phenotype and epigenotype' of biological resources. Through these efforts, we will extend utilities of bioresources collected at RIKEN BRC. Based on these technologies and resource development, we will establish analytical platform for analyses of dynamic nature of mammalian genome in response to changes in various environmental factors. Using this platform, we will explore how environmental factors influence on development and growth of organisms, or on the onset of disease condition.

## 平成30年度の成果

### Development of Technology in 2018-2019

#### ブライム型多能性幹細胞の新規培養法とヒト幹細胞への応用

哺乳類の多能性幹細胞は、未分化性の高いナイーブ型とより分化状態の進んだブライム型に大別され、マウスにおいてはES細胞がナイーブ型、着床後胚のエピブラストから樹立されるEpiblast Stem Cell (EpiSC) がブライム型とされる。また、ヒトES細胞、iPS細胞はブライム型に分類される。我々はWnt阻害剤を利用し、マウスEpiSC細胞の作製効率を飛躍的に高め、かつ均質な未分化状態を維持しながら、高い分化能を保持する細胞株の樹立に成功している (Sugimotoら、2015)、H30年度は、この培養技術をさらに改善し、より簡便に安定的に幹細胞を維持するプロトコルを発表した (Kondoら、2018)。また、オランダ・ライデン大学、ベルギー・ゲント大学との共同研究として、このWnt阻害剤を利用した培養技術をヒトES細胞の樹立に適用し、マウスの場合と同様に、未分化性を維持しつつ、高い分化能を持つヒトES細胞が樹立可能であることを明らかにし、マウス幹細胞を用いて開発した技術がヒト幹細胞へも応用可能であることを示し得た (Taelmanら、2019)。実際に、同一の培養法でヒトiPS細胞を培養したところ、細胞の自発的分化が抑制され、より不均一性の低い未分化iPS細胞を得ることが可能であった (図1)。

#### ナイーブ型からブライム型多能性幹細胞への分化遷移過程解析プラットフォームの確立

上記のWnt阻害剤を用いた培養系を応用し、ナイーブ型ES細胞から、ブライム型のEpiSC様細胞への変換を効率良く行う実験系の確立に成功した。この細胞変換過程に起きるトランスクリプトーム変動をシングルセルRNA-Seqやエピゲノム解析の手法を用いて解析し大規模な遺伝子発現とエピゲノム変動の詳細を明らかにしつつある。また、その生物学的意義の解明を目指し、エピジェネティック制御因子のノックアウト細胞を用いた機能解析を実施し、ブライム型多能性細胞の細胞運命制御においてDNAメチル化が果たす役割を明らかにした。

#### Whole-mount 3D-RNA FISH 法によるX染色体不活性化プロセスの解析

Whole-mount 3D RNA-FISH法は、マウス胚等の多細胞構造を破

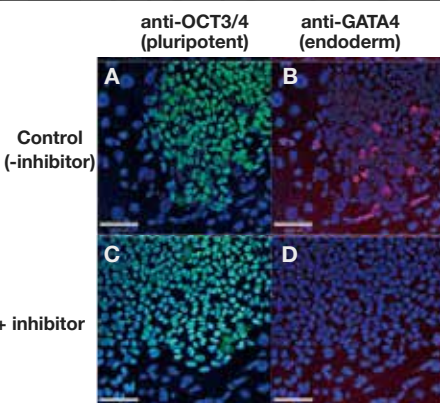


Fig. 1 Homogeneous undifferentiated state of human iPS cells can be maintained by Wnt inhibitor. Human iPS cells were cultured in the absence (A, B) or in the presence of Wnt signaling inhibitor, IWP-2 (C, D). Human iPS Cells were immunostained with anti-OCT3/4 (A, C), the marker for the pluripotent cells or with anti-GATA4, the marker for the endodermal cells (B, D). Many GATA4-positive cells were observed in (B), but not at all in (D).

壊することなく、その構造の空間的情報を保持したまま、個々の細胞における新生RNAの発現を検出する技術であり、免疫染色等と組み合わせることにより、異なる細胞・組織における標的遺伝子の発現を詳細に解析することができる (Shiuraら、2018)。この技術を、哺乳類におけるエピゲノム制御の代表的な例であるX染色体不活性化の解析に適用し、着床前後におけるX染色体の再活性化およびランダム型不活性化の開始と完了時期を特定することに初めて成功した (Shiura, Abe 2019)

#### 画像処理・機械学習を応用した細胞表現型解析技術の開発

細胞表現型 (細胞集団中の分化状態の異なる細胞の検出、その割合の変動、細胞形態や運動性等々) を非侵襲的かつ客観的に把握する技術として、画像処理と機械学習を組み合わせ、通常の明視野画像を基に、細胞集団中の分化状態の異なる細胞を検出・判別し、集団中での割合を定量的に表現する技術開発を、所内外の連携により実施し発表した (Changら、2019)。この論文では、ヒト臍帯血から単離されたCD34陽性細胞に山中因子を導入し、iPS細胞が形成されていく過程

の明視野画像を材料として、画像処理、畳み込み機械学習の手法を用いて、形成されたiPS細胞、再プログラム化途上にある細胞、分化細胞それぞれを自動的に検出、判別、定量することに成功している。

この技術は、今後、細胞の品質管理や細胞分化過程の客観的評価技術の開発等に資する基盤となるものであり、細胞リソースを用いた研究を始めとして、ライフサイエンス研究を革新する可能性を秘めている。

#### Development of new culture protocol for mouse epiblast stem cells and its application to human pluripotent stem cells

Mammalian pluripotent stem cells (PSCs) can be classified into two types, i.e. naïve and primed. Mouse ES cells derived from preimplantation embryos represents naïve PSCs, while Epiblast stem cells (EpiSCs) are primed PSCs derived from post implantation embryos. Human ES cells and iPS cells are considered to be primed PSCs. We developed a highly efficient and robust method for derivation of mouse EpiSCs, using Wnt inhibitor (Sugimoto et al., 2015). EpiSCs thus established possess homogeneous, undifferentiated status, yet retaining high differentiation potential. In this fiscal year, we further improved the culture method for easy and stable maintenance of the high quality EpiSCs and published the improved protocol (Kondo et al., 2018). Moreover, in collaborations with researchers in the Ghent University of Belgium and the Leiden University, Netherlands, the same culture method can derive more homogeneous primed human ES cells, compatible with differentiation (Taelman et al., 2019). Therefore, we could show that the culture method developed by using mouse PSCs is also effective for human PSCs. In fact, when human iPS cells are cultured under the same culture condition, we could suppress the spontaneous differentiation of the iPS cells and could obtain less heterogeneous human iPS cell population (Fig.1)

#### Analysis of epigenome formation and its significance in primed pluripotent stem cells

As described above, we have established the improved method for derivation of primed state PSCs. We slightly modified the method and succeeded to establish a highly efficient technique for conversion of naïve-type stem cells to EpiSCs. This method is superior to the previous protocol, in which massive cell death tend to occur thus hampering precise analysis of this conversion process. Currently, this conversion process is being scrutinized by various cutting edge technologies such as single cell transcriptome analysis. Toward understanding significance of the epigenomic changes in this process, functional analyses of epigenetic regulators using knockout stem cell resources are currently ongoing. One of the results have revealed the role of DNA methylation in regulation of cell fate changes occurring in this conversion process.

#### Xist/Tsix expression dynamics during mouse peri-implantation development revealed by whole-mount 3D RNA-FISH

In female mammals, one of the two X chromosomes is inactivated for gene dosage compensation between XX females and XY males. This phenomenon is termed X chromosome inactivation (XCI). In preimplantation embryos, the paternal X (Xp) is preferentially selected as inactive X (Xi). This imprinted XCI is then erased in the embryonic lineage, and XCI is resumed later as random XCI, in which Xi is chosen randomly. XCI is regulated by several factors, such as the noncoding RNA *Xist* and its antisense sequence *Tsix*. *Xist* is exclusively expressed from the Xi and accumulates on it, leading to a chromosome-wide inactivation of gene expression, while *Tsix* is expressed normally from the active X and is silenced on Xi. Here, we examined the expression of *Xist* and *Tsix* via whole-mount 3D RNA-FISH in total of 4,127 cells from 107 embryos and evaluated XCI status. The results indicate that *Xist* expression disappears completely by embryonic day (E) 4.5 without *Tsix* activation in the ICM and that *Xist* re-expression occurs at E4.75 in some cells, suggesting that random XCI is

## 職員とメンバー構成

### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
阿部 訓也 Kuniya ABE, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
浦 大樹 Hiroki URA, Ph.D.
- 基礎科学特別研究員 [Special Postdoctoral Researcher]  
鈴木 伸之介 Shinnosuke Suzuki, Ph.D.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]  
田夢 祐樹 Yuhki TADA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
近藤 昌代 Masayo KONDO 古賀 裕美子 Yumiko KOGA 趙 杜善 Doo-seon Cho
- アシスタント [Assistant]  
草山 美和子 Miwako KUSAYAMA
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
杉本道彦 Michihiko SUGIMOTO, Ph.D. 志浦寛相 Hirotsuke SHIURA, Ph.D.
- 研究生 [Research Fellow]  
三瀬 名丹 Natan MISE, Ph.D. 諸山 恵 Megumi Moroyama, Ph.D.
- 国際プログラムアソシエイト [International Program Associate]  
Maisarah AB SAMAD









# iPS創薬基盤開発チーム

## iPSC-based Drug Discovery and Development Team



チームリーダー 井上 治久 (医博)  
Haruhisa INOUE, M.D., Ph.D.

### ミッションと事業概要

理研BRCでは、様々な疾患の患者さんから樹立された疾患特異的iPS細胞をバイオリソースとして提供している。疾患特異的iPS細胞を活用することで、培養皿で疾患病態を再現し、疾患メカニズム解明・創薬開発を加速すると期待されている。当チームでは、理研BRCの世界最大規模の疾患特異的iPS細胞バンクの疾患特異的iPS細胞から、様々な疾患細胞を作製し、解析する方法を確立して来た。疾患細胞の遺伝子発現、タンパク質レベル、細胞機能などを解析し、病態解明・創薬開発のための基盤技術を開発している。

At RIKEN BRC, disease-specific iPS cells established from patients with various diseases are provided as bioresources. By utilizing disease-specific iPS cells, the reproduction of disease pathology in a culture dish, accelerated exploration of disease mechanisms, and development of drug discoveries are expected. Our team works to establish methods to prepare and analyze various cells from disease-specific iPS cells of RIKEN BRC's largest disease-specific iPS cell bank. By analyzing gene expression, protein levels, and cell function, etc., of disease-target cells, this team develops fundamental technologies for the elucidation of disease pathomechanisms, drug discovery and development.

### 平成30年度の成果

#### Development of Technology in 2018-2019

#### (1) バイオリソース研究センターのiPS細胞を用いた創薬・病態研究の基盤技術の開発

理研BRCでは、有効な治療法が確立されていない約300種類の疾患のiPS細胞を保有している。国が難病に指定している疾患の5割以上をカバーしている。本チームでは、これらの疾患特異的iPS細胞から、疾患に罹患する細胞を作製し、創薬・病態研究の基盤技術の開発を行なうために、iPS細胞培養技術、分化誘導技術、病態解析・アッセイ技術、薬効・スクリーニング技術の開発を行っている。

本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、iPS細胞から病態解析・化合物スクリーニングのための運動神経細胞への分化誘導方法について技術移転を受けた。

#### (1) Using iPS cells of RIKEN BRC to develop infrastructure technology for drug discovery and development

At RIKEN BRC, iPS cells of approximately 300 kinds of diseases for which an effective treatment method has not been established are being stored. This covers more than 50% of the diseases the country has designated as intractable diseases. Our team develops basic technologies for iPS cell culture technology, differentiation technology, pathomechanism analysis, and screening methods by preparing disease-target cells from these disease-specific iPS cells.

This year, our team received a technology transfer from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University, regarding

the method of inducing spinal motor neurons from iPS cells for pathomechanism analysis and compound screening.

#### (2) 実用化・一般化を目指した創薬技術研究を先導

疾患特異的iPS細胞から、疾患に罹患する細胞を作製し、創薬・病態研究の基盤技術の開発を行なう過程は以下である。

- iPS細胞の維持・拡大培養、疾患に罹患する細胞を作製する分化誘導する。
- 分化誘導した細胞を健常・疾患間で比較し、その差異となる細胞の表現型の同定とその背景の病因を解明する。
- その表現型を指標にして、その指標を改善する物質を同定する。

本チームでは、上記の過程での、培養液や分化誘導のための使用する試薬の検討など幹細胞培養系の改善、各々のステップでかかる時間を短縮するための分化誘導方法の改良、アッセイ簡便化や培養機器などの利用によるエフォートの軽減を目指した研究を先導して行う。

本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、iPS細胞のフィーダーフリー化などの技術移転を受けた。また、iPS細胞増地についての比較解析を行った。

#### (2) Innovating the technology that will open an avenue for practical and general uses

Our team is working on the study aimed at improvement of the stem cell culture system, differentiation method, and application of effort for practical and general uses.

In 2019, our team received a technology transfer concerning a feeder-free culture method from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University. In addition, comparative analysis

was performed on the iPS cell culture medium.

#### (3) アカデミア・企業とiPS細胞の橋渡し

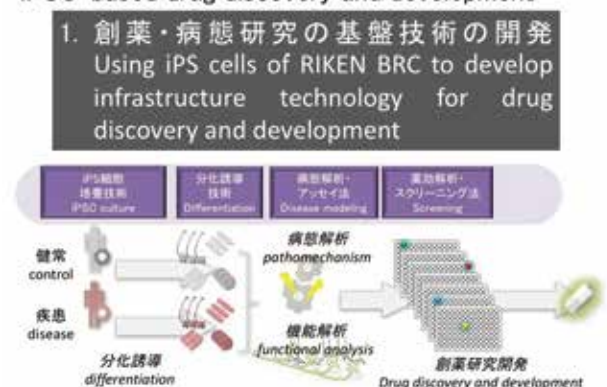
創薬・病態研究の基盤技術の開発を行うために、アカデミア・製薬企業などの共同研究を進める。実用化・一般化を目指した創薬技術の開発のために、機器製造企業などの共同研究を進める。同時に、創薬・病態研究の基盤技術の開発・実用化・一般化を目指した創薬技術の開発の結果について、シーズを導出、技術指導・移転を行うことによって、研究の成果を速やかに社会に還元することを目指す。

本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、移転を受けた技術を用いた共同研究を企業と開始した。また、iPS関連の研究開発を支える周辺機器に関するワークショップを実施した。

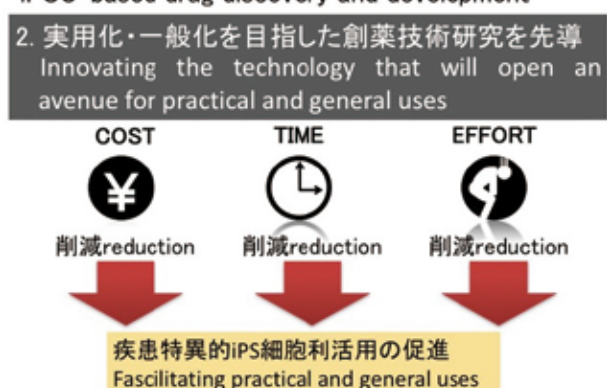
#### (3) Bridging disease-specific iPS cells and academia / industry in the field of translational research

In 2019, our team started collaborative research using transferred technology from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University. Our team also sponsored a workshop on culture equipment to support iPS cell research and development.

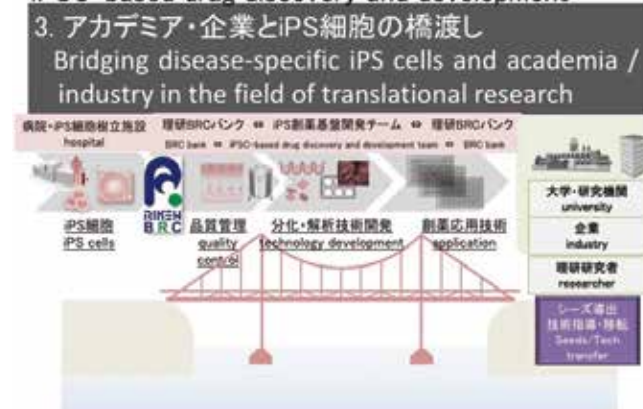
#### 疾患特異的iPS細胞を活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development



#### 疾患特異的iPS細胞を活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development



#### 疾患特異的iPS細胞を活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development



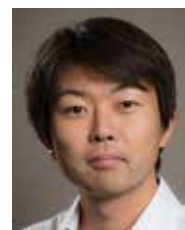
#### 職員とメンバー構成 Members

- チームリーダー [Team Leader]  
井上 治久 Haruhisa INOUE, M.D., Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
菅 三佳 Mika SUGA, Ph.D.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]  
矢田 祐一 Yuichiro YADA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
澁川 蘭 Ran SHIBUKAWA 佐柄 友佳子 Yukako SAGARA  
岡西 泰永 Yasue OKANISHI
- アシスタント [Assistant]  
安居 麻貴子 Makiko YASUI
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
今村 恵子 Keiko IMAMURA, M.D., Ph.D. 近藤 孝之 Takayuki KONDO, M.D., Ph.D.  
宮本 憲優 Norimasa MIYAMOTO, Ph.D. 北尻 真一郎 Shin-ichiro KITAJIRI, M.D., Ph.D.  
吉田 善紀 Yoshinori YOHIDA, M.D., Ph.D. 鈴木 郁郎 Ikuo SUZUKI, Ph.D.  
江川 齊宏 Naohiro EGAWA, M.D., Ph.D. 小林 千浩 Kazuhiro KOBAYASHI, Ph.D.
- 客員技師 [Visiting Scientist]  
月田 香代子 Kayoko TSUKITA
- 研修生 [Student Trainee]  
大塚 悠生 Yuki Otsuka 鈴木 英文 Hidefumi SUZUKI
- 派遣職員 [Agency Staff]  
釜田 一馬 Kazuma KAMATA, Ph.D. 鷲田 彩 Aya WASHIDA
- 嘱託研究員 [Temporary Staff]  
飯島 実木江 Mikie IJIMA





# iPS細胞高次特性解析開発チーム



## iPS Cell Advanced Characterization and Development Team

チームリーダー 林 洋平 (学術博)  
Yohei HAYASHI, Ph.D.

### ミッションと事業概要

当チームでは、理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株（健康人iPS細胞株及び疾患特異的iPS細胞株）に関して、分化能解析（疾患原因細胞や関与細胞への分化能の評価）、疾患原因遺伝子の解析、全ゲノム解析等の特性解析を実施する。また、ゲノム編集技術等を利用して、（1）疾患特異的iPS細胞における疾患原因遺伝子を正常遺伝子に置換した細胞（isogenic control cell）、（2）正常遺伝子を疾患原因遺伝子に置換した細胞株（人工作製疾患特異的iPS細胞株）、（3）組織特異的及び／又は分化段階特異的にマーカー（蛍光マーカー等）を発現する加工iPS細胞株を作製する。以上の研究開発で得た付随情報と加工iPS細胞を理研BRC細胞材料開発室から公開・提供する。

The mission of our team is to characterize disease-specific induced pluripotent stem cell (iPSC) lines, which were deposited in RIKEN cell bank, for their differentiation potency (esp. targeted cell types in each disease) and genomic sequence (esp. responsible genes in each disease). Also, we aim to generate genetically modified iPSC lines including mutation-introduced iPSC lines from healthy-donor iPSC lines, mutation-corrected iPSC lines from disease-specific iPSC lines, and reporter-introduced iPSC lines. Through these research and development, we will provide the information accompanying to each iPSC line and the cell lines that we will develop through RIKEN cell bank.

## 平成30年度の成果

### Development of Technology in 2018-2019

当チームは平成30年4月に発足し、以下の研究開発を実施している。

Our team has started in April 2018 and are carrying out these research and development projects described below.

