

## 第 16 回理化学研究所バイオリソースセンター実験動物検討委員会

(平成 29 年 9 月 1 日開催)

評価・助言・提言

### ■前回指摘事項への対応状況はどうか

- 前回の検討委員会(H28 年 4 月 4 日開催)、NBRP 事後評価報告書(H28 年 7 月)、BRAC(H28 年 6 月開催)のいずれの指摘事項や助言に対して真摯に対応し、具体的に実施あるいは前向きに検討しており、改良すべき点や問題の解決法を提示している。対応は概ね十分であり、適切であると評価できる。
- 前回指摘された「利用者のニーズに沿った生体維持システムの増加を図るべき」に対しては、生体維持するか凍結保存するべきかの選択について、提供や利用問い合わせの頻度に応じた明確な基準を設けることで、生体維持システムを 500 系統に回復させ、提供件数も 3,000 を超えるまでに増加させた点は高く評価できる。
- 「高度な品質管理」についても、新たな遺伝子検査方法を導入し、年度リコール数がほぼゼロになるなど、明確な改善実績が示されている点は、非常に高く評価できる。
- 広報活動については、特に研究者コミュニティ、あるいは利用者サイドに立った具体例に乏しいため、今後提供数や利用数の増加をどの様なかたちで解決するのが見えてこない様に思われる。

### ■十分な実績を上げているか

- マウスシステムの収集、保存(凍結保存を含む)・提供に関して、目標を上回る十分な実績を上げたことは賞賛に値する。H24 年度から年間の新規収集数が一貫して 250 系統以上を維持しているのは十分な実績である。また、年間の提供件数も直近の H27-28 年度は 3,000 と目標値を大きく超えている。
- 提供したリソースが広く活用されて、利用者の成果に反映されていると高く評価できる。注目すべきは、提供されたリソースによる成果論文の質の高さである。平均 IF が 7.1 というのは、BRC から提供されるマウスリソースの質の高さを如実に示しており、研究コミュニティへの貢献の大きさが伺い知れる。またリソースを用いた発表論文についても独自の調査手法を確立したことは、今後のリソースの利用促進に重要である。

- 海外 38 か国、733 機関への提供実績も国際的ハブ機関としての役割を十分に果たすものである。また、国際貢献として IMPC への参画により一定の役割を果たしていることは評価できる。
- 今後の発展を見越した見直しもよくやっている。特に、リソースの遺伝的な品質管理、技術開発では大きな進展がみられた。品質管理の観点から、寄託マウスの微生物検査および清浄化が、また、遺伝子検査により、遺伝情報の管理が適切に実施されており、品質向上に貢献している。実験動物の品質管理技術に関して、最新の技術を取り入れ、微生物モニタリング、遺伝子モニタリングに関しては、現在考えられる最高の技術に達していると評価できる。こういう地道な努力がリソースセンターには求められるが、責務を十分に果たしている。
- 品質管理に関するリコールについての対策も洗練されており、この点に関する危機管理のノウハウは確立されたと思われる。ただ、危機管理については想定外の事柄も起りうるため、関連情報の収集は怠るべきでは無い。
- 施設内のマウスの一部に肺パスツレラ感染が発見されたことについては、専門家とも協議して現実的な解決を目指して欲しい。今後の対応を見守りたい。
- 技術開発に関しては、世界最先端の各種技術を開発して普及させてきた実績は高く評価できる。新しい技術、例えばゲノム編集や体細胞核移植 (SCNT) に関する技術改良がなされており、SCNT に関しては、すでに論文も公表されている。この点は大いに評価できる。NBRP 基盤技術整備プログラムを活用したゲノム編集の技術検討においても実績があった。なお、遺伝子改変動物の作製はゲノム編集法に取って代わったので、一連の技術をブラッシュアップして、世界標準となり得る実験システムを構築して普及させてほしい(インジェクション法に代わるエレクトロポレーション法の確立。相同組換え効率を高めたプラスミドベクターなどを含めて)。
- 昔、野村達次先生が突然変異を含めて、症状が類似しているだけで原因が不明な動物を疾患モデル動物と呼べないとよく言われた。しかし、今では遺伝子操作によって原因を同じくする動物を作出することは容易になったが、ただそれだけではだめで、宿主の遺伝的背景の影響も無視できないことや病態評価の難しさなども知られるところになった。現在の BRC は十分な実績を挙げており、真のリソースセンターとして国の不断の支援が必要なことと考える。

## ■計画に足りない点はあるか

- 先導性を維持していくための具体策が示されたと思う。社会ニーズ、研究ニーズに応える品ぞろえについては、実験動物モデルの国際的なハブ機関として、今後の疾患モデル動物研究の世界的な潮流をいち早く情報収集する体制整備が必要と思われる。情報収集し、発信する役割を期待する。
- 系統の収集・開発に関しては、ゲノム編集等で作製された系統の収集をどの様に行なうのかといった計画が固まっていないように思われる。収集は単に数を集めれば良いというものではなく、収集方針が非常に大事になる。例えば、Cre ドライバーを収集するのなら、単にアカデミックに既存のものではなく、BRC 独自の Cre ドライバーマウスを開発しても良いのでは無いだろうか。少なくとも、ゲノム編集を用いれば、Cre のノックインを作製するなど、現在の理研の実力からは比較的容易ではないかと思うので、敢えて指摘させてもらった。
- IMPC と関連したプロジェクトは再考する必要があるのではないかとと思われる。多額の経費を要した KOMP や NorCOMM プロジェクトで作製した ES 細胞が使われなくなっている。CRISPR/Cas9 法を使用すれば、ノックアウトマウス作製が容易であるという理由だけで、それを続けても、結局は誰も使用しないマウスを作製してしまう危険がある。遺伝子改変マウスは、遺伝子機能解析から、病態解析のためのヒト疾患モデルへと移行しつつあり、単純にノックアウトすればいいという時代ではなくなっている。研究の個別の要望に応じた変異導入が必要な時代となり、大規模作製プロジェクトはすぐわなない時期に来ているのではないか。この辺りをよく吟味して、計画を練る必要があると思われる。
- 前回の指摘事項としては、BRC 内外との研究グループとの連携強化を奨めるコメントが多かったが、計画では、その点への対応が良く示されている。今後新たに設置されるチームとの連携強化について、具体策、希望を聞いたかった。人事が未確定の時点では計画を立てることが難しい点もあるが、必要とされる連携を良く認識した妥当な計画となっていると評価する。協調体制をとる必要があり、人選には慎重であってしかるべきと思う。両者の今後の発展を希望する。

- 次世代ヒト疾患モデルの開発には、臨床医学関係者との強固な連携が必要と思われる。この点においては、未だ机上の計画しかなく、できるだけ早い時期に連携先を決定し、対策を講じるべきである。
- 実験動物開発室として十分な計画が策定されているが、次期中期計画で拡充される統合情報開発室や遺伝工学基盤技術室との連携をさらに強化して、多くの情報が付加されたリソースの迅速供給体制をより強化していただきたい。

## ■その他

- ゲノム編集技術の誕生により、今後様々な遺伝子改変マウスが数多く作製されることが予想されるが、それら全てを収集することはコスト的にも不可能