#### (1) iPS細胞株の特性解析

理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株について、以下の特性解析を実施している。

- 自己複製能解析：iPS細胞の自己複製能を調べるため、増殖能と未分化マーカーの陽性率を解析している。
- 多分化能解析：iPS細胞の多分化能を調べるために、テラトマ形成実験及び胚様体形成実験を行っている。また、疾患標的細胞（原因細胞、関与細胞等）が判明している疾患であり、該当細胞の分化誘導法が確立されている場合には、その分化誘導法を用いて特定の細胞系列、種への分化能を解析している。
- 遺伝子・ゲノム解析：それぞれのiPS細胞株の染色体構成が維持されているかを核型解析により検討している。さらに、原因遺伝子が特定されている疾患に関して、理研細胞バンクが保有する疾患特異的iPS細胞を用いて、当該の原因遺伝子の配列を解析し、発表されている原因遺伝子と同様の配列であることを確認している。原因遺伝子が特定されていない場合には、全ゲノム解析などの網羅的遺伝子配列解析を実施し、原因遺伝子を探索するとともに下記の加工iPS細胞作製に用いるゲノム編集技術に必要な配列情報を得ている

#### (1) Characterization of iPSC lines

We examine iPSC lines deposited in and provided by RIKEN cell bank for their characteristics described below.

- Self-renewal: We analyze proliferation rate and self-renewal marker expression in these iPSC lines.
- Pluripotency: We analyze their pluripotency with embryoid and

teratoma formation. Furthermore, if the targeted cell types in each disease are identified and can be obtained by established induction protocol, we analyze the differentiation potency into these cell lineages.

- Genes and genome: We analyze genomic integrity by karyotyping methods. If the responsible mutations are identified in each disease type, we analyze targeted sequences in each iPSC lines. If the responsible mutations are unknown, we perform whole genome sequencing or other genomic analyzing methods to gain insight of the genetic cause of the disease and to use the sequence information for genome editing to generate modified iPSC lines.

#### (2) 加工iPS細胞株の作製

理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株について、その利活用を促進すべく、加工iPS細胞を作製し、理研BRC細胞材料開発室から提供している。作製方法及び種類は以下の通りである。

- 原因遺伝子が特定されている疾患のiPS細胞に関して、ゲノム編集技術等を用いて原因遺伝子を正常遺伝子に置換し、比較対照細胞（isogenic control cells）を作製している。
- 原因遺伝子が特定されている疾患であり、寄託細胞数（由来患者数）が少ない疾患に関して、ゲノム編集技術を用いて正常遺伝子を病因遺伝子に置換し、疾患特異的iPS細胞を人工的に作製している。元となる健康者由来iPS細胞としては、理研細胞バンクが提供している日本人健康者由来iPS細胞を用いている。
- 分化をより簡便に検出できるよう、組織特異的及び／又は分化段階特異的プロモーターによってマーカー（蛍光タンパク質等）を発現する加工iPS細胞を作製する。疾患特異的iPS細胞のみならず、比較対照となる健康者由来iPS細胞に関しても作製している。

#### (2) Generation of modified iPSC lines

We modify iPSC lines deposited in and provided by RIKEN cell bank in order to enhance their usefulness. The type and methods of the modification are as follows:

- We make isogenic control cells by correcting specific mutations

responsible for a disease using genome editing technology.

- We make mutation-introduced iPSC lines if the responsible genes are identified, but the number of disease-specific iPSC lines is not enough to be examined. We use Japanese healthy-donor iPSC lines provided by the RIKEN cell bank as the original iPSC lines for this purpose.
- We generate reporter-introduced iPSC lines from disease-specific or healthy-donor iPSC lined with in order to monitor the differentiation status visually by using transgenic or knock-in to tissue or cell type specific promoters with fluorescent proteins.

#### (3) 疾患特異的iPS細胞を用いた難病・創薬研究

理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供している疾患特異的iPS細胞を用いて、以下の難病・創薬研究を推進している。

- 疾患標的細胞の分化誘導法の開発を実施している。
- 培養条件下において疾患を再現可能な細胞レベルでの異常表現型を同定する。この同定は、iPS細胞からの分化細胞種において、疾患特異的iPS細胞と健康人由来iPS細胞（あるいはisogenic control cells）の結果と比較することで見出している。
- 上記の比較解析系を確立したのちには、疾患特異的iPS細胞での異常表現型をもたらす原因遺伝子の解析、および異常表現型を修復させる化合物探索を実施している。

#### (3) Basic medical research and drug development using disease-specific iPSC lines

We perform research projects on basic medicine and drug development using disease-specific iPSC lines provided by RIKEN cell bank.

- We develop the differentiation-induction system toward specific disease-targeted cell types.
- We identify the abnormal cellular phenotypes recapitulating the disease using the differentiated cells from iPSCs in vitro, by comparing the results between disease-specific iPSCs and healthy-donor iPSCs (or isogenic control iPSCs)
- After we establish the assay system described above, we perform the experiments to search for the responsible genes and screening drug candidates.

#### (4) iPS細胞の培養・観察・操作に関する技術開発

iPS細胞研究を推進する上では周辺技術を開発していくことが欠かせない。急速に進歩するAI(人工知能)技術、光学技術、材料化学技術などを取り入れ、基礎研究のみならず再生医療や創薬におけるiPS細胞関連技術への応用を図っている。以下に平成30年度の成果を列挙する。

- 光応答性材料に対するレーザー照射による接着細胞の高速選別法を開発した。さらにAI技術で顕微鏡画像から細胞種を見分ける技術も開発し、統合してiPS細胞のみを自動選別できる技術「LiLACK」を開発した(Hayashi et al., Comm. Biol. 2018)。
- RM-DIC (Retardation-Modulated Differential Interference Contrast) 顕微鏡を改良し、細胞内の微小構造を無染色で画像化できる「PD imaging system」の開発に成功した。このシステムを用いることで、細胞を固定・破壊せずに生きたまま細胞の多能性を定量的に評価できることを明らかにした(Nishimura et al., Sci. Rep. 2018)。
- bFGF様活性を持つDNAアプタマーを開発し、実際にヒトiPS細胞の培養系に置いて、bFGFの代替として、iPS細胞の自己複製能を維持することが可能であることを示した(Ueki et al., Chem. Comm. 2019)。



### 職員とメンバー構成

#### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
林 洋平 Yohei HAYASHI, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
高崎 真美 Mami TAKASAKI, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
若林 玲実 Tamami WAKABAYASHI, Ph.D.  
安 瑜利 Yuri AN
- 大学院生リサーチアソシエイト [Junior Research Associate]  
ボリスワ エフゲーニヤ Borisova EVGENIYA, M.D.
- 研修生 [Student Trainee]  
宋 丹 Dan SONG  
李 景玥 Jingyue LI  
荒井 優 Yutaka ARAI
- 派遣職員 [Agency Staff]  
大森 久美子 Kumiko OMORI
- 研究支援パートタイマー [Research Support Part Timer]  
高見 美帆 Miho TAKAMI





# 次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム

Next Generation Human Disease Model Team



チームリーダー 天野 孝紀 (生命科学博)  
Takanori AMANO, Ph.D.

## ミッションと事業概要

本チームでは、厚生労働省の指定難病ならびに加齢性疾患や生活習慣病等の患者・家族および社会的負担がきわめて大きい疾患を対象として、疾患モデルマウスの開発と病態の評価を行う。患者の病態を再現するモデルマウスを開発するために、ゲノム編集技術を用いて、患者のゲノム情報・バリエーション情報に基づいたマウスを作製する。モデルマウスの表現型解析に際しては、BRCの国際標準解析プラットフォームを利用するとともに、理研外部の臨床研究者と連携して、より詳細な病態評価や治療候補物質の薬効薬理評価を行い、診断・治療・創薬の基盤となる前臨床研究の推進に貢献する。

The mission of our team is to develop and evaluate mouse models of human diseases. We focus on intractable diseases designated by Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, aging-associated diseases and life-style diseases that impose the huge burden on patients, their families and society. In order to generate better mouse models for precision medicine research, patient-specific variants are introduced into mice via the genome editing technique. The humanized mouse models are analyzed through the standard phenotyping platforms built by the International Mouse Phenotyping Consortium. In addition, we evaluate the disease-specific phenotype of the mouse models and conduct compound screening by collaborating with clinical experts to promote preclinical studies as a basis for diagnosis, therapy and drug discovery.

## 平成30年度の成果

### Development of Technology in 2018-2019

#### (1) ヒト疾患バリエーションのノックインマウスの作製

DNAシーケンシング技術の進歩により、ヒト疾患に関与する多くのゲノムバリエーションが報告されている。本チームでは、エクソームシーケンシングによって同定されたタンパク質コード領域の疾患関連バリエーションを導入したモデルマウスを作製する。本年度は、遺伝子検査に携わる国内の臨床専門家との共同研究を進め、BRCの実験動物開発室との連携により、日本人患者特異的な疾患バリエーションを有するモデルマウスを作製した。樹立したマウス系統の表現型解析のために、病態を評価するアッセイ技術の開発を行っている。

#### (1) Generation of knock-in mouse models with patient-specific variants

As a result of advances in next-generation sequencing (NGS), a large amount of information associated with patient-derived genomes have been accumulated. We develop knock-in mouse models with variants identified in protein coding regions of patients' genomes by a clinical genetic test known as whole exome sequencing (WES). In 2018, we have launched collaborative researches with experts who conduct clinical genetic testing. Based on the patients' genome data, a model mouse strain was generated by the CRISPR/Cas9 system

through cooperation with Experimental Animal Division at RIKEN BRC. We construct an assay system for detailed phenotyping analyses of the humanized mouse models.

#### (2) 疾患に関連するノンコーディングバリエーションの機能評価

全ゲノム解析によって同定される疾患関連バリエーションは、ゲノムの大半を占めるノンコーディング領域に見出される。しかし、ノンコーディング領域がどのように疾患発症に影響するのかはほとんど明らかにされていない。本チームでは、ノンコーディングバリエーションの機能を明らかにするために、疾患関連遺伝子のシス制御配列に関して患者に見出された一塩基バリエーションならびに欠失変異の導入を行う。

#### (2) Functional evaluation of non-coding risk variants

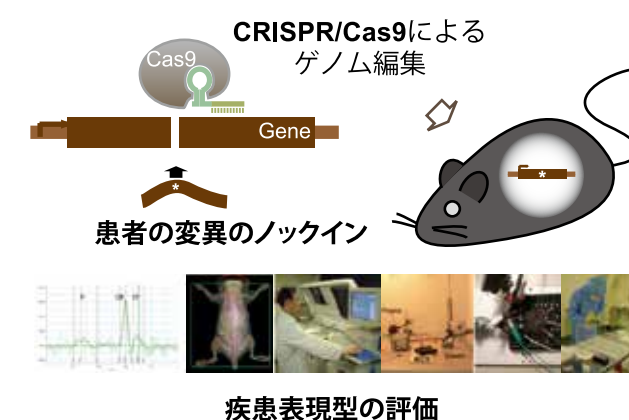
Disease-associated variants discovered by whole genome sequencing (WGS) are mostly located in non-coding regions of genome. However, understanding of the relationship between non-coding variants and disease phenotype remains challenging. To uncover the function of non-coding variants, we generate mouse models by introducing either non-coding single nucleotide variants (SNVs) found in patients or deletion mutations into cis-regulatory elements of disease-associated genes.

## 個別化医療・最適化医療の実現へ

患者ゲノムのシーケンス情報：  
疾患特異的及び多重変異

ゲノム編集による  
疾患特異的及び多重変異のノックイン技術

### ヒト疾患データベース



### (3) 多因子疾患を対象としたモデルマウス作製

加齢性疾患や生活習慣病は、多くのヒトが罹患し得るありふれた疾患であり、治療に対する社会的ニーズは高い。その一方でリスク因子の数が多いために、発症メカニズムの解明が非常に困難である。本チームでは、ヒト集団のゲノム多様性と疾患表現型の多様性をマウスモデルに反映するために、BRCがリソースとして抱える遺伝的背景の多様なマウス亜種系統を利用する。西欧産 *Mus musculus domesticus* と極東産 *Mus musculus molossinus* の間には、ヒトの個人差を凌駕する1,500万以上のバリエーションが存在しており、疾患発症への異なる影響を評価することができる。本年度は、基準系統である *domesticus* の C57BL/6 に加えて *molossinus* の JF1 を用いた疾患モデルマウス作製を開始した。さらに、亜種間の転写産物上のバリエーションを区別して、亜種特異的な遺伝子発現を検出するトランスクリプトーム解析手法を開発している。

### (3) Mouse models of human common diseases

Since aging-associated diseases and life-style diseases are common in human population and could affect many people, there are social needs for medical care and treatment. However, many risk factors make it difficult to elucidate the etiology and mechanism of the common diseases. To reflect genetic and phenotypic diversity in human common diseases into the mouse model, we use mouse subspecies with different genetic background archived as resources at RIKEN BRC. More than 15 million SNVs are found between *Mus musculus domesticus* (western Europe) and *Mus musculus molossinus* (east Asia). Such a large number of variants, which are much greater than that among human individuals, can affect phenotypic variation in mouse models. In 2018, we started to generate disease models using JF1 (*Mus musculus molossinus*) and develop a new method of transcriptome analysis to detect allele-specific expression in mouse subspecies.

## 職員とメンバー構成

### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
天野 孝紀 Takanori AMANO, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
井村 智草 Chigusa IMURA  
塩川 真悠 Mayu SHIOKAWA





# 植物-微生物共生研究開発チーム

## Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team



チームリーダー 市橋 泰範 (理博)  
Yasunori ICHIHASHI, Ph.D.

### ミッションと事業概要

植物が生育する土壌は、地球上で最も微生物が豊富な環境であり、菌根菌などの植物と共生する土壌中の微生物が植物の成長を助けている。そのため植物-微生物の共生関係の理解が進めば、地球規模での持続可能な食料供給や環境負荷軽減への貢献が期待できる。そこで本チームでは、植物-微生物共生研究に資する根圏微生物のリソース開発と、これを活用した植物-微生物共生の実験系の確立、更には農業現場への応用に資する情報整備を行う。当センターの実験植物開発室および微生物材料開発室と連携することにより、共生現象の実態解明と産業利用につながる研究基盤の構築をめざす。

Since most agricultural crops grow in soil, where is one of the richest microbial ecosystems on Earth, plants and microbes are strongly associated with each other, and symbiotic microbes such as mycorrhizal fungi support plant growth. Elucidation of the plant-microbe symbiosis should contribute to building a sustainable solution for world food and environmental problems. Our team plans to construct bioresources and experimental systems of plants and microbes for the symbiosis studies, as well as perform large-scale omics studies on agricultural fields. Through collaborations with Experimental Plant Division and Microbe Division in RIKEN BioResource Research Center, we aim to fully understand regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis and provide a research platform leading to industrial applications.

### 平成30年度の成果

#### Development of Technology in 2018-2019

植物の根圏は、植物の栄養状態・防御メカニズムや土壌環境の影響を受けて、様々な生物間相互作用が生じる空間である。しかしながら、植物×微生物×土壌の複雑な相互作用については全くわかっていない。近年、食糧生産の持続可能な供給や環境負荷の低減に向けて有益な植物共生微生物の利用が着目されているが、その効果が安定しないため、植物-微生物共生現象の実態解明が必要である。そこで本チームでは(1)菌根菌等の根圏微生物のリソース開発、(2)植物-微生物共生の実験系の確立、(3)農業現場における植物-微生物共生の情報整備を展開する(図)。

Plant rhizosphere is a unique space where plants and microbes interact each other under the soil environment, plant nutrient condition and defense response. However, the interactions between plants, microbes and soils reflecting real agricultural ecosystems remain to be unknown. Recently applying beneficial microbes has been recognized as a solution for these food and environmental problems, elucidation of regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis is indispensable. Toward the sustainable innovation in agriculture, we start the following projects: 1) Construction of bioresources of rhizosphere microbes, 2) Establishment of experimental systems for the symbiosis studies, and 3) Large-scale omics studies on agricultural fields (Figure).

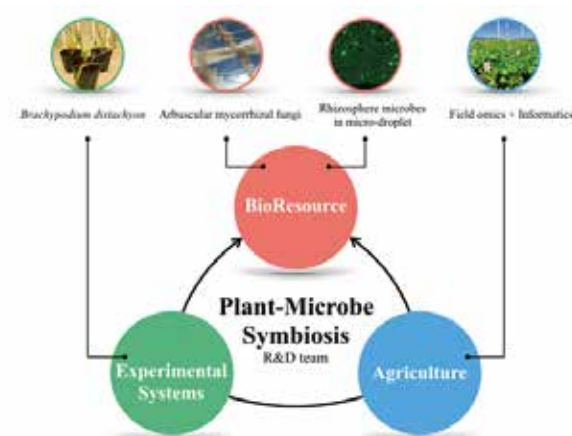


図 事業概要  
Fig. Mission summary

#### (1) 菌根菌等の根圏微生物のリソース開発

菌根菌を含む有用な根圏微生物叢全体を対象として、産学官連携のオールジャパン体制で新規のリソース作出を行う。土壌中の微生物の99%以上は難培養とされており、特に菌根菌は宿主なしの純粋培養ができない難培養性の微生物である。そこでゼニゴケを利用した単離法と植物の毛状根を用いた培養法を組み合わせ、アーバスキュラー菌根(AM)菌の効率的かつハイスループットな新規培養法の技術開発を行いたい。また微生物間の相互作用がなければ増殖できない難培養の微生物についても、微小マイクロ液滴技術を共培養に利用することで、微生物培養におけるブレイクスルーを実現したい。

#### (1) Construction of bioresources of rhizosphere microbes

We call for industry-academia-government collaboration maximizing all Japanese efforts to construct bioresources targeting beneficial rhizosphere microorganisms. More than 99% of microorganisms in the soils are unculturable, especially mycorrhizal fungi are one of the most challenging unculturable microorganisms because of obligate symbiosis with host plants. In this project, we plan to isolate single spore of Arbuscular mycorrhizal (AM) fungi using Marchantia rhizoid, and culture the fungi using plant hairy roots to innovate a novel high-throughput technology for the pure culture of AM fungi. In addition, we utilize the droplet microfluidics technology for unculturable rhizosphere bacteria that need the interaction between different bacterial species. These technologies should provide a breakthrough in microbiology and a new concept for bioresource construction.

#### (2) 植物-微生物共生の実験系の確立

モデル植物シロイヌナズナと同程度に栽培や分子遺伝学解析が容易で、AM菌との共生が解析可能なミナトカモジサ(*Brachypodium distachyon*)を新しいモデル実験系として確立する。まず植物と微生物が相互作用する時空間別にマルチオミクス解析を行うことで、代謝物および遺伝子レベルの基本情報を整備する。また順遺伝学的スクリーニングを可能とする植物変異体パネルの整備を行うことで、植物-微生物共生分野の研究を促進する基盤を整備する。

#### (2) Establishment of experimental systems for the symbiosis studies

Since *Brachypodium distachyon* has advantages for the cultivation and molecular genetics like a primary model plant, *Arabidopsis thaliana*, we decided to use *B. distachyon* as a model for the symbiosis with AM fungi. We plan to perform a spatiotemporal omics analysis using the experimental systems to setup the basic information at the metabolite and gene levels. In addition, we prepare EMS mutant collection of *B. distachyon* for the forward genetics. The *B. distachyon* - AM fungi system will allow us to dissect the detailed communication between plant-microbe at the molecular level as well as evaluate our bioresource of AM fungi.

#### (3) 農業現場における植物-微生物共生の情報整備

農業現場であるフィールドにおいて植物×微生物×土壌の網羅的な相互作用を明らかにするため、フィールドオミクス解析を行う。取得するデータを使って統合ネットワーク解析を行うことにより、植物-微生物共生にみられるシステムレベルの特徴を明らかにしていく。これらのフィールドアグリオミクスデータ及びインフォマティクスパイプラインを研究コミュニティへ情報公開することで、リソース利用者による研究の高度化や深化をサポートし、農業における技術開発に貢献する。

#### (3) Large-scale omics studies on agricultural fields

In order to dissect the complex interactions between plants, microbes and soils, we perform field multi-omics analysis on agricultural fields. Using the large-scale data, integrated network analysis allows to reveal key signatures of plant-microbe symbiosis at the system level. Through the release of omics data and its informatics pipeline, we want to support researchers to enhance their study and contribute technological innovations for future agriculture.

以上の3つのプロジェクトによりリソース・技術・データの基盤整備を進め、植物-微生物共生現象の実態解明を目指す。さらに共生現象を活用する農業技術の開発を通して微生物の力を最大化することで、日本の農業に貢献したい。Above the three projects allow us to contribute the preparation for the platform of plant-microbe symbiosis study. This will lead us toward elucidation of regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis and industrial applications. We believe that our research and development projects will contribute to Japanese agriculture.

### 職員とメンバー構成

#### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
市橋 泰範 Yasunori ICHIHASHI, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
小堀 峻吾 Shungo KOBORI, Ph.D.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]  
佐藤 匠 Takumi SATO, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
熊石 妃恵 Kie KUMAISHI
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
伊沢 剛 Tsuyoshi ISAWA, Ph.D.
- パートタイマー [Part-Timer]  
鶴田 昭子 Akiko TSURUTA 坂口 恵 Megumi SAKAGUCHI  
仲谷 珠緒 Tamao NAKATANI 南部 真夕 Mayu NANBU  
齊藤 ますみ Masumi SAITO





# 篠崎連携研究グループ (機能開発研究グループ)

Shinozaki Research Collaborative Group

ラボラトリーヘッド 篠崎 一雄 (理博)  
Kazuo SHINOZAKI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

当グループは、モデル植物の変異体や完全長cDNAなどのリソース開発および変異体の形質評価系の開発を通じてバイオリソースセンターのリソース業務に貢献している。また、収集したリソースを活用し、メタボロームやホルモノーム、プロテオームなどの網羅的解析によって得られた情報と統合することで、ストレス耐性などの植物の生産性に関わる有用因子の探索と機能解明を進めている。さらに、得られた有用因子を作物育種やバイオマス増産に応用することで環境・食料問題に取り組んでいる。また、当グループは、環境資源科学研究センターに所属し、バイオリソース研究センターとの連携推進に貢献している。

This research group contributes to BioResource Research Center (BRC) through collection of full-length cDNAs from various plants and Arabidopsis mutant lines and their phenotype analysis. In combination with transcriptome, hormonome, metabolome or proteome analyses, we utilize the resources of the BRC to discover Arabidopsis genes of which functions are linked to quantitative improvements in plants and those with new functions for minimizing the effects of the environmental stresses to achieve maximum productivity. We are also trying to apply the stress related genes for molecular breeding of drought tolerant crops and biomass production. This group also contributes to active collaboration between BRC and Center for Sustainable Resource Science (CSRS).

## 平成30年度の成果 Research and Development 2018-2019

### (1) 環境ストレス応答に関わる制御因子およびシグナル伝達因子の探索と解析

本研究グループでは、温暖化、乾燥化の進む地球環境での安定した農業生産やバイオマス生産を目指し、環境ストレス応答に関連した遺伝子探索と機能解析を中心に以下の研究を行っている。

- 植物の細胞ストレス応答性転写制御機構の一種である小胞体ストレス応答機構(UPR)を媒介する二つの転写因子、bZIP17とbZIP28の多量機能欠損変異体が示す根の伸長抑制現象(Kim et al., *Plant Physiol.*, 2018)の分子生物学的理解のため、短くなった変異体の根を伸ばし直す遺伝子及び化合物の探索を行った。
- CLE25ペプチドとBAM1/BAM3受容体が、根から葉への長距離シグナルを介して乾燥ストレス応答および耐性獲得に関わることを明らかにした。CLE25は乾燥ストレス状態に応じて根から分泌される。CLE25は維管束組織を通して、根から葉に移動し、葉でBAM1/BAM3受容体と結合する。CLE25-BAMsは、根から葉への長距離シグナル伝達でNCED3の発現や、ABAの蓄積、気孔の閉鎖、乾燥ストレス耐性を制御する。従ってCLE25-BAMsは、乾燥ストレス応答において、長距離シグナルのための移動性因子の1つとして機能する(Takahashi et al., *Nature*, 2018)(図1)。
- 環境応答制御に重要な役割を果たす植物ホルモンABAに注目し、ABA合成酵素をコードするNCED3遺伝子の発現を乾燥ストレス時に活性化する転写因子NGA1を単離した(Sato et al., *PNAS*, 2018)。また、この転写因子がABA非依存的な経路で翻訳後の制御を受け、乾燥ストレス条件下においてタンパク質の安定性が増加することを明らかにした。さらに質量分析によるタンパク質修飾の解



図1. *cle25*および*bam1bam3*変異体は、乾燥ストレスに弱い表現型を示した。

Figure.1 The *cle25* and *bam1bam3* mutants showed weak phenotypes in response to dehydration stress conditions

析において、乾燥ストレス条件下で特定のアミノ酸のリン酸化が向上することが明らかになった。

- 植物の水分損失に応答する遺伝子(Urano et al. *Plant J.*, 2017)に注目し、表層ワックス蓄積を調節する新規AP2/ERF転写因子を単離し解析した。この転写因子の量を調節することで、葉の表層ワックス合成が上昇し、乾燥ストレス時の水分損失を防ぐ効果があることが明らかになった。

### (1) Exploration and analysis of regulatory and signaling factors in environmental stress responses

Our research group aims to discover Arabidopsis genes whose functions are linked to quantitative improvements in plants and those with new functions for minimizing the effects of the environmental stresses to achieve maximum productivity.

- We reported that CLE25 peptide-BAM1/BAM3 receptor mediates dehydration stress response and resistance in root-to-shoot long distance signaling. CLE25 peptide is

recreated by the roots in response to dehydration stress conditions. CLE25 moves from the roots to the leaves through vasculature, and binds with BAM1/BAM3 receptor in the leaves. CLE25-BAMs regulates NCED3 expression, ABA accumulation, stomatal closure and dehydration resistance in root-to-shoot long distance signaling. Therefore, CLE25-BAMs functions as one of the signaling molecules for long-distance signaling in the dehydration response (Takahashi et al., *Nature*, 2018) (Figure.1).

- Plant typical root elongation requires unfolded protein response (UPR) regulation via two transcription factors bZIP17 and bZIP28 (Kim et al., *Plant Physiol.*, 2018). To elucidate the underlying pathway, chemo-genetic approaches have been conducted to re-elongate the bzip17/28 mutant short root.
- Abscisic acid (ABA) is an important plant hormone that regulate plant stress responses. We isolated a transcription factor NGA1 that activated *NCED3*, a key gene for ABA biosynthesis, during dehydration stress (Sato et al., *PNAS*, 2018). It was revealed that this transcription factor was post-translationally regulated in an ABA-independent manner, and the protein was stabilized by dehydration stress. Mass spectrometric analysis of the NGA1 proteins showed that phosphorylation on several amino acids was enhanced by dehydration stress.
- By transcriptome analyses under early dehydration stress in Arabidopsis (Urano et al. *Plant J.*, 2017), we identified novel AP2/ERF transcription factors involved in water permeability of the cuticle in response to water deficit.

### (2) 植物の表現型解析システムの開発および環境と生長に関わるデータ解析

植物の複雑な環境応答機構を理解するためには、土壌・光・湿度・温度などの様々な環境条件を精密に制御し、これらの変化に対する成長の経時的な変化を解析する必要がある。我々は、植物の自動育成解析装置RIPPS (RIKEN Integrated Plant Phenotyping System)を開発し(Fujita, Tanabata and Urano et al., *PCP* 2018)、精密な育成環境コントロール下での表現型解析プラットフォームの構築を行っている(図2)。本年度は、キヌアやコマツナなどの作物の初期生育評価法の確立と、新規表現型解析手法の開発を進めた。

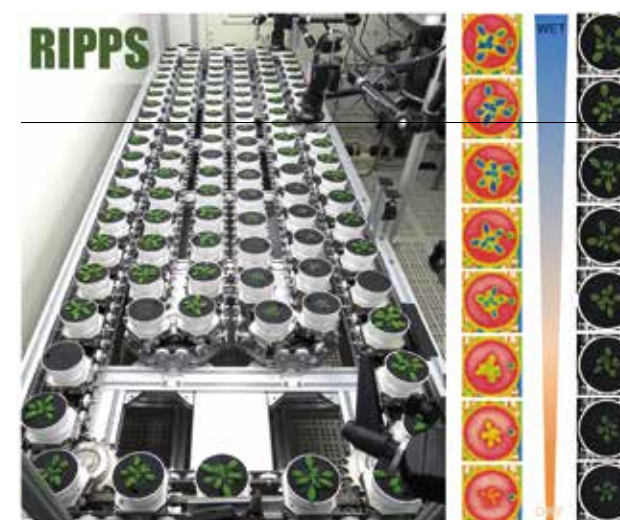


図2. 植物自動育成観察システムRIPPS  
Figure.2 RIPPS (RIKEN Phenotyping System)

## 職員とメンバー構成

### Members

- ラボラトリーヘッド[Laboratory Head]  
篠崎 一雄 Kazuo SHINOZAKI, Ph.D.
- 研究員[Research Scientist]  
藤田 美紀 Miki FUJITA, Ph.D.  
浦野 薫 Kaoru URANO, Ph.D.  
高橋 史憲 Fuminori TAKAHASHI, Ph.D.
- 特別研究員[Special Research Scientist]  
佐藤 輝 Hikaru SATO, Ph.D.
- 基礎科学特別研究員[Special Postdoctoral Researcher]  
金 俊植 June-Sik KIM, Ph.D.
- テクニカルスタッフII [Technical Staff II]  
水門 佐保 Saho MIZUKADO (特任職員)  
菊池 沙安 Saya KIKUCHI
- アシスタント [Assistant]  
新井 美華 Mika ARAI (環境資源科学研究センター CSRS)
- 研究支援パートタイマー [Research Support Part Timer]  
下田 美裕子 Fuyuko SHIMODA
- パートタイマー [Part Timer]  
増田 真奈美 Manami MASUDA  
野田 美絵子 Mieko NODA





# 研究発表

## Publications

### Experimental Animal Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Sato Y, Tsukaguchi H, Morita H, Higasa K, Tran MTN, Hamada M, Usui T, Morito N, Horita S, Hayashi T, Takagi J, Yamaguchi I, Nguyen HT, Harada M, Inui K, Maruta Y, Inoue Y, Koiwa F, Sato H, Matsuda F, Ayabe S Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Yoshimura A, “A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome.” *Kidney Int* 94:396-407 (2018).

Ayabe S, Nakashima K, Yoshiki A, “Off- and on-target effects of genome editing in mouse embryos.”, *J Reprod Dev*, DOI: 10.1262/jrd.2018-128 (2018).

International Conferences (Invited)

Ike F, “Genomics and microbiota: Implications for laboratory animal infection control” 8th AFLAS Congress, Bangalore India, November 2018.

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

池郁生、“実験動物マウスにおける感染症 ～忘れてよい感染症はない～” 静岡実験動物研究会教育セミナー、静岡県駿東郡長泉町、2018年8月

池郁生、“「メール連絡：【緊急】LCMV感染」” 第18回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会、東京、2018年11月

Domestic Conferences (Participants): 16

### Experimental Plant Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Daspute AA, Kobayashi Y, Panda SK, Fakrudin B, Kobayashi Y, Tokizawa M, Iuchi S, Choudhary AK, Yamamoto YY, Koyama H, “Characterization of CcSTOP1; a C2H2-type transcription factor” *Planta* 247 201-214 (2018).

International Conferences (Invited)

Abe H, Sakurai T, Ohya T, Matsuura S, Tomitaka, Asami T, Mitomi M, Koshiyama M, Tsuda S, Kobayashi M, “Interaction between thrips and their host plants, and its application” 33th annual meeting of the ISCE2018 Budapest Hungary, Aug 2018

International Conferences (Participants): 3

Domestic Conferences (Invited)

安部洋, 櫻井民人, 大矢武志, 松浦昌平, 三富正明, 腰山雅巳, 富高保弘, 津田新哉, 小林正智, “ジャスモン酸類縁体(プロヒドロジャスモン)を用いたアザミウマ類の行動制御による被害抑制効果” 日本農薬学会 秋田, 2018年5月

安部洋, “「生物種横断的研究の進展とバイオリソースの役割」害虫の行動制御 -モデル植物から作物への応用-” 第41回日本分子生物学会年会 横浜市, 2018年11月

### Cell Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Liu, N., Hargreaves, V.V., Zhu, Q., Kurland, J.V., Hong, J., Kim, W., Sher, F., Macias-Trevino, C., Rogers, J.M., Kurita, R., Nakamura, Y., Yuan, G.C., Bauer, D.E., Xu, J., Bulyk, M.L., and Orkin, S.H. “Direct promoter repression by BCL11A controls the fetal to adult hemoglobin switch” *Cell* 173: 430-442 (2018)

Martyn, G.E., Wienert, B., Yang, L., Shah, M., Norton, L.J., Burdach, J., Kurita, R., Nakamura, Y., Pearson, R.C.M., Funnell, A.P.W., Quinlan, K.G.R., and Crossley, M. “Natural regulatory mutations elevate the fetal globin gene via disruption of BCL11A or ZBTB7A binding” *Nat. Genet.* 50 498-503 (2018)

Liu, J., Li, Y., Tong, J., Gao, J., Guo, Q., Zhang, L., Wang, B., Zhao, H., Wang, H., Jiang, E., Kurita, R., Nakamura, Y., Tanabe, O., Engel, J.D., Bresnick, E.H., Zhou, J., and Shi, L. “Long non-coding RNA-dependent mechanism to regulate heme biosynthesis and erythrocyte development” *Nat. Commun.* 9 4386. doi: 10.1038/s41467-018-06883-x. (2018)

Yu, L., Jearawiriyapaisarn, N., Lee, M.P., Hosoya, T., Wu, Q., Myers, G., Lim, K.C., Kurita, R., Nakamura, Y., Vojtek, A.B., Rual, J.F., and Engel, J.D. “BAP1 regulation of the key adaptor protein NCoR1 is critical for gamma-globin gene repression” *Genes Dev.* 32 1537-1549 (2018)

Ghosh, A., Garee, G., Sweeny, E.A., Nakamura, Y., and Stuehr, D.J. “Hsp90 chaperones hemoglobin maturation in erythroid and nonerythroid cells” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115 E1117-E1126 (2018)

Khalil, S., Delehanty, L., Grado, S., Holy, M., White, Z. 3rd., Freeman, K., Kurita, R., Nakamura, Y., Bullock, G., and Goldfarb, A. “Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor” *J. Exp. Med.* 215 661-679 (2018)

Morrison, T.A., Wilcox, I., Luo, H.Y., Farrell, J.J., Kurita, R., Nakamura, Y., Murphy, G.J., Cui, S., Steinberg, M.H., and Chui, D.H.K. “A long noncoding RNA from the HBS1L-MYB intergenic region on chr6q23 regulates human fetal hemoglobin expression” *Blood Cells Mol. Dis.* 69 1-9 (2018)

Kaneko, K., Kubota, Y., Nomura, K., Hayashimoto, H., Chida, T., Yoshino, N., Wayama, M., Ogasawara, K., Nakamura, Y., Tooyama, I., and Furuyama, K. “Establishment of a cell model of X-linked sideroblastic anemia using genome editing” *Exp. Hematol.* 65 57-68 (2018)

Loucarì, C.C., Patsali, P., van Dijk, T.B., Stephanou, C., Papasavva, P., Zanti, M., Kurita, R., Nakamura, Y., Christou, S., Sitarou, M., Philipsen, S., Lederer, C.W., and Kleanthous, M. “Rapid and sensitive assessment of globin chains for gene and cell therapy of hemoglobinopathies” *Hum. Gene Ther. Methods* 29 60-74 (2018)

Kikuchi, G., Kurita, R., Ogasawara, K., Isa, K., Tsuneyama, H., Nakamura, Y., Yabe, R., Shiba, M., Tadokoro, K., Nagai, T., and Satake, M. “Application of immortalized human erythroid progenitor cell line in serologic tests to detect red blood cell alloantibodies” *Transfusion* 58 2675-2682 (2018)

Kurita, R., Funato, K., Abe, T., Watanabe, Y., Shiba, M., Tadokoro, K., Nakamura, Y., Nagai, T., and Satake, M. “Establishment and characterization of immortalized erythroid progenitor cell lines derived from a common cell source” *Exp. Hematol.* 69 11-16 (2019)

Chung, J.E., Magis, W., Vu, J., Heo, S.J., Wartiovaara, K., Walters, M.C., Kurita, R., Nakamura, Y., Boffelli, D., Martin, D.I.K., Corn, J.E., and DeWitt, M.A. “CRISPR-Cas9 interrogation of a putative fetal globin repressor in human erythroid cells” *PLoS One* 14: e0208237 (2019)

Saito, S., Lin, Y.C., Nakamura, Y., Eckner, R., Wuputra, K.,

Kuo, K.K., Lin, C.S., and Yokoyama, K.K. “Potential application of cell reprogramming techniques for cancer research” *Cell. Mol. Life Sci.* 76 45-65 (2019)

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Participants): 3

### Gene Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Ayabe S, Nakashima K, Yoshiki A, “Off- and on-target effects of genome editing in mouse embryos” *J Reprod Dev.* 65 1-5, (2019)

International Conferences (Participants): 2

Domestic Conferences (Participants): 4

### Microbe Division

#### Japan collection of Microorganisms

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Noda S, Shimizu D, Yuki M, Kitade O, Ohkuma M, “Host-symbiont cospeciation of termite-gut cellulolytic protists of the genera *Teranympha* and *Eucomonympha* and their *Treponema* endosymbionts” *Microbes Environ* 33 26-33 (2018)

Utami YD, Kuwahara H, Murakami T, Morikawa T, Sugaya K, Kihara K, Yuki M, Lo N, Deevong P, Hasin S, Boonriam W, Inoue T, Yamada A, Ohkuma M, Hongoh Y, “Phylogenetic diversity and single-cell genome analysis of “*Melainabacteria*”, a non-photosynthetic cyanobacterial group, in the termite gut” *Microbes Environ* 33 50-57 (2018)

Sakamoto M, Iino T, Hamada M, Ohkuma M, “*Parolsenella catena* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces” *Int J Syst Evol Microbiol* 68 1165-1172 (2018)

Thawai C, Kanchanasin P, Ohkuma M, Kudo T, Tanasupawat S, “Identification and antimicrobial activity of *Micromonospora* strains from Thai peat swamp forest soils” *J Appl Pharm Sci* 8 119-125 (2018)

Wu L, McCluskey K, Desmeth P, Liu S, Sugawara H, Yin Y, Ohkuma M, Itoh T, Kim CY, Lee J-S, Zhou Y, Kawasaki H, Hazbón MH, Robert V, Boekhout T, Lima N, Evtushenko L, Boundy-Mill K, Bunk B, Moore ERB, Eurwilaichitr L, Ingsriswang S, Shah H, Yao S, Jin T, Huang J, Shi W, Sun Q, Fan G, Li W, Li X, Kurtböke I, Ma J, “The global catalogue of



microorganisms 10K type strain sequencing project: closing the genomic gaps for the validly published prokaryotic and fungi species” Gigascience 7 giy026 (2018)

Penkhrue W, Sujarit K, Kudo T, Ohkuma M, Masaki K, Aizawa T, Pathom-Aree W, Khanongnuch C, Lumyong S, “*Amycolatopsis oliviviridis* sp. nov., a novel polylactic acid-bioplastic-degrading actinomycete isolated from paddy soil” Int J Syst Evol Microbiol 68 1448-1454 (2018)

Chiba M, Itabashi T, Hirai K, Sakamoto M, Ohkuma M, Ishige T, Kawasaki S, “*Lactobacillus metriopterae* sp. nov., a novel lactic acid bacterium isolated from the gut of grasshopper *Metrioptera engelhardti*” Int J Syst Evol Microbiol 68 1484-1489 (2018)

Noda S, Aihara C, Yuki M, Ohkuma M, “Draft genome sequence of *Lactococcus* sp. strain NtB2 (JCM 32569), isolated from the gut of the higher termite *Nasutitermes takasagoensis*” Genome Announc 6 e00445-18 (2018)

Kinjo Y, Bourguignon T, Tong KJ, Kuwahara H, Lim SJ, Yoon KB, Shigenobu S, Park YC, Nalepa CA, Hongoh Y, Ohkuma M, Lo N, Tokuda G, “Parallel and gradual genome erosion in the *Blattabacterium endosymbionts* of *Mastotermes darwiniensis* and *Cryptocercus* wood roaches” Genome Biol Evol 10 1622–1630 (2018)

Sakamoto M, Iino T, Yuki M, Ohkuma M, “*Lawsonibacter asaccharolyticus* gen. nov., sp. nov., a butyrate-producing bacterium isolated from human faeces” Int J Syst Evol Microbiol 68 2074-2081 (2018)

Hazbón MH, Rigouts L, Schito M, Ezewudo M, Kudo T, Itoh T, Ohkuma M, Kiss K, Wu L, Ma J, Hamada M, Strong M, Salfinger M, Daley CL, Nick JA, Lee J-S, Rastogi N, Couvin D, Hurtado-Ortiz R, Bizet C, Suresh A, Rodwell T, Albertini A, Lacourciere KA, Deheer-Graham A, Alexander S, Russell JE, Bradford R, Riojas MA, “Mycobacterial biomaterials and resources for researchers” Pathog Dis 76 fty042 (2018)

Hashimoto A, Hirayama K, Takahashi H, Matsumura M, Okada G, Chen CY, Huang JW, Kakishima M, Ono T, Tanaka K, “Resolving the *Lophiostoma bipolare* complex: Generic delimitations within Lophiostomataceae” Stud Mycol 90 161-189 (2018)

Kato S, Yuki M, Itoh T, Ohkuma M, “Complete genome sequence of *Ferriphaselus amnicola* strain OYT1, a neutrophilic, stalk forming, iron-oxidizing bacterium” Microbiol Resour Announc 7 e00911-18 (2018)

Sakamoto M, Ikeyama N, Yuki M, Ohkuma M, “Draft genome sequence of *Faecalimonas umbilicate* JCM 30896<sup>T</sup>, an acetate-producing bacterium isolated from human feces” Microbiol Resour Announc 7 e01091-18 (2018)

Tanimura A, Sugita T, Endoh R, Ohkuma M, Kishino S, Ogawa J, Shima J, Takashima M, “Lipid production via simultaneous conversion of glucose and xylose by a novel yeast, *Cystobasidium iriomotense*” PLoS ONE 13 e0202164 (2018)

Sujarit K, Kudo T, Ohkuma M, Pathom-Aree W, Lumyong S, “*Streptomyces venetus* sp. nov., an actinomycete with a blue aerial mycelium” Int J Syst Evol Microbiol 68 3333-3339 (2018)

Yanagiya K, Maejima Y, Nakata H, Tokuda M, Moriuchi R, Dohra H, Inoue K, Ohkuma M, Kimbara K, Shintani M, “Novel self-transmissible and broad-host-range plasmids exogenously captured from anaerobic granules or cow manure” Front Microbiol 9 2602 (2018)

Sakamoto M, Ikeyama N, Yuki M, Ohkuma M, “Draft genome sequence of *Lawsonibacter asaccharolyticus* JCM 32166<sup>T</sup>, a butyrate-producing bacterium, isolated from human feces” Genome Announc 6e00563-18 (2018)

Shen X-X, Opulente DA, Kominek J, Zhou X, Steenwyk JL, Buh KV, Haase MAB, Wisecaver JH, Wang M, Doering DT, Boudouris JT, Schneider RM, Langdon QK, Ohkuma M, Endoh R, Takashima M, Manabe R-I, Čadež N, Libkind D, Rosa CA, DeVirgilio J, Hulfachor AB, Groenewald M, Kurtzman CP, Hittinger CT, Rokas A, “Tempo and mode of genome evolution in the budding yeast subphylum” Cell 175 1533-1545 (2018)

Tanizawa Y, Tada I, Kobayashi H, Endo A, Maeno S, Toyoda A, Arita M, Nakamura Y, Sakamoto M, Ohkuma M, Tohno M, “*Lactobacillus paragasseri* sp. nov., a sister taxon of *Lactobacillus gasseri*, based on whole-genome sequence analyses” Int J Syst Evol Microbiol 68 3512-3517 (2018)

Noda S, Sakamoto M, Aihara C, Yuki M, Katsuhara M, Ohkuma M, “*Lactococcus termiticola* sp. nov., isolated from the gut of the wood-feeding higher termite *Nasutitermes takasagoensis*” Int J Syst Evol Microbiol 68 3832-3836 (2018)

Sakamoto M, Ikeyama N, Kunihiro T, Iino T, Yuki M, Ohkuma M, “*Mesosutterella multiformis* gen. nov., sp. nov., a member of the family Sutterellaceae and *Sutterella megalosphaeroides* sp. nov., isolated from human faeces” Int J Syst Evol Microbiol 68 3942-3950 (2018)

Utami YD, Kuwahara H, Igai K, Murakami T, Sugaya K, Morikawa T, Nagura Y, Yuki M, Deevong P, Inoue T, Kihara K, Lo N, Yamada A, Ohkuma M, Hongoh Y, “Genome analyses of uncultured TG2/ZB3 bacteria in 'Margulisbacteria' specifically attached to ectosymbiotic spirochetes of protists in the termite gut” ISME J 13 455–467 (2019)

Murakami T, Onouchi S, Igai K, Ohkuma M, Hongoh Y, “Ectosymbiotic bacterial microbiota densely colonize the

surface of thelastomatid nematodes in the gut of the wood-feeding cockroach *Panesthia angustipennis*” FEMS Microbiol Ecol 95 fiy238 (2019)

Ogata Y, Suda W, Hattori M, Ohkuma M, Sakamoto M, “Complete genome sequence of *Phascolarctobacterium faecium* JCM 30894, isolated from human feces” Microbiol Resour Announc 8 e01487-18 (2019)

Kuncharoen N, Kudo T, Ohkuma M, Tanasupawat S, “*Micromonospora azadirachtae* sp. nov., isolated from roots of *Azadirachta indica* A. Juss. var. *siamensis* Valeton” Antonie van Leeuwenhoek 112 253-262 (2019)

Shintani M, Ohkuma M, Kimbara K, “High-resolution comparison of bacterial conjugation frequencies” J Vis Exp 143 e57812 (2019)

Kobayashi H, Tanizawa Y, Sakamoto M, Nakamura Y, Ohkuma M, Tohno M, “Reclassification of *Paenibacillus thermophilus* Zhou et al. 2013 as a later heterotypic synonym of *Paenibacillus macerans* (Schardinger 1905) Ash *et al.* 1994” Int J Syst Evol Microbiol 69 417-421 (2019)

International Conference (Invited)

Ohkuma M, “Next generation technology for integrated symbiology and microbial resources of symbionts” RIKEN International Symposium “Frontiers in Integrated Symbiology” Tokyo Japan, June 2018

Takashima M, Ohkuma M, “JCM strategy in quality management of microbial resource: increase the added value by genome sequencing for fungal strains under the NBRP program” The 10th ANRRC international meeting, Seoul Korea, September 2018

Takashima M, Manabe R-I, Nishimura Y, Iwasaki W, Sriswasdi S, Endoh R, Sugita T, Ohkuma M, “Genome-based approach for genus delineation in the Trichosporonaceae” 34th International Specialized Symposium on Yeasts, Bariloche Argentina, October 2018

Itoh T, Ohkuma M, “On the launch of the JCM-WDCM joint genome sequencing project” The 8th WFCC-MIRCEN World Data Centre for Microorganisms (WDCM) Symposium, Beijing China, November 2018

International Conferences (Participants): 8

Domestic Conferences (Invited)

工藤 卓二 “理研BRC-JCMにおける人的資源と技術の継承” 日本微生物資源学会第25回大会実務ワークショップ つくば 6月2018年

坂本 光央 “腸内細菌叢研究の進展に寄与する新規腸内常在菌の探索” 第52回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会 川崎 1月2019年2月

Domestic Conferences (Participants):22

Integrated Bioresource Information Division

International Conferences (Invited)

Masuya H, “Data integration in RIKEN BioResource Research Center” The 10th ANRRC International Meeting (ANRRC 2018) Seoul Korea, September 2018

Masuya H, “RDF-based data integration of mouse phenotype” 6th INCF Japan Node International Workshop, Wako, December 2018

Masuya H, “Data integration of mouse phenotype” 2019 AMMRA & AMPC Meeting, Melbourne Australia, February 2019

Domestic Conferences (Invited)

鈴木 健大 “湖沼生態系の複雑な生物間相互作用ダイナミクスを網羅的観測データから解読する” 第34回個体群生態学会、企画シンポジウム3: 生物群集データと生物間相互作用網、東京、2018.10

柊屋 啓志 “日本遺伝学会における遺伝学用語検討” 日本人類遺伝学会第63回大会、シンポジウム19: 遺伝・ゲノム用語はどこに向かうのか？ーゲノム医療実装化の第一歩、横浜、2018.10

柊屋 啓志 “画像センサによる行動計測・解析に関する技術支援およびデータシェアリングプラットフォーム” 第三回 新学術領域「個性創発脳」若手研究者の会・技術支援講習会、東京、2018.11

柊屋 啓志 “日本遺伝学会における遺伝学用語検討” 日本医学学会公開シンポジウム「適切な遺伝学用語のあり方」、東京、2018.12

鈴木 健大 “On the stability landscape of ecological communities” 第66回生態学会、ERシンポジウム: Ecological Stability: spatial and temporal dynamics、神戸、2019.3

Domestic Conferences (Participants): 5



Bioresource Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Liu J, Mochida K, Hasegawa A, Inoue K, Ogura A, “Identification of quantitative trait loci associated with the susceptibility of mouse spermatozoa to cryopreservation” J Reprod Dev 64 117-127 (2018)

Ogonuki N, Inoue H, Matoba S, Kurotaki YK, Kassai H, Abe Y, Sasaki E, Aiba A, Ogura A, “Oocyte-activating capacity of fresh and frozen–thawed spermatids in the common marmoset (Callithrix jacchus)” Mol Reprod Dev 85 376-386 (2018)

Watanabe S, Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A, Shinohara T, “In vivo genetic manipulation of spermatogonial stem cells and their microenvironment by adeno-associated viruses” Stem Cell Reports 10 1551-1564 (2018)

Miura K, Matoba S, Ogonuki N, Namiki T, Ito J, Kashiwazaki N, Ogura A, “Application of auxin-inducible degron technology to mouse oocyte activation with PLCζ” J Reprod Dev 64 319-326 (2018)

Matoba S, Wang H, Jiang L, Lu F, Iwabuchi KA, Wu X, Inoue K, Yang L, Press W, Lee JT, Ogura A, Shen L, Zhang Y, “Loss of H3K27me3 Imprinting in Somatic Cell Nuclear Transfer Embryos Disrupts Post-Implantation Development” Cell Stem Cell 23 343-354 (2018)

Matoba S, Zhang Y, “Somatic cell nuclear transfer reprogramming: mechanisms and applications” Cell Stem Cell 23 471-485 (2018)

Hirose M, Hada M, Kamimura S, Matoba S, Honda A, Motomura K, Ogonuki N, Shawki HH, Inoue K, Takahashi S, Ogura A, “Aberrant imprinting in mouse trophoblast stem cells established from somatic cell nuclear transfer-derived embryos” Epigenetics 13 693-703 (2018)

Inoue K, Matoba S, Ogura A, “Somatic cell nuclear transfer in mice: Basic protocol and its modification for correcting X chromosome inactivation status” Methods Mol Biol 1861 55-65 (2018)

Liu B, Maekawa T, Yoshida K, Ly NH, Inoue K, Hasegawa A, Chatton B, Ogura A, Ishii S, “Telomere shortening by transgenerational transmission of TNF-α-induced TERRA via ATF7” Nucleic Acids Res 10 47(1) 283-298 (2019)

International Conferences (Invited)

Ogura A, “How to improve mouse cloning from the epigenetic

viewpoints” International Conference on Cell Reprogramming and Reproductive Biotechnology Ho Chi Minh Vietnam, June 2018

Domestic Conferences (Invited)

持田 慶司 “抗インヒビン血清を用いたマウスの過剰排卵と性周期同期処理による効率化 第24回 ART FORUM'18『卵子に関する新たな戦略』幕張 7月 2018年

井上 貴美子 “好奇心という人間の本能” 第111回 繁殖生物学会 市民公開講座 上田 9月 2018年

的場 章悟 “体細胞核移植法による エピゲノム初期化とヒストン修飾” 日本遺伝学会第90回大会 生駒 9月 2018年

小倉 淳郎 “実験動物における発生工学の基礎と応用” 第38回発生工学センターセミナー 甲府 12月 2018年

小倉 淳郎 “核移植クローンによる胎盤機能の解析” 新学術領域「生殖細胞のエピゲノムダイナミクスとその制御」成果とりまとめ公開シンポジウム 京都 12月 2018年

Domestic Conferences (Participants): 17

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Abugessaisa I, Noguchi S, Böttcher M, Hasegawa A, Kouno T, Kato S, Tada Y, Ura H, Abe K, Shin, JW, Plessy C, Carninci P, Kasukawa T, “SCPortalen: human and mouse single-cell centric database” Nucleic Acids Res D781-D787 (2018)

Mito M, Kadota M, Tanaka K, Furuta Y, Abe K, Iwasaki S, Nakagawa S “Cell type-specific survey of epigenetic modifications by tandem chromatin immunoprecipitation sequencing” Scientific Reports 8, 1143 (2018)

Kondo M, Sugimoto M, Abe K, “A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition” Current Protocols in Stem Cell Biology, 46(1):e60 (2018)

Shiura H, Sakata Y, Abe K, Sado T, “RNA-FISH and immunofluorescence of mouse preimplantation and postimplantation embryos” Methods Mol. Biol. 1861: 161-176 (2018)

Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F, Kobayashi S, “Female mice lacking Ftx lncRNA exhibit impaired X-chromosome inactivation and a

microphthalmia-like phenotype” Nature Communications 9, 3829 (2018)

Shiura H, Abe K, “Xist/Tsix expression dynamics during mouse peri-implantation development revealed by whole-mount 3D RNA-FISH” Scientific Reports, in press

International Conferences (Participants):1

Domestic Conferences (Participants): 1

Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Kim K, Suzuki A, Kojima H, Kawamura M, Miya K, Abe M, Yamada I, Furuse T, Wakana S, Sakimura K, Hayashi Y, “Autophosphorylation of F-actin binding domain of CaMKIIβ is required for fear learning” Neurobiol Learn Mem, 157:86-95 (2019)

Moore BA, Leonard BC, Sebbag L, Edwards SG, Cooper A, Imai DM, Straiton E, Santos L, Reilly C, Griffey SM, Bower L, Clary D, Mason J, Roux MJ, Meziane H, Herault Y; International Mouse Phenotyping Consortium, McKerlie C, Flenniken AM, Nutter LMJ, Berberovic Z, Owen C, Newbigging S, Adissu H, Eskandarian M, Hsu CW, Kalaga S, Udensi U, Asomugha C, Bohat R, Gallegos JJ, Seavitt JR, Heaney JD, Beaudet AL, Dickinson ME, Justice MJ, Philip V, Kumar V, Svenson KL, Braun RE, Wells S, Cater H, Stewart M, Clementson-Mobbs S, Joynson R, Gao X, Suzuki T, Wakana S, Smedley D, Seong JK, Tocchini-Valentini G, Moore M, Fletcher C, Karp N, Ramirez-Solis R, White JK, de Angelis MH, Wurst W, Thomasy SM, Flicek P, Parkinson H, Brown SDM, Meehan TF, Nishina PM, Murray SA, Krebs MP, Mallon AM, Lloyd KCK, Murphy CJ, Moshiri A, “Identification of genes required for eye development by high-throughput screening of mouse knockouts” Commun Biol, 1:236 (2018)

Takahashi M, Tamura M, Sato S, Kawakami K, “Mice doubly deficient in Six4 and Six5 show ventral body wall defects reproducing human omphalocele” Dis Model Mech, 11:dmm034611 (2018)

Gotoh H, Miura I, Wakana S, “Genetic mapping of a male factor subfertility locus on mouse chromosome 4” Mamm Genome, 29:1-7 (2018)

Kishimoto K, Tamura M, Nishita M, Minami Y, Yamaoka A, Abe T, Shigeta M, Morimoto M, “Synchronized mesenchymal cell polarization and differentiation shape the formation of the murine trachea and esophagus” Nat Commun, 9:2816 (2018)

Shibuya H, Watanabe R, Maeno A, Ichimura K, Tamura M, Wakana S, Shiroishi T, Ohba K, Takeda K, Tomita H, Shibahara S, Yamamoto H “Melanocytes contribute to the vasculature of the choroid”, Genes Gent Syst, 93:51-58 (2018)

International Conferences (Invited)

Furuse T, “Y-Maze final SOP and first data” KOMP2-IMPC 2018 Annual Spring Meeting, Toronto Canada, May 2018

Tamura M, Shibuya H, Miura I, Ikeda K, Ozaki A, Ozaki M, Kozawa Y, Kushida T, Shinogi A, Yamada I, Furuse T “The current status of phenotyping pipeline in RIKEN BRC”, 2019 AMMRA & AMPC Meeting, Melbourne Australia, February 2019

Furuse T, Yamada I, Kushida T, Miura I, Tamura M, “Behavioral phenotyping pipeline in the Japan Mouse Clinic” 2019 AMMRA & AMPC Student Workshop, Melbourne Australia, February 2019

International Conferences (Participants):3

Domestic Conferences (Invited)

田村 勝 “X線による軟組織イメージング：マウス胎生致死表現型解析の新展開” 理研シンポジウム：画像ビッグデータが切り拓く健康・医学の新時代, 東京 国際交流会議場, 1月 2019年

田村 勝 “X線CTイメージングによる形態表現型解析”, 第16回生命資源研究・支援センターシンポジウム, 熊本, 2月 2019年

Domestic Conferences (Participants): 20

iPSC-based Drug Discovery and Development Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Tsuburaya N, Homma K, Higuchi T, Balia A, Yamakoshi H, Shibata N, Nakamura S, Nakagawa H, Ikeda SI, Umezawa N, Kato N, Yokoshima S, Shibuya M, Shimonishi M, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Naguro I, Imamura K, Inoue H, Fujisawa T, Ichijo H, “A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model” Nature Communications 9(1):2668, doi: 10.1038/s41467-018-05127-2, 2018.7.10

Niki T, Imamura K, Enami T, Kinoshita M, Inoue H, “Establishment of human induced pluripotent stem cell line from a patient with Angelman syndrome carrying the deletion of maternal chromosome 15q11.2-q13” Stem Cell Research 34 (2019) 101363, doi: 10.1016/j.scr.2018.101363, 2018.12.7

Suga M, Kondo T, Imamura K, Shibukawa R, Okanishia Y, Sagara Y, Tsukita K, Enami T, Furujo M, Saijo K, Nakamura Y,



Osawa M, Saito MK, Yamanaka S, Inoue H, “Generation of a human induced pluripotent stem cell line, BRCi001-A, derived from a patient with mucopolysaccharidosis type I” Stem Cell Research, 101406, doi:10.1016/j.scr.2019.101406, 2019.2.11

Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, Kaji R, Kimura T, Inoue H, Ono K: MiR-33a is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons. Clinical Science CS20180980; doi:10.1042/CS20180980, 2019.2.18

International Conferences (Invited)

Human pluripotent stem cells in neurological disease modeling and drug discovery. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018). Kyoto, Japan, 2018.7.4

Inoue H：iPSCs for neurological disorders: A decade of progress, hurdles, and beyond. International Symposium on NEW FRONTIER in NEUROSCIENCE ( 先 魁 2018 プロジェクト国際シンポジウム ). Kanazawa, Japan, 2019.2.7

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

井上治久.“ALSの最新の研究と治療”,日本ALS協会静岡県支部総会講演,静岡,2018年6月

井上治久.“iPS細胞を用いたパーキンソン病関連疾患の研究”,FP conference, 東京,2018年6月

井上治久.“Controversy3「PDの病態はiPS細胞で再現できるか CN3-2 No」”,第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres,京都,2018年7月

井上治久.“神経変性疾患のiPS創薬研究”,第39回日本炎症・再生医学会-炎症と再生の融合-,東京,2018年7月

井上治久.“アルツハイマー病のiPS細胞研究”,第22回近畿老年期認知症研究会,大阪,2018年7月

井 上 治 久 .“Neurological disease modeling and drug discovery using human iPSC platform”,第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会 合同年会 Symposium 10 “Modeling neurological and psychiatric disorders using iPSC cell technologies and its application to drug Development.”, 神 戸 , 2018年9月

井上治久.“幹細胞技術を用いた神経疾患研究”,第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会合同年会,シンポジウム8「iPS細胞を用いた精神・神経疾患研究

の現状：創薬への期待」東京,2018年11月

Domestic Conferences (Participants): 4

iPS Cell Advanced Characterization and Development Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Nakamura S, Maruyama A, Kondo Y, Kano A, De Sousa OM, Iwahashi M, Hexig B, Akaike T, Li J, Hayashi Y, Ohnuma K, “Asymmetry between sister cells of pluripotent stem cells at the onset of differentiation” Stem Cells and Development 27 347-354 (2018)

Tran THY, Fukuda A, Aizawa S, Bui PL, Hayashi Y, Nishimura K, Hisatake K, “Live cell imaging of X chromosome reactivation during somatic cell reprogramming” Biochem Biophys Rep 15 86-92 (2018)

Hayashi Y, Matsumoto J, Kumagai S, Morishita K, Xiang L, Kobori Y, Hori S, Suzuki M, Kanamori T, Hotta K, Sumaru K. “Automated Adherent Cell Elimination by a High-Speed 1 Laser Mediated by a Light-Responsive Polymer” Communications Biology 1 218 (2018)

Nishimura K, Ishiwata H, Sakuragi Y, Hayashi Y, Fukuda A, Hisatake K, “Live-cell imaging of subcellular structures for quantitative evaluation of pluripotent stem cells” Sci Rep 9 1777 (2019)

Ueki R, Atsuta S, Ueki A, Hoshiyama J, Li J, Hayashi Y, Sando S, “DNA aptamer assemblies as fibroblast growth factor mimics and their application in stem cell culture” Chem Commun (Camb). (2019) [Epub ahead of print]

International Conferences (Invited)

Hayashi Y, “Studying rare diseases using disease-specific iPSC cell collection at RIKEN cell bank” Joint Japan-Spain Symposium on Medical Research ”Cerebrating the 150th Anniversary of Japan-Spain Diplomatic Relations Programme” Madrid Spain, November 2018

International Conferences (Participants): 2

Domestic Conferences (Invited)

林 洋平, "理研細胞バンクに寄託された疾患特異的iPS細胞の利活用”日本動物実験代替法学会31回大会熊本 November 2018

Domestic Conferences (Participants): 1

Next Generation Human Disease Model Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Seo H\*, Amano T\*, Seki R, Sagai T, Kim J, Cho SW, Shiroishi T, “Upstream enhancer elements of *Shh* regulate oral and dental patterning.” J Dent Res 97 1055-1063 (2018)  
\*equally contributed author

International Conferences (Participants): 1

Plant-Microbe Symbiosis Researchand Development Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Toju H, Peay KG, Yamamichi M, Narisawa K, Hiruma K, Naito K, Fukuda S, Ushio M, Nakaoka S, Onoda Y, Yoshida K, Schlaeppi K, Bai Y, Sugiura R, Ichihashi Y, Minamisawa K, Kiers ET, “Core microbiomes for sustainable agroecosystems” Nat Plants Vol.4, 247-257 (2018)

Sato K, Kadota Y, Gan P, Bino T, Uehara T, Yamaguchi K, Ichihashi Y, Maki N, Iwahori H, Suzuki T, Shigenobu S, Shirasu K, “High-quality genome sequence of the root-knot nematode *Meloidogyne arenaria* genotype A2-O” Genome Announc Vol.6, e00519-18 (2018)

Ostria-Gallardo E, Ranjan A, Ichihashi Y, Corcuera L, Sinha N, “Decoding the gene co-expression network underlying the ability of *Gevuina avellana* to live in diverse light conditions” New Phytol Vol.220, 278-287 (2018)

Domestic Conferences (Invited)

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” JBA 植物バイオ研究会第15回会合, 東京都中央区, 2018年4月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 日本有機農業普及協会セミナー, 東京都新宿区, 2018年7月  
市橋泰範, “ハイスループットRNA-seqライブラリー作成と共発現ネットワーク解析” 名古屋大学内部セミナー, 愛知県名古屋市, 2018年7月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 産業技術総合研究所内部セミナー, 茨城県つくば市, 2018年7月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 第2回植物成長調節物質若手研究会, 東京都八王子市, 2018年8月

佐藤匠, 江沢辰広, 程為国, 俵谷圭太郎, ”アーバスキュラー菌根菌の外生菌糸が浸出する酸性ホスファターゼ活性の菌種間差” 日本土壌肥料学会2018年度神奈川大会, 神奈川県藤沢市, 2018年8月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 第70回日本生物工学会大会, 大阪府吹田市, 2018年9月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” アグリゲノム産業研究会第7回例会, 東京都中央区, 2018年9月

市橋泰範, “「野菜の健康診断」データから見る 一般野菜と有機野菜を比較する” オーガニックライフスタイルEXPO, 東京都千代田区, 2018年9月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 農研機構・NGSデータ解析シンポジウム, 茨城県つくば市, 2018年9月

市橋泰範, “作物と土と微生物の関係について～科学の力で農業環境の見える化～” 第8回オーガニック・エコフェスタ2019, 徳島県小松島市, 2019年2月

小堀峻吾, ”微小液滴を用いた微生物の単離と農業環境エンジニアリングシステムの開発” 植物バイオ第160委員会第5期第10回研究会・第8回総会「植物-微生物叢の相互作用」, 京都府京都市, 2019年3月

市橋泰範, “作物と土と微生物の関係について～科学の力で農業環境の見える化～” 環境にやさしい農業技術研修会, 青森県青森市, 2019年3月

市橋泰範, “植物ーマイクロバイオータ超個体の生命活動ネットワーク解明” 第60回日本植物生理学会年会, 愛知県名古屋市, 2019年3月

市橋泰範, “フィールドアグリオミクスにより有機農業を科学する” 日本農芸化学会2019年度大会シンポジウム, 東京都世田谷区, 2019年3月

Shinozaki Research Collaborative Group

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Shinozawa A, Otake R, Takezawa D, Umezawa T, Komatsu K, Tanaka K, Amagai A, Ishikawa S, Hara Y, Kamisugi Y, Cuming A C, Hori K, Ohta H, Takahashi F, Shinozaki K, Hayashi T, Tajiri T, Sakata Y, “Erratum: Publisher Correction: SnRK2 protein



kinases represent an ancient system in plants for adaptation to a terrestrial environment” Commun Biol, 2 55 (2019)

Kudo M, Kidokoro S, Yoshida T, Mizoi J, Kojima M, Takebayashi Y, Sakakibara H, Fernie A R, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “A gene-stacking approach to overcome the trade-off between drought stress tolerance and growth in Arabidopsis” Plant J, 97 240-256 (2019)

Mizoi J, Kanazawa N, Kidokoro S, Takahashi F, Qin F, Morimoto K, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “Heat-induced inhibition of phosphorylation of the stress-protective transcription factor DREB2A promotes thermotolerance of Arabidopsis thaliana” J Biol Chem, 294 902-917 (2019)

Ishikawa S, Barrero J, Takahashi F, Peck S, Gubler F, Shinozaki K, Umezawa T, “Comparative Phosphoproteomic Analysis of Barley Embryos with Different Dormancy during Imbibition” Int J Mol Sci, 20 (2019)

Takahashi F, Suzuki T, Osakabe Y, Betsuyaku S, Kondo Y, Dohmae N, Fukuda H, Yamaguchi-Shinozaki K, Shinozaki K, “A small peptide modulates stomatal control via abscisic acid in long-distance signalling” Nature, 556 235-238 (2018)

Yamagami A, Chieko S, Sakuta M, Shinozaki K, Osada H, Nakano A, Asami T, Nakano T, “Brassinosteroids regulate vacuolar morphology in root meristem cells of Arabidopsis thaliana” Plant Signal Behav, 13 e1417722 (2018)

Nakano T, Tanaka S, Ohtani M, Yamagami A, Takeno S, Hara N, Mori A, Nakano A, Hirose S, Himuro Y, Kobayashi M, Kushiro T, Demura T, Asami T, Osada H, Shinozaki K, “FPX is a Novel Chemical Inducer that Promotes Callus Formation and Shoot Regeneration in Plants” Plant and Cell Physiology, 59 1555-1567 (2018)

Higashi Y, Okazaki Y, Takano K, Myouga F, Shinozaki K, Knoch E, Fukushima A, Saito K, “HEAT INDUCIBLE L I P A S E 1 R e m o d e l s C h l o r o p l a s t i c Monogalactosyldiacylglycerol by Liberating alpha-Linolenic Acid in Arabidopsis Leaves under Heat Stress” Plant Cell, 30 1887-1905 (2018)

Fujita M, Tanabata T, Urano K, Kikuchi S, Shinozaki K, “RIPPS: A Plant Phenotyping System for Quantitative Evaluation of Growth under Controlled Environmental Stress Conditions” Plant Cell Physiol, 59 2030-2038 (2018)

Ogita S, Nomura T, Kato Y, Uehara-Yamaguchi Y, Inoue K, Yoshida T, Sakurai T, Shinozaki K, Mochida K, “Transcriptional alterations during proliferation and lignification in Phyllostachys nigra cells” Sci Rep-Uk, 8 (2018)

Amagai A, Honda Y, Ishikawa S, Hara Y, Kuwamura M,

Shinozawa A, Sugiyama N, Ishihama Y, Takezawa D, Sakata Y, Shinozaki K, Umezawa T, “Phosphoproteomic profiling reveals ABA-responsive phosphosignaling pathways in Physcomitrella patens” Plant J, 94 699-708 (2018)

Kuromori T, Seo M, Shinozaki K, “ABA Transport and Plant Water Stress Responses” Trends Plant Sci, (2018)

Nakaminami K, Okamoto M, Higuchi-Takeuchi M, Yoshizumi T, Yamaguchi Y, Fukao Y, Shimizu M, Ohashi C, Tanaka M, Matsui M, Shinozaki K, Seki M, Hanada K, “AtPep3 is a hormone-like peptide that plays a role in the salinity stress tolerance of plants” Proc Natl Acad Sci U S A, 115 5810-5815 (2018)

Takahashi F, Shinozaki K, “Long-distance signaling in plant stress response” Curr Opin Plant Biol, 47 106-111 (2018)

Sato H, Takasaki H, Takahashi F, Suzuki T, Iuchi S, Mitsuda N, Ohme-Takagi M, Ikeda M, Seo M, Yamaguchi-Shinozaki K, Shinozaki K, “Arabidopsis thaliana NGATHA1 transcription factor induces ABA biosynthesis by activating NCED3 gene during dehydration stress” Proc Natl Acad Sci U S A, 115 E11178-E11187 (2018)

Kudo M, Kidokoro S, Yoshida T, Mizoi J, Kojima M, Takebayashi Y, Sakakibara H, Fernie A R, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “A gene-stacking approach to overcome the trade-off between drought stress tolerance and growth in Arabidopsis” Plant J, (2018)

International Conferences (Participants):2

Domestic Conferences (Invited)

藤田 美紀, “自動フェノタイピングシステム“RIPPS”による植物環境応答解析” 日本植物学会第82回大会 広島, 9月14日 -16日 2018

高橋 史憲, “植物ペプチドを介した、乾燥ストレス応答の長距離シグナル” 第8回バイオシグナル研究会 神戸市, 日本, 12月11日 2018

高橋 史憲, “移動性ペプチドによる乾燥ストレス応答での器官間コミュニケーション” 植物科学シンポジウム2018 文京区, 12月12日 2018



# 広報活動

## Publicity Activities

### 社会とのつながり

#### Interaction with General Public

バイオリソース事業の意義や活動を広く市民にご理解頂けるよう、情報発信に努めております。

We are working to make information available to help more people understand the significance of bioresources project and learn about the activities of these projects that rely on the support of the general public.

#### ■理研バイオリソース研究センター一般公開

##### RIKEN BioResource Research Center Open days

- 2018年7月28日  
〈テーマ〉私達の未来を支えるバイオリソース  
〈来場者数〉1,782名  
〈講演会〉サイエンスレクチャー
- ◆『「獲得形質の遺伝」の再検討』眞貝細胞記憶研究室：石井 俊輔
- ◆『「見えないものを”見える化”」へー理研バイオリソース研究センター（BRC）の最新CT検査技術ー』マウス表現型解析開発チーム：田村 勝
- ◆『難病研究、薬の開発に向けた疾患特異的iPS細胞バンクの活用』iPS細胞高次特性解析開発チーム：林 洋平
- ◆『最新の解析技術を用いて農業を科学する』植物-微生物共生研究開発チーム：市橋泰範
- July 28, 2018  
＜Theme＞Bioresource -foundation for our future-  
＜Number of visitors＞1,782  
＜Lecture＞Science Lectures
- ◆Rethinking of “Inheritance of acquired characteristics”, Shunsuke Ishii, Cellular Memory Laboratory
- ◆To invisible things “visualize”- The latest CT inspection technology of the RIKEN BioResource Research Center -, Masaru Tamura, Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis
- ◆Application of disease-specific iPS cell bank to drug development and intractable disease research, Yohei Hayashi, iPS Cell Advanced Characterization and Development Team
- ◆Dissecting agriculture by new omics technology, Yasunori Ichihashi, Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team

#### ■つくばちびっ子博士

##### Tsukuba Chibikko Hakase

つくばちびっ子博士は、小中学生が「最優秀ちびっ子博士」を目指し、つくば市内にある研究機関で行う展示やイベントに参加する科学体験イベントです。バイオリソースセンターでもこのイベントに協力し、科学にふれあう場を提供しています。

Tsukuba Chibikko Hakase is a science learning event featuring exhibitions and events held at research institutes located in Tsukuba, which attempts to encourage local elementary and junior high school students to become great “little scientists.” The BioResource Research Center also participates in the event, providing an opportunity for children to experience science.

#### ●2018年8月23日

##### 〈テーマ〉

##### 微生物材料開発室

菌類の観察：食べられるキノコ・麴（こうじ）とチーズのカビ・お酒の酵母や虫につく酵母・おもしろい形をしたカビなどを顕微鏡で見よう！

微生物の一群である菌類（キノコ・カビ・酵母）の概要をスライドとビデオを使って紹介しました。その後、コウジカビとアオカビの形態的特徴についてディスカッション顕微鏡を用いて一人一人に説明し、また様々な菌類の菌株を実体顕微鏡と光学顕微鏡を使って自由に観察していただきました。

〈参加者数〉20名

#### ●Aug. 23, 2018: Number of participants: 20

The outline of fungi (mushroom, mold and yeast) was briefly overviewed using slides and an educational video. Afterward, morphological characteristics of Aspergillus (koji mold) and Penicillium (blue cheese mold) were explained to each participant using a discussion microscope, and also stereo and light microscopes were freely used for observing various fungal strains. This ivent was operated by Japnan Collection of Microorganisms; JCM).

#### ■おとなのためのサイエンス講座

##### A series of two-hour science lectures for adult citizens

つくばエキスポセンターが主催する、科学技術に関心のある大人を対象に、座学と実習を組み合わせた「おとなのためのサイエンス講座」として1回2時間の講義を行い、実験もBRCに集まって頂き実施した。

We held a series of two-hour “science lectures for adult citizens”. Participants gathered at RIKEN BRC to conduct real

experiments.

- 生命『遺伝子の働きー酵素から体作りまで』
- ◆第1回 9月11日「遺伝子・健康・病気のはなし」人ごとに異なる遺伝子の多様性と健康や病気との関係をお話します。最新の遺伝子操作技術についても学びます。
- ◆第2回 9月12日「ヒトのモデル動物マウスで学ぶ遺伝子の働き」遺伝子の変化がもたらす体の形や働きの変化をヒトのモデル動物マウスの例でご紹介します。写真や骨格標本、顕微鏡標本を観察して遺伝子の働きや役割について考えていただきます。
- ◆第3回 9月19日「緑色蛍光タンパク質GFPを使った実験をデザインする」オワンクラゲのGFPを題材に、遺伝子とタンパク質のお話をします。GFPを応用した実験の例を紹介します。サイエンスカフェ形式で、疑問点を出し合ったり、新しい実験アイデアを考えたりします。
- ◆第4回 9月20日「色タイクラで酵素を学ぶ」人工イクラを応用し、発酵実験の材料を閉じ込めたマイクロカプセルを作ります。身近な食材とパン酵母を使った発酵実験を通して酵素反応を体感します。
- 【実施ラボ：実験動物開発室・遺伝子材料開発室】
- Life “Functions of genes - From enzymes to body formation-”
- ◆Day 1(Sep. 11) “Gene, Health, and Diseases” ,Participants learned on genomic variation among individuals and its contribution to health and diseases. Also, they learned on cutting-edge genetic-engineering technologies.
- ◆Day 2 (Sep. 12) “Mouse as a human model for studying gene functions”,We demonstrated changes in body shapes and functions caused by modified genes in mouse models of humans. Participants learned on gene functions by observing photos, skeleton specimens, and microscopic sections.
- ◆Day 3 (Sep. 19) “Design your experiment using green fluorescent protein (GFP) ”,Participants learned on genes and proteins, focusing on the GFP of crystal jelly. We demonstrated an example of experiment using the GFP. Participants brought their questions and ideas on new experiments, talking over a cup of tea in Science Café style.
- ◆Day 4 (Sep. 20) “Learn about enzymes using colored salmon roes”,Participants made microcapsules containing materials for

fermentation experiments, based on the method of forming artificial salmon roes. They experienced enzyme reactions via fermentation experiment using familiar food items and braker’s yeast.

[Lab in charge: Experimental Animal Division and Gene Engineering Division]

#### ●生命『バイオリソースを観る!』(抜粋)

- ◆第1回 9月13日「花の形作りと遺伝子（講義）」花の形態形成（形作り）に関わる3種類の遺伝子について学ぶ。変異体（ミュータント）の観察からどのようにして3種類の遺伝子を絞り込んだのか、変異体の作り方や原因遺伝子の探索方法などを交えて説明します。
- ◆第2回 9月27日「ミュータントを探そう（実験）」理研BRCの研修室でシャーレの中の実験植物を観察して変異体を探す。発見した変異体に関して、遺伝子が発異することによりどのような変化が起きたのかを学び、生物の進化や作物の育種において遺伝子の変異が果たす役割を学ぶ。
- ◆第3回 10月11日「細胞培養の歴史と現代における活用法（講義）」
- ◆第4回 10月12日「細胞を観よう!（実験）」【実施ラボ：実験植物開発室、細胞材料開発室】
- Life “Let’s watch bioresource! (extracted)”
- ◆Day 1 (Sep. 13) “Flower forming and the genes involved” (lecture)  
You will learn three kinds of genes involved in flower forming. Observe mutants and learn how to identify the three genes and how to make mutants.
- ◆Day 2 (Sep. 27) “Find out mutants” (experiment)  
You will observe experimental plants in plates and find out mutants in our training room. Learn what changes are caused by gene mutations and understand the roles of mutations in evolution and crop breeding.
- ◆Day 3 (Oct. 11) “History of cell culture and modern applications” (lecture)
- ◆Day 4 (Oct. 12) “Let’s observe cells!” (experiment)  
[Labs in charge: experimental plant division and cell engineering division]

#### ■広報イベントへの出展・開催 Events which RIKEN BRC held or exhibited in

2018.4.9	理化学研究所けいはんな地区 iPS細胞創薬基盤開発連携拠点開所式への出展 Exhibited in Opening Ceremony of iPSC-based Drug Discovery and Development Team in Keihanna Science City	2018.9.11,12, 19,20	つくばエキスポセンターおとなのためのサイエンス講座 生命『遺伝子の働き-酵素から体作りまで』 Series of two-hour science lectures for adult citizens Life “Functions of genes - From enzymes to body formation-”
2018.4.21	和光地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Wako campus	2018.10.4,5	京都スマートシティエキスポ2018にパネル出展 Exhibited in Kyoto Smart City Expo 2018 in Keihanna
2018.6.9-10	名古屋市科学館にて国際植物の日記念観察会 『もっと知ろう!植物の秘密』開催 (実験植物開発室) Held the Fascination of Plants Day memorial observing event entitled “Spring the season of green has come! Let’s talk about plants! Plant sciences, present and future” at Nagoya City Science Museum (Experimental Plant Division)	2018.10.27	大阪地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Osaka campus
2018.7.28	筑波地区一般公開 Held open days in BioResource Research Center	2018.11.3-4	筑波大学学園祭『つくば研究紹介』への出展 『遺伝子材料-ライフサイエンス研究を支えるリサーチツール』 (遺伝子材料開発室) Genetic Materials - Research tools for Life Sciences
2018.7.28	仙台地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Sendai campus	2018.11.20-22	アグリビジネス創出フェアへの出展 Exhibited in Agribusiness Creation Fair 2018, Tokyo BigSight
2018.8.28	つくばちびっ子博士開催 Participated in Tsukuba Chibikko Hakase	2018.11.23	神戸地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Kobe campus
2018.9.1	横浜地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Yokohama campus	2019.1.29	SATテクノロジー・ショーケースinつくば2019へ出展 Exhibited in SAT Technology Showcase in Tsukuba, 2019
		2019.3.7	第32回 理化学研究所と産業界の交流会 Exhibited in the 32nd meeting of Industry memberships and RIKEN



見学・視察 Visitors

来訪日 Date	見学者・視察者 Visitor	人数 No.of visitors	来訪日 Date	見学者・視察者 Visitor	人数 No.of visitors
2018.4.20	茨城県立古河第三高等学校 Ibaraki Prefectural Koga Third High School	41	2018.11.16	群馬県立前橋女子高等学校 Gunma Prefectural Maebashi Girls' High School	42
2018.5.14	ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム (HFSP) Human Frontier Science Program; HFSP	7	2018.11.21	東京農業大学第二高等学校 The Second High School, Tokyo University of Agriculture	41
2018.5.18	中国科学院微生物研究所 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Science; IM-CAS	5	2018.11.22	茨城県立土浦第一高等学校 Ibaraki Prefectural Tsuchiura First High School	11
2018.5.31	東京都立科学技術高等学校 Tokyo Metropolitan High School of Science and Technology	42	2018.11.29	埼玉県立熊谷高等学校 Saitama Prefectural Kumagaya High School	42
2018.6.20	岡山県立岡山城東高等学校 Okayama Prefectural Okayama Joto High School	27	2018.12.6	熊本県立宇土高等学校 Kumamoto Prefectural Uto High School	35
2018.6.28	文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 Life Sciences Division, Research Promotion Bureau, MEXT	3	2018.12.7	熊本県立八代高等学校 Kumamoto Prefectural Yatsushiro High School	20
2018.7.23	鎌倉学園高等学校 Kamakura Gakuen High School	42	2018.12.13	鹿児島県立国分高等学校 Kagoshima Prefectural Kokubu High School	14
2018.8.1	福岡県立八幡高等学校 Fukuoka Prefectural Yahata High School	12	2018.12.19	沖縄県立技術向上事業 Okinawa Prefectural Board of Education Prefectural School Education Division	18
2018.8.2	香川県立高松北高等学校 Kagawa Prefectural Takamatsu Kita Senior High School	22	2018.12.21	青森県立五所川原高等学校 Aomori Prefectural Goshogawara High School	44
2018.8.6	栃木県立鹿沼東高等学校 Tochigi Prefectural Kanuma Higashi High School	27	2018.12.26	群馬県立大田原高等学校 Gunma Prefectural Otawara High School	12
2018.8.8	千葉県立木更津高等学校 Chiba Prefectural Kisaradzu High School	12	2019.1.9	北海道室蘭米高等学校 Hokkaido Muroran Sakae High School	12
2018.8.17	神奈川県立座間高等学校 Kanagawa Prefectural Zama High School	26	2019.1.11	北海道札幌啓成高等学校 Hokkaido Sapporo Keisei High School	17
2018.8.20	佐賀県立致遠館高等学校 Saga Prefectural Chienkan High School	30	2019.1.16	テグ慶北先端医療産業振興財団（韓国） Daegu-Gyeongbuk Medical Innovation Foundation	4
2018.8.21	宇都宮短期大学附属高等学校 Utsunomiya Junior College Attached High School	42	2019.1.24	鳥取県立倉吉東高等学校 Totori Prefectural Kurayoshi Higashi High School	42
2018.8.28	武庫川女子大学附属高等学校 Mukogawa Women's University High School	41	2019.2.15	つくば松実高等学校 Tsukuba Matsumi High School	35
2018.8.31	東洋大学生命科学部生命科学科 Department of Life Sciences, Faculty of Life Sciences, Toyo University	26	2019.2.20	東京工業大学 Tokyo Institute of Technology	6
2018.8.31	筑波大学さくらサイエンスプラン Sakura Science Plan, University of Tsukuba	19	2019.3.11	秋田県立横手高等学校 Akita Prefectural Yokote High School	39
2018.10.10	広島県立呉宮原高等学校 Hiroshima Prefectural Kuremiyahara High School	44	2019.3.13	香里ヌヴェール学院高等学校 Kori Nevers Gakuin Senior High School	20
2018.10.11	広島県立福山誠之館高等学校 Hiroshima Prefectural Fukuyama Seishikan High School	34	2019.3.14	山形県立東桜学館高等学校 Yamagata Prefectural Touoh Gakkan Senior High School	32
2018.10.17	土浦市立土浦第一中学校 Tsuchiura Municipal Tsuchiura First Junior High School	24	2019.3.18	NPO 法人茨城県食育協会 NPO Corporation Ibaraki Prefectural Shokuiku Kyokai	12
2018.10.18	茨城県立龍ヶ崎第一高等学校 Ibaraki Prefectural Ryugasaki First High School	42	2018年度見学者・視察者数合計 Total of Visotors	1,240	
2018.10.23	福井県立高志高等学校 Fukui Prefectural Koshi High School	45			
2018.10.25	福岡県立城南高等学校 Fukuoka Prefectural Jonan High School	45			
2018.11.7	栃木県立栃木高等学校 Tochigi Prefectural Tochigi High School	42			
2018.11.12	沖縄県立球陽高等学校 Okinawa Prefectural Kyuyo High School	42			

研究コミュニティとのつながり  
Interaction with Research Community

理研BRCは最新のリソースをより効果的に利用して頂くために、そして最新の研究ニーズをリソース整備に役立てるために、研究者コミュニティとのつながりを大切にしています。  
The RIKEN BRC, we are serious about forming links with the research community, in order to ensure more effective use of our latest resources, and to reflect the latest research needs in our preparation of resources.

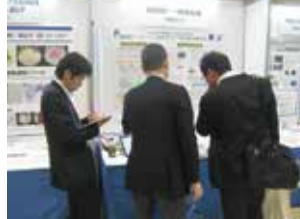
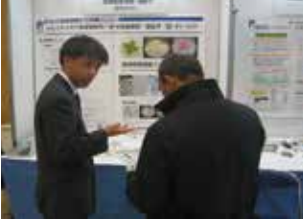
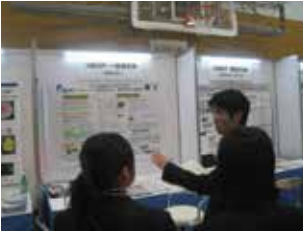
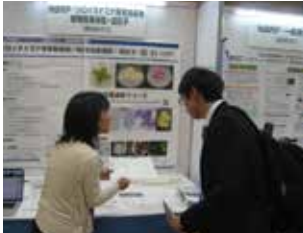
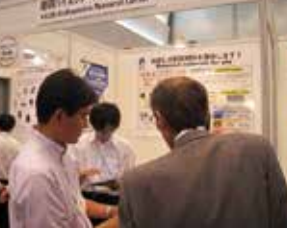
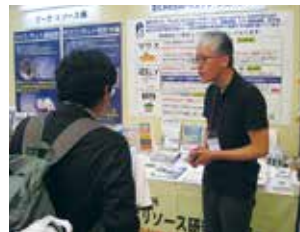
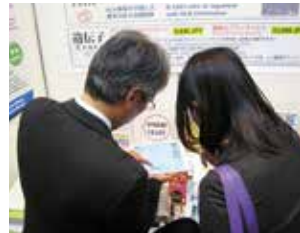
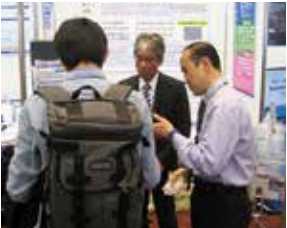
学会での啓発活動 Making our activities known at conferences

理研BRCでは、学会やイベントを通じて、より確かなバイオリソースの利用を促すことを目的とした広報活動を行なっています。  
The RIKEN BRC is working to publicize its activities through participation in conferences and events, for promoting active use of its bioresources.

学会などでの宣伝

Exhibition in conference

2018.6.19-21	日本ゲノム編集学会第3回大会付設展示会（広島） The 3rd Annual Meeting of the Japanese Society for Genome Editing, Hiroshima
2018.6.25-29	The 29th International Conference on Arabidopsis Research, LOGOMO, Finland
2018.7.2-5	第18回国際薬理学・臨床薬理学会議（京都） The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018), Kyoto
2018.9.27-29	第77回日本癌学会学術総会付設展示会（大阪） The 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Osaka
2018.11.28-30	第41回日本分子生物学会年会特別企画「ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）コーナー」（横浜） The 41st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Yokohama
2018.12.10-12	第47回日本免疫学会学術集会（福岡） The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Fukuoka
2019.3.14-16	第92回日本薬理学会年会（大阪） The 92nd Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Osaka
2019.3.25-27	日本農芸化学会2019年度大会（世田谷） The 2017 Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry, Setagaya





# 人材育成への取り組み

## Efforts to Foster Personnel

### BRC セミナー BRC Seminar

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Invited Speaker	所属 Organization
2018.7.20	<i>in vivo</i> 生物発光イメージングを革新する新技術AkaBLI AkaBLI: An innovative technology for <i>in vivo</i> bioluminescence imaging	岩野 智 Satoshi Iwano	理化学研究所 脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究 チーム Laboratory for Cell Function Dynamics, RIKEN Center for Brain Science
2018.7.23	不溶性タンパク質からみた神経変性疾患 Neurodegeneration and insoluble proteins	貫名 信行 Nobuyuki Nukina	同志社大学大学院 脳科学研究科 認知記憶加齢部門 Laboratory of Structural Neuropathology, Graduate School of Brain Science, Doshisha University
2018.8.29	iPS細胞を用いた腎疾患に対する創薬に向けて Towards iPS cell technology-based drug discovery for kidney diseases	長船 健二 Kenji Osafune	京都大学 iPS細胞研究所 腎臓・膵臓・肝臓再生研究グループ Department. of Cell Growth and Differentiation, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University
2018.10.29	細胞シート工学を基盤とした再生医療・創薬研究の現状と新展開 Cell Sheet-Based Tissue Engineering and Regenerative Therapy	清水 達也 Tatsuya Shimizu	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University
2018.10.31	膵臓の発生・再生・癌における細胞間相互作用 Understanding the rules that govern the pancreatic cell behavior in organogenesis, regeneration and cancer	川口 義弥 Yoshiya Kawaguchi	京都大学iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門 Dept. of Life Science Frontiers, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University
2018.11.22	ヒトiPS細胞由来ニューロンの機能を指標とした薬効予測 Prediction of drug efficacy based on electrophysiological function of human iPSC-derived neurons	鈴木 郁郎 Ikuo Suzuki	東北工業大学大学院工学研究科電子工学専攻 Graduate Department of Electronics, Tohoku Institute of Technology
2018.12.20	多能性幹細胞からの試験管内神経分化：現状と課題 Generation of region-specific neurons from pluripotent stem cells	六車 恵子 Keiko Muguruma	関西医科大学 医学部 iPS・幹細胞応用医学講座 Department of iPS Stem Cell Regurative Medicine, Kansai Medical University
2019.3.11	The International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC): A comprehensive catalogue of gene function for the mammalian genome.	Steve Brown	MRC Harwell Institute, Harwell, UK; and the IMPC

### 業務報告会 Reporting Sessions

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2018.5.31	ゲノム編集技術によるノックインマウス作製の試みとその特性解析 Attempt to Generate Knock-in Mice with the Genome Editing and Their Characterization at the Experimental Animal Division.	仲柴 俊昭 Toshiaki Nakashiba	実験動物開発室 Experimental Animal Division
	寄託細胞の動物種同定検査 Species authentication of deposited animal cell lines.	野口 道也 Michiya Noguchi	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2018.6.14	iPS細胞を用いた疾患・創薬研究 Disease modeling and drug discovery using iPSC platform.	今村 恵子 Keiko Imamura	iPS 創薬基盤開発チーム iPSC-based Drug Discovery and Development Team
	フィールドオミクスにより有機農業を科学する Dissecting organic agriculture using field-omics analysis.	市橋 泰範 Yasunori Ichihashi	植物・微生物共生研究開発チーム Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team
2018.6.29	マウス精子幹細胞の不均一性を誘導する因子の探索 The research of factors inducing the heterogeneity of mouse spermatogonia stem cells.	鈴木 伸之介 Shinnosuke Suzuki	疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
	情報の力によるリソース利用の拡大に向けて Toward increased use of bioresources applying the power of information.	樹屋 啓志 Hiroshi Masuya	統合情報開発室 Integrated Bioresource Information Division
2018.7.12	提供業務の信頼性向上と効率化につながるシステム開発の試み Development of the resource provision system of contributing to improved reliability and efficiency.	井内 聖 Satoshi Iuchi	実験植物開発室 Experimental Plant Division
	iPS細胞高次特性解析開発チームの紹介 Introduction of iPS Cell Advanced Characterization and Development.	林 洋平 Yohei Hayashi	iPS細胞高次特性解析開発チーム iPS Cell Advances Characterization and Development Team
2018.7.19	日本マウスクリニックにおける新規表現型解析プラットフォームの整備計画 Development Plan for New Phenotype Analysis Platform at Japan Mouse Clinic.	田村 勝 Masaru Tamura	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
	難培養微生物ハンティング ～重金属鉱物を介した共生に着目して～ As-yet-uncultured microbe hunting ~focusing on symbiosis via heavy metal minerals~	加藤 真悟 Shingo Kato	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2018.9.13	技術者のための教育訓練の提案 Proposal of education and training for technical staff.	中田 初美 Hatsumi Nakada	実験動物開発室 Experimental Animal Division
	次世代ヒト疾患モデリングとマウス Next Generation Human Disease Modeling and Mouse.	天野 孝紀 Takanori Amano	次世代ヒト人疾患モデル研究開発チーム Next Generation Human Disease Model Team
2018.10.4	マウスクローン胚ではヒストン修飾によるゲノムインプリンティングが破綻している Loss of histone modification-mediated genomic imprinting in mouse cloned embryos.	的場 章悟 Shogo Matoba	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division
	ヒト由来細胞株の寄託・提供における取り組み Ethical matters of deposition and distribution of human cells.	栗田 香苗 Kanae Kurita	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2018.10.18	糸状菌保存業務と菌株整備の補助 Assist a curation: maintaing and preserving fungal resource.	橋本 陽 Akira Hashimoto	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	脈絡膜メラノサイトの機能解析 Melanocytes contribute to the mouse choroidal structure and may affect the physiological functions of the eye.	澁谷 仁寿 Horotoshi Shibuya	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic



■業務報告会 ( 続 ) Reporting Sessions (Continued from the previous page)

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2018.11.8	マウス着床期胚を構成する胚体・胚体外組織における転写動態の解析とエピゲノム変動の意義の解明 Studies of transcriptome dynamics and epigenomic changes in mouse peri-implantation embryos.	田邇 祐喜 Yuhki Tada	疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
	マウス受精卵を用いたゲノム編集技術の開発 Technical development of mouse embryo genome editing.	綾部 信哉 Shinya Ayabe	実験動物開発室 Experimantal Animal Division
2018.11.15	提供窓口業務プロセスの構築と改善 Establishment and improvement of business process of resource provision.	村田 武英 Takehide Murata	遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division
	NOD/SCID マウスへの発生工学的手法の応用 Efficient applications of reproductive and genetic engineering technologies to NOD/SCID mice.	越後貫 成美 Narumi Ogonuki	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division
2018.12.20	シロアリ共生原生生物のシングルセルトランスクリプトーム解析 Single-cell transcriptomic analyses of the symbiotic protists in the wood-feeding termite.	西村 祐貴 Yuki Nishimura	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	One carbon metabolism 関連遺伝子欠損マウスを用いた DOHaD モデルの開発 Development of DOHaD models using one carbon-metabolism related genes deficient mice.	古瀬 民生 Tamio Furuse	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
2018.12.27	ヒト造血幹細胞を増幅可能な動物由来成分を含まない培養条件の開発 Development of the animal component free culture system for human hematopoietic stem cell expansion.	須藤 和寛 Kazuhiro Sudo	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
	微生物との共生研究に貢献するミナトカモジグサリソース整備 (計画) Development of Brachypodium resources for contributing symbiosis research between plants and microorganisms.	安部 洋 Hiroshi Abe	実験植物開発室 Experimental Plant Division
2019.1.21	遺伝子改変マウスの作製 Production of gene-modified mice.	水野 沙織 Saori Mizuno	実験動物開発室 Experimantal Animal Division
	植物培養細胞の維持及び品質管理に関わる業務 Maintenance and quality control of plant cultured cells.	菅原 真由美 Mayumi Sugawara	実験植物開発室 Experimental Plant Division
2019.2.12	誇りの JCM 番号 I am proud to have been able to work together with you for 35 years at the Japan Collection of Microorganisms, RIKEN BioResource Research Center.	高島 昌子 Masako Takashima	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	RIKEN Cell Bank の沿革 History of RIKEN Cell Bank	西條 薫 Kaoru Saijo	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2019.2.26	iPS 生細胞におけるゲノム編集技術を用いた遺伝子発現可視化システムの構築 Visualization of gene expression in living iPS cells using gene-editing method.	中出 浩司 Koji Nakade	遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division
	数理モデルはいかにしてバイオリソースの新しい価値を生み出すか？ How mathematical models can create value from bioresources.	鈴木 健大 Kenta Suzuki	統合情報開発室 Integrated Bioresource Information Division

■安全な運営のための講習 Training to ensure safe operation

プログラム名 Program	参加者 Trainees	実施回数 (参加人数) Frequency (No.of trainees)
放射線業務従事者初期教育訓練 Initial education and training for employees working with radiation	新たに放射線管理区域に立入る予定のある者 Employees scheduled to newly take up duties in radiation controlled areas	計 9 回実施 (30 名) 9 times (30)
エックス線装置等取扱者初期教育訓練 Initial education and training for employees using X-ray equipment	エックス線装置を使用する予定のある者 Employees scheduled to use X-ray equipment	計 6 回実施 (対象 18 名) 6 times (18)
放射線業務従事者等再教育訓練 Secondary education and training for employees working with radiation	全放射線業務従事者及び全エックス線装置等取扱者 Employees working with radiation, X-ray equipment and the like	計 1 回実施 (対象 116 名) once (116)
遺伝子組換え実験従事者教育訓練 Education and training for employees experimenting with recombinant DNA	新たに遺伝子組換え実験を行う予定のある者 Employees scheduled to newly commence experiments with recombinant DNA and employees newly working with microbes	計 22 回実施 (89 名) 22 times (89)
動物実験従事者及び飼育技術者教育訓練 Education and training for employees conducting animal experiments and animal caretakers	新たに動物実験従事者または飼育技術者の登録を希望する者 Employees who will newly commence animal experiments and employees who wish to register as animal caretakers	計 19 回実施 (67 名) 19 times (67)
動物実験従事者及び飼育技術者再教育訓練 Secondary education and training for employees conducting animal experiments and animal caretakers	全動物実験従事者及び飼育技術者 All employees conducting animal experiments and animal caretakers	計 1 回実施 (170 名) once (170)
高圧ガス保安教育訓練 Education and training in high-pressure gas safety	液化窒素の液取りを行う予定のある者 Employees scheduled to handle liquid nitrogen	計 16 回実施 (81 名) 16 times (81)
バイオセーフティ教育訓練 Education and training for biosafety	各種実験 (試薬類の取扱い含む) に従事する者 Employees scheduled to newly take up duties in these areas	計 17 回実施 (86 名) 17 times (86)
微生物取扱者教育訓練 Education and training for experiments involving microorganisms	新たに微生物等を取り扱う予定のある者 Employees scheduled to newly commence experiments with experiments involving microorganisms	計 15 回実施 (57 名) 15 times (57)
人を対象とする研究に係る教育訓練 Education and training for research involving human subjects	人 (ヒト由来試料を含む) を対象とする研究を行う者 Employees scheduled to newly commence experiments with research involving human subjects	計 14 回実施 (41 名) 14 times (41)
ヒト ES 細胞に係る教育研修 Lecture on research ethics for human ES cells	ヒト ES 細胞研究に係る全研究者 All employees scheduled to study in human ES cells	計 1 回実施 (54 名) once (54)

■マネジメントシステムの水平展開に向けた取り組み

Efforts to implement and develop the management system throughout all operations

理研 BRC で広くマネジメントシステムの理念を広め、またその理念を事業の運営に役立てるために、講習会を実施しています。 We are holding training workshops to ensure that the principles behind our management system are widely understood throughout the RIKEN BRC, and that these principles are beneficial of use in our operation.

実施日 Date	プログラム名 Program	指導者 Trainer	参加人数 No. of trainees
2018.4.6	ISO 9001 基礎知識教育 (3 時間コース) ISO 9001 Basic Knowledge Education (3 hours course)	バイオリソース品質管理支援ユニット 茂木 久雄 Mr. Hisao MOTEGI, 飯村 恵美 Ms. Emi IIMURA, Support Unit for Quality Management	9
2018.5.8			
2018.6.6			
2018.6.14			
2019.3.4			



技術研修 Technical Training

提供するバイオリソースをより効果的に利用頂くために、利用者の皆様へ向けての技術研修を実施しております。平成30年度は14回の技術研修を開催し、75名の外部研究者・技術者の方にご参加頂きました。

We give technical trainings for the users of bioresources to use more effectively. In fiscal 2018, we conducted 14 training courses for 75 researchers and technicians from outside of RIKEN BRC.

課題名 Theme	期間 Term of course	受講者数 No. of trainee	実施研究室 Host Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2018/5/18	3	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースI The course of basic technologies for cell culture; Course I	2018/5/26-27	18	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトES細胞の取扱に関する技術研修 Technical training on how to handle human embryonic stem cells	2018/6/1	1	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス可視的表現型解析法Modified SHIRPAに関する技術研修 The Modified SHIRPA technical training course	2018/6/18-21	3	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2018/7/6	5	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトES細胞の取扱に関する技術研修 Technical training on how to handle human embryonic stem cells	2018/10/5	1	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス精子・胚の凍結保存方法に関する技術研修～BRC新過排卵法と次世代マウスの早期作出法 Training course for cryopreservation of mouse sperm and embryos -BRC-new-ovulation method and rapid production of next generation mice-	2018/10/9-11	4	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースII The course of basic technologies for cell culture; Course II	2018/10/20-21	20	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2018/11/2	1	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス精子・胚の凍結保存方法に関する技術研修～BRC新過排卵法と次世代マウスの早期作出法 Training course for cryopreservation of mouse sperm and embryos -BRC-new-ovulation method and rapid production of next generation mice-	2018/11/5-7	3	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースI The course of basic technologies for cell culture; Course I	2018/12/8-9	8	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2019/1/11	3	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
酵母類の生理学的性状試験に関する基礎技術研修 Basic instruction course for physiological characterization of yeasts	2019/2/21-22	3	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2019/3/1	2	細胞材料開発室 Cell Engineering Division



サマーコース Summer Course

アジアにおける実験動物科学分野の底上げを目指し若手研究者、大学院生を対象に南京大学モデル動物研究センターと共催でサマーコースを行ってきました。昨年度から韓国も共催に加わり、第7回のサマーコース「遺伝学的モデルマウスコース」が“humanized mouse models”をメインテーマに南京大学がホストとして南京で行われ、南京大学を中心に中国国内から69名が参加しました。  
日 時：平成30年7月23日(月)～25日(水)  
場 所：南京大学モデル動物研究センター  
参加者：69名  
内 容：講義、研修  
講 師：中国11名、日本7名

Annual educational program “Mouse Workshop” has been co-organized for young scientists and graduate students by Seoul National University, Nanjing University and RIKEN BRC, with the aim to improve general levels of Asian life sciences. Nanging University MARC hosted “The 7th The Seventh Sino-Japan Summer Course of Genetic Mouse Models -humanized mouse models-.”

Dates: July 23 (Mon)~25 (Wed), 2018  
Place: Nanjing University MARC  
Participants: 69  
Lecturers: China 11, Japan 7



海外からの研究生・研修生・実習生・職員の受入れ Acceptance of Foreign Researchers & Staffs

海外からも人員を受け入れ、バイオリソース整備の意義や、そのために必要な技術を広く発信しています(平成30年度：14名)。

We have been training young researchers and staffs from overseas to disseminate our knowledge and the technologies. As of FY2018

1	Liu Binbin, Ph.D. from China (2016/04/01～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Cellular Memory Laboratory
2	Binti Ab Samad Maisarah, Science University of Malaysia (2017/09/03～Present) RIKEN International Program Associate Host Lab.: Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
3	Kim June-Sik, Ph.D. from Korea (2017/04/01～Present) Special Postdoctoral Researcher Host Lab.: Shinozaki Research Collaborative Group
4	Liu Yang, Ph.D. from China (2017/10/31～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Cellular Memory Laboratory
5	Cho Dooseon, from Korea (2018/4/1～Present) Technical Staff II, Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
6	Evgeniia Borisova, M.D., from Russia, University of Tsukuba (2018/04/01～Present) Research Support Part Timer/ Student Trainee, Host Lab.: iPS Cell Advanced Characterization and Development Team
7	Li Jingyue, from China, University of Tsukuba (2018/04/01～Present) Student Trainee Host Lab.: iPS Cell Advanced Characterization and Development Team
8	Song Dan, from China, University of Tsukuba (2017/05/09～Present) Student Trainee Host Lab.: iPS Cell Advanced Characterization and Development Team
9	An Yuri, Chōsen-seki (2018/6/1～Present) Technical Staff II, iPS Cell Advanced Characterization and Development Team
10	Wu Nein-Chi, Kaohsiung Medical University, Taiwan (2019/01/15～2019/01/25) Intern Host Lab.: Cell Engineering Division
11	Chia-Chen Ku, Kaohsiung Medical University, Taiwan (2019/01/15～2019/01/25) Intern Host Lab.: Cell Engineering Division
12	Kabir DrMdHumayun, from Bangladesh, Tokyo University of Agriculture and Technology (2019/02/06～2019/02/08) Student Trainee, Host Lab.: Bioresource Engineering Division
13	Ganbold Munkhzul from Mongolia (2019/3/4～2019/3/8) Intern Host Lab.: Bioresource Engineering Division
14	Akter Most Sumona, D.V.M. from Bangladesh, Tokyo University of Agriculture and Technology (2019/03/25～Present) Junior Research Associate, Host Lab.: Bioresource Engineering Division



# 安全管理の取り組み

## Initiatives in the Area of Safety Management

理研筑波事業所では、事業とその推進を支える研究活動が、各種法令、指針に基づき、安全かつ適切に行なわれるよう努めております。  
RIKEN Tsukuba branch ensure that all research activities in RIKEN Tsukuba area are conducted safely and properly in strict compliance with the relevant laws and guidelines.

### 1. 遺伝子組換え実験安全管理 Safety management for genetic recombination experiments

- (1) 遺伝子組換え生物等規制法  
遺伝子組換え生物の取り扱い等は、法律により、拡散防止措置や廃棄物処理、運搬の手続きが求められています。
- (2) 遺伝子組換え実験安全委員会  
研究計画は、外部の専門家を含めた委員会において、法令への適合性について審査を受けます。  
平成30年度末現在の課題数：24件（P1・P1A・P1P・P2・P2A）
- (3) 教育訓練の実施  
実験従事者は、法令、規程、執るべき拡散防止措置及び安全取扱い等について教育訓練を受講します。
- (4) 実験施設・設備の点検  
安全管理室は、実験室の拡散防止措置、表示等の確認及び機器の検査を定期的に実施しています。



教育訓練の様子  
Scene from education  
and training

- (1) Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms.  
It specifies necessary measures to prevent the spread of recombinant organisms, etc. that we deal with, and proper procedures for disposal and transportation of waste products.
- (2) Genetic Recombination Experiments Committee  
Research protocols are reviewed for compliance with the law by safety committee comprising outside experts. As of the end of fiscal 2018: 24 protocols were approved (P1・P1A・P1P・P2・P2A)
- (3) Education and training  
Personnel who perform genetic recombination experiments receive lectures on relevant laws, regulations, measures for preventing the spread of LMOs, and safe handling.
- (4) Inspection of experimental facilities and equipment  
Tsukuba safety center conduct periodic checks on required signs and other measures to prevent the spread of LMOs and inspect equipment in laboratories.

### 2. 動物実験管理 Proper management for animal experiments

- (1) 動物の愛護及び管理に関する法律・研究機関等にお

- る動物実験等の実施に関する基本指針  
理研筑波地区で実施する動物実験は、動物愛護の観点、科学的な観点から動物実験等を適切に実施するためのガイドライン（基本指針）を遵守し、適切な管理を実施しています。
- (2) 動物実験審査委員会  
研究計画は、外部の専門家を含めた委員会において、特に3R（苦痛度軽減、代替法、使用動物数の低減）を重点とし、科学的、倫理的な側面から実験実施が妥当か否かの審査を受けます。  
さらに審査体制、実験動物の管理、飼育施設、教育訓練状況等に関し、基本指針への適合性について自己点検・評価を毎年行い、更に外部検証も実施しています。  
●平成30年度自己点検・評価結果  
実験報告 適正：12件、要改善：0件  
飼育管理報告 適正：6件、要改善：0件
- (3) 教育訓練の実施  
動物実験従事者は、基本指針等及び動物の取扱い等についての教育訓練を毎年受講します。
- (4) 飼育施設等の点検・確認  
飼育・保管・実験に応じた設備等の適正維持のため、定期的に点検・確認を実施しています。



動物再教育訓練  
Scene from education  
and training

- (1) Act on Welfare and Management of Animals and Fundamental Guidelines for Proper Conduct of Animal Experiments and Related Activities in Academic Research Institutions  
RIKEN Tsukuba branch conduct animal experiments with consideration of both scientific rationale and animal welfare, complying with the Fundamental Guidelines.
- (2) Animal Experiments Committee  
The Animal Experiments Committee comprising outside experts review research proposals and evaluate them in the viewpoint of science and ethics. More practically, protocols are reviewed for the principles of “3Rs” which stand for Reduction of the number of animals used, Refinement of experiments for less invasive technique, and Replacement with alternative technique.  
In addition, the committee conduct voluntary inspection and evaluation every year on our review system, animal management, animal rearing facilities, and the status of education and training, etc. for the conformity with the Fundamental Guidelines. Furthermore the inspection and evaluation are verified by external authorities.  
●Results of voluntary inspection/evaluation for fiscal 2018  
Experiment reports: Appropriate: 12; improvement required: 0, Rearing management reports: Appropriate: 6; improvement required: 0

- (3) Education and training  
Personnel who conduct animal experiments receive lectures every year on the Fundamental Guidelines and appropriate handling of experimental animals.
- (4) Inspection/check of animal rearing facilities  
We conduct periodic inspections and checks to maintain appropriate facilities for animal rearing, storage, and experimentation.

### 3. 研究倫理 Research ethics

- (1) 医学系指針、ゲノム指針、ES指針ほか  
ヒト由来試料の取扱いは、適用を受ける指針に基づき行われます。これら指針の根本にある考え方は、被験者（試料提供者）の尊厳、人権、個人情報を守るための機関の長、研究責任者等の責務、インフォームド・コンセント及び試料の管理等を適正に行うことにあります。
- (2) 研究倫理委員会  
研究計画の倫理的及び科学的妥当性について、医学、生物学、法律、生命倫理に関する専門家及び一般の立場の方を含めた委員会が審査を受け研究を実施しています。  
●平成30年度末現在の課題数：19件
- (3) 教育訓練の実施  
研究者等は、指針及び規程等を踏まえた倫理講習を受講します。

- (1) Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects, Ethical Guidelines for Human Genome and Genetic Sequencing Research, and Ethical Guideline for Human ES cells, etc.  
RIKEN researchers deal with biological materials sourced from humans in accordance with the applicable guidelines. The concept underlying the guidelines is that both the Institutional officials and the principle investigator are responsible for protecting human dignity and rights of the subjects who provide biological specimens for research. Based on this concept, they confirm that informed consent is obtained from the subjects and that all materials are managed appropriately to protect personal information of the subjects.
- (2) Research Ethics Committee  
Research Ethics Committee composed of specialists in medicine, biology, law and bioethics and lay persons, review research proposals in light of ethics and scientific rationale, and approve them if appropriate.  
●As of the end of fiscal 2018: 19 proposals were reviewed
- (3) Education and training  
Researchers and other personnel receive lectures based on the ethical guidelines and regulations.

### 4. その他安全管理 Other issues on safety management

- (1) 安全管理が必要なもの  
前述の1～3の実験には、化学薬品、高圧ガス、放射性物質及び微生物などの取扱いを伴う場合が多く、各法令等に基づく規程等を定め、適正な取扱いを実施しています。また、研究廃棄物、実験排水等についても法令等を遵守し、適正な管理を行っています。

- (2) 労働安全  
労働者の安全確保、設備の健全性の確認等のため、定期的に研究室の巡視点検を行うとともに、安全のためのマニュアルや安全衛生情報紙によりその時々の特ピックス、事例などを踏まえ、労働安全確保のための啓発や周知活動を実施しています。

- (1) Items where safety management is required  
The above-mentioned researches and experiments involve frequent use of chemicals, high-pressure gas, radioactive materials, and microorganisms. Safety center have established in-house code of conducts based on the relevant laws and regulations to ensure that they are handled in an appropriate manner. They also carefully follow the stipulations of applicable laws with regard to management and disposal of waste materials and water.
- (2) Work environment  
RIKEN Tsukuba branch conduct periodical inspection patrol in the laboratories in order to ensure the safety of work environment and check the soundness of equipment. In addition, we provide safety manuals and circulate monthly report with up-to-date topics on safety and health so that all personnel are aware of dangers and hazards associated with their activities.

### 5. 事業の透明性確保のための活動 Ensuring transparency of our operations

理研BRCの事業活動の意義やこれまでの歴史を知っていただくことを目的に、研究室や高度封じ込め実験施設（現在は使用なし）の見学を受け入れています。また、地域住民の方々には、事業活動と安全管理に関する状況を毎年報告する地元説明会を開催し、活動の透明性を確保すべく努めております。

For providing an opportunity to know the history of RIKEN and the significance of BioResource business, Tsukuba branch welcome common citizens to the tours in our laboratories including an advanced containment facility (not presently in use). They hold an annual explanatory meeting for local residents, at which we thoroughly report on our activities, especially our safety management practices, in order to secure transparency of our activities.



# 予算と人員

## Budget & Personnel Organization

### 予算 Budget

	(百万円/million yen)
● 運営費交付金額／ Government Funding for Operation	2,280
● バイオリソース分譲収入／ User's Fee <sup>1</sup>	169
● 外部資金獲得額／ External Research Grants <sup>2</sup>	308
<div>1 平成30年度実績／ FY2018 achievement</div> <div>2 間接経費を含む／ Including indirect expenses</div>	

### 人材 Personnel Organization

	(名/number of staffs)
● 研究開発／ Developmental Research Staffs	355
● 定年制常勤研究者／ Permanent Researchers	24
● 任期制常勤研究者／ Contract Research Staffs	45
● テクニカルスタッフ／ Technical Staffs	72
● 基礎科学特別研究員／ Special Postdoctoral Researchers	5
● 国際プログラムアソシエイト／ International Program Associate	1
● 大学院生リサーチアソシエイト／ Junior Research Associate	2
● 派遣職員／ Agency Staffs	48
● 客員研究員／ Visiting Staffs	37
● 研修生・研究生／ Student Trainees・Research Fellows	12
● 業務委託・パート等／ Outsourcing, Part-timers	109
● 事務職員／ Administrative Employees & Tsukuba Safety Center Staffs	62
(2019.4.1)	

### 外部資金獲得課題 External Research Grants

#### ■ 実験動物開発室 Experimental Animal Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 中核的拠点整備プログラム NBRP Core facility Upgrading Program	ラットリソースの収集・保存・提供 (ラット凍結胚及び精子のバックアップ保存) Collection, preservation and supply of rat resources (Backup storage of rat frozen embryos and sperm)	分担 Partial	2017.4-2022.3	吉木 淳 Atsushi YOSHIKI
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 基盤技術整備プログラム NBRP Basic Technology Platform	マウスの監視微生物ゲノム情報整備 Genome Sequencing of Mouse Monitoring Organisms	代表 Representative	2018.7-2020.3	池 郁生 Fumio IKE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	肺パスツレラの細菌分類の再編と病原因子に基づく 検出法の開発 Reclassification of [ <i>Pasteurella</i> ] <i>pneumotropica</i> and development of detection method based on its virulence factor	分担 Partial	2016.4-2020.3	池 郁生 Fumio IKE
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 Research Project for Technology Transfer of Therapies for Intractable Diseases (AMED)	CDC42阻害剤による武内・小崎症候群の治療法の開発 Therapeutic development of Takenouchi-Kosaki syndrome by CDC42 inhibitors	分担 Partial	2018.10-2021.3	吉木 淳 Atsushi YOSHIKI
文科省 科学研究費補助金 若手研究 Grant-in-Aid for Young Scientists	がん関連線維芽細胞を通じた PGD2 による肺がん 微小環境制御機構の解明 Effect of prostaglandin D2 on tumor microenvironment in lung cancer through cancer-associated fibroblasts	代表 Representative	2018.4-2021.3	綾部 信哉 Shinya AYABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	ゲノム編集技術による iPS 細胞由来内耳細胞の ギャップ結合修復 Gap-junction complex reconstruction in inner ear cells utilizing iPS cell and genome editing technology	分担 Partial	2017.4-2020.3	美野輪 治 Osamu MINOWA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) Grant-in-Aid for challenging Research (Exploratory)	遺伝子発現・軟骨再生を画像化する X 線イメージング法 の開発 Development of X-ray imaging methods to detect the gene expression and cartilage regeneration	分担 Partial	2018.4-2020.3	綾部 信哉 Shinya AYABE

#### ■ 実験植物開発室 Experimental Plant Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術の 開発 Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture	分担 Partial	2014.10-2019.3	安部 洋 Hiroshi ABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	害虫に対する植物の選択的防衛機構の解明 Analyses of selective defense system against herbivore attack in plants	代表 Representative	2017.4-2020.3	安部 洋 Hiroshi ABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	多面的な環境耐性を制御する STOP1 転写制御系と 進化の分子的理解に関する研究 Evolution of STOP1 system that regulates multiple stress tolerance	分担 Partial	2018.4-2021.3	井内 聖 Satoshi IUCHI

#### ■ 細胞材料開発室 Cell Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 研究開発施設共用等促進費補助金 National BioResource Project	研究用ヒト臍帯血の収集・細胞調製・保存・提供 (代表機関からの試料の収集と保存・提供) Collection, processing, preservation and distribution of human umbilical cord blood cells	分担 Partial	2017.4-2022.3	中村 幸夫 Yukio NAKAMURA
日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点 ネットワークプログラム Advanced Research & Development Programs Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine (AMED)	疾患特異的 iPS 細胞バンク事業 Cell bank work of human disease-specific iPS cells	代表 Representative	2017.9-2020.3	中村 幸夫 Yukio NAKAMURA



微生物材料開発室 Microbe Division/Japan Collection of Microorganisms

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation (AMED/PRIME)	難培養微生物の分離培養と微生物間共生機構の解明 Isolation of yet-uncultured microorganisms and elucidation of symbiosis mechanism between the microbe	代表 Representative	2016.4-2020.3	坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	シロアリ腸内微生物群集の網羅的シングルセル解析による複雑性成立機構の解明 Single-cell analyses of individual species in the termite-gut microbial community and mechanisms for its complex nature	代表 Representative	2017.4-2021.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	鉄腐食性硝酸塩還元菌の系統分類学的多様性および金属腐食発生機構の解析 Phylogenetic diversity and a metal corrosivity of iron-corroding nitrate-reducing bacteria	代表 Representative	2017.4-2022.3	飯野 隆夫 Takao IINO
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	我が国の森林における真核微生物多様性の網羅的評価 Comprehensive analysis of species diversity of eukaryotic microorganisms inhabiting the forests in Japan	代表 Representative	2015.4-2019.3	遠藤 力也 Rikiya ENDOH
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)	ナノ地球微生物学:微生物が作り出す酸化鉄ナノ粒子から探る真の元素循環プロセス Nanogeomicrobiology: Property of Nano-sized biogenic Iron Oxides and Their Roles in Global Elemental Cycling	代表 Representative	2016.4-2019.3	加藤 真悟 Shingo KATO
文科省 科学研究費補助金 若手研究 Grant-in-Aid for Young Scientists	ミトコンドリアにおけるC-to-U型RNAエディティングの進化と分布の解明 Evolution of C-to-U type RNA editing in mitochondria	代表 Representative	2018.4-2021.3	西村 祐貴 Yuki NISHIMURA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	熱帯作物の謎を解く-環境ストレス耐性への共生微生物寄与の解明 Secrets of the tropical crops - contribution of symbiotic microbes for acquiring tolerance to environmental stresses	分担 Partial	2014.4-2019.3	遠藤 力也 Rikiya ENDOH
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	健全な口腔マイクロバイオームとは何か？ 代謝的復元力に基づく口腔健康指標の提案 What is the sound biofilm ? — A proposal of oral health indicator based on metabolic resilience —	分担 Partial	2017.4-2021.3	坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	マイボーム腺脂質、常在細菌叢、性ホルモンの関係する眼表面疾患の病態解明 Elucidation of the pathogenesis of the ocular surface diseases associated with meibomian gland lipids, commensal bacteria and sex steroid hormones	分担 Partial	2016.4-2019.3	出来尾 格 Itaru DEKIO
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術の開発 (新規還元土壌消毒及び発病抑止土壌の微生物相の解析) Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture (Microbial community analyses in reductive soil disinfection and suppressive soil against plant pathogens)	分担 Partial	2014.10-2019.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術の開発 (植物保護に有用な糸状菌の探索と有用微生物コート種子の開発) Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture (Search for filamentous fungi useful for plant protection and development of useful microbe-coated seed)	分担 Partial	2014.10-2019.3	遠藤 力也 Rikiya ENDOH
NEDO先導研究プログラム (新産業創出新技術先導研究プログラム) NEDO Cutting-edge Research / New Industry development and cutting-edge technology program	ヒトマイクロバイオームの産業利用に向けた、解析技術及び革新的制御技術の開発 Development of analytical and innovative controlling technologies of human microbiome for industrial application	分担 Partial	2018.6-2019.6	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 国際共同研究強化 (B) Fostering Joint International Research (B)	樹木病原菌と養菌性キクイムシの遭遇から協働への源流を探る Investigations to trace back the contact and collaboration of tree pathogen with ambrosia beetles	分担 Partial	2018.10-2021.3	遠藤 力也 Rikiya ENDOH

Continued on the next page

微生物材料開発室 (続) Microbe Division/Japan Collection of Microorganisms

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
鉄鋼環境基金 Steel Foundation for Environmental Protection Technology	金属腐食を引き起こす微生物の新規モニタリング技術の開発 Development of a novel technique for monitoring iron-corroding microorganisms	代表 Representative	2015.11-2018.10	飯野 隆夫 Takao IINO
鉄鋼環境基金 Steel Foundation for Environmental Protection Technology	微生物腐食の原因菌である金属腐食性硫酸塩還元菌の系統保存整備 Isolation and maintenance of iron-corroding sulfate-reducing bacteria causing microbiologically influenced corrosion	代表 Representative	2018.11-2021.10	飯野 隆夫 Takao IINO
シナプテック 共同研究 Collaboration with Synaptech	微生物を用いたバイオマス資源及び産業廃棄物の効率の利用法に関する研究 Studies on efficient recycling of biomass and industrial waste by microorganisms		2012.4-2020.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
新日鐵住金 共同研究 Collaboration with NIPPON STEEL & SUMITOMO METAL CORPORATION	原油試料や金属腐食試料から分離した鉄腐食微生物の鉄腐食機構の解析 The evaluation of iron corrosion induced by iron-corroing microorganisms isolated from crude oils and steel materials		2013.10-2019.3	飯野 隆夫 Takao IINO
NIPPO JXTG エネルギー シナプテック 共同研究	環境中の揮発性有機化合物 (VOC) 分解微生物の検出と分解能力に関する分子生物学的、生理学的な基礎調査		2019.3-2020.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA

統合情報開発室 Integrated Bioresource Information Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 AMED/Clinical genome information integrated database program	真に個別患者の診療に役立ち領域横断的に高い拡張性を有する変異・多型情報データベースの創成 Pathogenic Variant Database Directly Applicable to Clinical Service	分担 Partial	2016.10-2021.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) (スマートバイオ産業・農業基盤技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Basic Technology for High-tech Bioindustry and Agriculture)	バイオ・デジタルデータ統合流通基盤の構築 Development of integrated infrastructure for distribution of biological digital data	分担 Partial	2018.11-2023.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
科学技術振興機構「食と健康の達人」拠点 Japan Science and Technology Agency, Center of Innovation (Innovative Food& Healthcare Master	細菌叢変動予測の実現を目指したAI要素技術の開発に向けた調査研究 Feasibility study for the development of AI-based elemental technologies required to predict microbial community dynamics	分担 Partial	2018.12-2019.3	鈴木 健大 Kenta SUZUKI
文科省 科学研究費補助金 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	「個性」を発見するマーカーレス表現型記録・マイニングシステムの開発 Development of a Phenotype Recording and Mining System for Discovering Individuality	分担 Partial	2016.6-2021.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	老化現象の解明に資する、オープンデータを体系的に利用した知識推論基盤の構築 Development of reasoning system of opendata to contribute senility study	代表 Representative	2018.4-2021.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	表現形質の異常を高精度に検出可能な手法の開発 Development of a method enabling highly accurate detection of phenotypic abnormality	代表 Representative	2016.4-2019.3	田中 信彦 Nobuhiko TANAKA

遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies	遺伝子操作マーマモセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発 (マーマモセットの顕微授精技術の開発) Development of innovative technologies for genetic engineering and rapid reproduction of the marmoset (Development of microinsemination techniques in marmoset)	分担 Partial	2014.11-2019.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
文科省 科学研究費補助金 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	Y染色体上遺伝子と性スペクトラム The roles of Y chromosome genes in sex spectrum	代表 Representative	2018.4-2020.3	的場 章悟 Shogo MATOBA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	大規模な刷り込み型マイクロRNAクラスターの胎盤形成における役割の解明 Analysis of functions of a large imprinted microRNA gene cluster in placental development	代表 Representative	2016.4-2020.3	井上 貴美子 Kimiko INOUE

Continued on the next page



■ 遺伝工学基盤技術室 ( 続 ) Bioresurce Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	希少な異種マウスのES細胞樹立と4倍体胚盤胞補完法による系統保存と個体復元 Establishment of ES cell lines and recovery of offspring by tetraploid rescue method for the preservation of different species of mouse strains	代表 Representative	2018.4-2021.3	持田 慶司 Keiji MOCHIDA
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)	エピゲノム編集による体細胞核移植法の改善 Improvement of Somatic Cell Nuclear Transfer technology by Epigenome-editing	代表 Representative	2016.4-2020.3	的場 章悟 Shogo MATOBA
文科省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity Start-up	胎盤低形成モデルを用いた初期胎盤発生メカニズムの解明 Elucidation of early placental formation mechanism using placental hypoplasia models	代表 Representative	2017.8-2019.3	三浦 健人 Kento MIURA
文科省 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 国際共同研究強化 (B) Fostering Joint International Research (B)	受精/初期発生の場としての卵管：その生理機能の分子論的検証と臨床応用への基盤構築 Oviduct as the site of fertilization and early embryonic development: Verification of its physiological functions using genetically engineering hamster model for clinical application	分担 Partial	2018.4-2021.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
文科省 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow	マウス受精卵における核の再プログラム化促進因子の同定とその応用 Identification of nuclear-reprogramming promoting factors in mouse zygotes and its application	代表 Representative	2017.4-2020.3	畑中 勇輝 Yuki HATANAKA
文科省 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow	マウス精子エピゲノム情報のプログラムによる初期胚発生制御機構の解明とその応用 Investigation of the mechanism of mouse embryonic development controlled by sperm epigenetic programing	代表 Representative	2018.4-2021.3	羽田 政司 Masashi HADA
内藤記念特定研究助成金 The Naito Foundation Subsidy for Special Project Research	刷り込み遺伝子近傍に存在するマイクロRNAと妊娠期胎盤過形成との関連性の解明 Analysis of relationships between microRNAs located near imprinted genes and placental hyperplasia	代表 Representative	2016.1-2019.9	井上 貴美子 Kimiko INOUE
日本クレア株式会社 共同研究 Collaboration with CLEA Japan, Inc.	抗インヒビン・モノクローナル抗体の作製 Production of monoclonal antibodies against inhibin		2017.4-2019.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA

■ 疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	シングルセル技術を用いた哺乳類多能性細胞の分化遷移過程とそのエピゲノム制御の解析 Analyses on developmental transition process of mammalian pluripotent cells and its epigenomic regulations using single cell technologies	代表 Representative	2018.4-2021.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	エピゲノム制御に基づくモノアレル遺伝子発現の検出と個体内遺伝的多様性の探索 Detection of mono allelic gene expression based on epigenomic regulation and search for genetic diversity generated within one individual	代表 Representative	2016.4-2019.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) Grant-in-Aid for challenging Research (Exploratory)	画像処理・機械学習・1細胞オミックス技術の統合による細胞表現型定量解析技術の開発 Development of quantitative cell-phenotyping technology by integrating image-analysis, machine learning and single-cell omics	代表 Representative	2018.4-2020.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 若手研究 Grant-in-Aid for Young Scientists	老化による男性不妊を引き起こすメカニズムの解明 Elucidation of the mechanism to cause infertility by aging	代表 Representative	2018.4-2018.7	鈴木 伸之介 Shinnosuke SUZUKI
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	エピジェネティック活性をもつ化学物質の影響把握と新たな環境リスクの予防策 Detection of chemical substances with epigenetic activity to protect environmental risk by the adverse outcome pathway approach	分担 Partial	2015.4-2019.3	阿部 訓也 Kuniya ABE

■ マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム Strategic Research Program for Brain Sciences (AMED/SRPBS)	自閉スペクトラム症発症とオキシトシンによるその改善効果発現のメカニズムについてのモデル動物研究 Research for animal models in the oxytocin efficacy mechanism of autism spectrum disorders	分担 Partial	2016.4-2021.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
日本医療研究開発機構 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト AMED Project for Elucidating and Controlling Mechanisms of Aging and Longevity	老化マウスの生理、生化学的指標の解析支援 Physiological and biochemical analysis support of the aged mouse	分担 Partial	2017.10-2022.3	田村 勝 Masaru TAMURA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	栄養代謝関連遺伝子欠損マウスを用いた母体低栄養モデルマウスの開発 Effects of maternal-gene mutations on phenotypes of wild-type progeny	代表 Representative	2017.4-2020.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	マウス発達障害モデルを用いた生物学的マーカーの探索 Search for biological markers of developmental disorders using mouse models	代表 Representative	2017.6-2020.3	山田 郁子 Ikuko YAMADA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) Grant-in-Aid for challenging Research (Exploratory)	遺伝子発現・軟骨再生を画像化するX線イメージング法の開発 Development of X-ray imaging methods to detect the gene expression and cartilage regeneration	代表 Representative	2018.6-2020.3	田村 勝 Masaru TAMURA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	神経系における細胞接着分子プロトカドヘリン1の作用機構の解明 A Study on function of protocadherin 1 cell adhesion molecule in the nervous system	分担 Partial	2018.4-2021.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	ヒト胎児疾患モデルマウスの新規スクリーニング法の確立 A novel screen for mouse models of embryonic disease	分担 Partial	2017.6-2019.3	田村 勝 Masaru TAMURA
沖縄科学技術大学院大学 共同研究 Collaboration with Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University	脳神経系におけるCCR4-NOT複合体依存的遺伝子発現制御機構とその生理的役割 Investigation of mechanisms and physiological roles of CCR4-NOT complex-regulated gene expression in the brain		2017.4-2019.3	田村 勝 Masaru TAMURA
慶應義塾大学 共同研究 Collaboration with Keio University	中枢神経系におけるCbln2の機能解明を目的とした共同研究 Collaborative research on the physiological role of Cbln2		2017.9-2019.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
奈良先端科学技術大学院大学 共同研究 Collaboration with Nara Institute of Science and Technology	PD-1ノックアウトマウスのENUミュータジェネシス The ENU mutagenesis of PD-1 knockout mice		2017.4-2019.3	田村 勝 Masaru TAMURA
東京大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Tokyo University	細胞老化促進マウスの加齢に伴う行動 および指標の解析 Behavior analysis of cell aging promoting mice		2019.1-2022.3	田村 勝 Masaru TAMURA



■ iPS 創薬基盤開発チーム iPSC-based Drug-Discovery and Development Team

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity Start-up	iPS細胞由来神経細胞でつくるin vitroワーキング メモリモデル Development of an <i>in vitro</i> working memory model with iPSC-derived neurons	代表 Representative	2017.8-2019.3	矢田 祐一郎 Yuichiro YADA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	ヒト多能性幹細胞由来神経堤細胞を用いた歯科用 新素材の安全性評価系の開発 Development of toxicity testing of new dental materials using human induced pluripotent stem cells-derived neural crest	分担 Partial	2016.4-2019.3	菅 三佳 Mika SUGA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) Grant-in-Aid for challenging Research (Exploratory)	Deep learning による神経変性画像解析の研究 Image analysis of degenerative cells by deep learning	分担 Partial	2018.6-2021.3	矢田 祐一郎 Yuichiro YADA
共同研究 Collaborative Research	企業との共同研究 2件			井上 治久 Haruhisa INOUE
技術指導 Technical Consultation	企業への技術指導 1件			井上 治久 Haruhisa INOUE

■ iPS 高次特性解析開発チーム iPS Cell Advanced Characterization and Development Team

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 Research Project for Technology Transfer of Therapies for Intractable Diseases (AMED)	染色体異常関連難病特異的 iPS 細胞を用いた 病態モデルに対する原因遺伝子・創薬ターゲット探索 Identifying responsible genes for chromosomal deletion syndromes and patient-specific iPSC-based disease models	代表 Representative	2018.4-2021.3	林 洋平 Yohei HAYASHI
日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点 ネットワークプログラム Advanced Research & Development Programs Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine (AMED)	HLA 全ホモ接合多能性幹細胞の開発と汎移植適合性 の検証 Development of All HLA Homozygous Pluripotent Stem Cells by Chromosome Editing and Their Evaluation of Pan-transplantability	代表 Representative	2018.5-2021.3	林 洋平 Yohei HAYASHI
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)	染色体異常を伴った疾患特異的 iPS 細胞を修復する 「染色体編集法」の開発 Development of chhromosome editing technology to Rescue Abnormal Chromosomes in patient-derived induced pluripotent stem cells	代表 Representative	2017.4-2021.3	林 洋平 Yohei HAYASHI
公益財団法人東京生化学研究会 研究助成 The Tokyo Biochemical Research Foundation Research Grant	ゲノム編集法を応用した「染色体編集法」の開発 Application of genome editing technology for editing chromosomes	代表 Representative	2018.2-2019.2	林 洋平 Yohei HAYASHI
公益財団法人武田科学振興財団 研究助成 Takeda Science Foundation Research Grant	「染色体編集」法の開発 Development of chromosomal editing technology	代表 Representative	2016.11-2018.5	林 洋平 Yohei HAYASHI
公益財団法人上原記念生命科学財団研究助成 The Uehara Memorial Foundation Research Grant	リプログラミング因子の構造基盤の解析と改良 Analysis and improvement of structural basis of reprogramming factors	代表 Representative	2017.3-2019.1	林 洋平 Yohei HAYASHI
経済産業省 戦略的基盤技術高度化支援事業 Strategic program to support infrastructure upgrade (METI)	無染色・非侵襲での細胞特性解析技術の開発 Development of label-free and non-invasive methods to characterize cellular phenotypes	分担 Partial	2018.4-2021.3	林 洋平 Yohei HAYASHI

■ iPS 高次特性解析開発チーム iPS Cell Advanced Characterization and Development Team (続)

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
共同研究 Collaborative Research	企業との共同研究 2件			林 洋平 Yohei HAYASHI

■ 植物・微生物共生研究開発チーム Plant-Microbe Symbiosis Research and Developement Team

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
JST 戦略的創造研究推進事業 (さきがけ) JST Basic Research Program “PREST”	植物ーマイクロバイオータ超個体の生命活動 ネットワーク解明 Elucidating Biological Networks of Plant-Microbiota Superorganism	代表 Representative	2015.12-2019.3	市橋 泰範 Yasunori ICHIHASHI
戦略的イノベーション創造プログラム (SIP) スマートバイオ産業・農業基盤技術 Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (SIP) for basic technology for high-tech bioindustry and agriculture	持続可能な循環型社会を実現する 「農業環境エンジニアリングシステム」の開発 Development of Agroecological engineering system to achieve a sustainable recycling-based society	代表 Representative	2018.11-2023.3	市橋 泰範 Yasunori ICHIHASHI
共同研究 Collaborative Research	企業との共同研究 1件			市橋 泰範 Yasunori ICHIHASHI

■ 篠崎連携研究グループ Shinozaki Research Collaborative Group

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	水分ストレス応答を制御するペプチドー受容体による 長距離シグナル認識機構の解明 Elucidation of long-distance signaling via peptide-receptor module in response to water-deficit conditions	代表 Representative	2018.4-2020.3	高橋 史憲 Fuminori TAKAHASHI
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	植物トリプトファン代謝系を利用した炭疽病菌と 共棲菌の同時制御技術の開発 Tryptophan metabolite-based control of endophytic fungi and anthracnose pathogens	分担 Partial	2016.7-2019.3	藤田 美紀 Miki FUJITA
農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業 Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (SIP) for basic technology for high-tech bioindustry and agriculture	高温耐性に優れた水稻を創出するペプタイピング技術 の開発 Development of peptotyping technology generating heat stress resistant rice	分担 Partial	2017.4-2020.3	高橋 史憲 Fuminori TAKAHASHI



評価  
Evaluations

リソース検討委員会  
レビュー委員会

それぞれの委員会からの評価、助言は  
<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

The evaluations and the advice of the respective resource  
committees and a review committee can be found at  
<http://en.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

第6回バイオリソースセンター  
アドバイザリー・カウンシル  
The 6th BioResource Center  
Advisory Council Meeting

それぞれの委員会からの評価、助言は  
<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

The evaluations and the advice of the respective resource  
committees and a review committee can be found at  
<http://en.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

第10回理研アドバイザリー・カウンシル  
The 10th RIKEN Advisory Council Meeting

それぞれの委員会からの評価、助言は  
<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

The evaluations and the advice of the respective resource  
committees and a review committee can be found at  
<http://en.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

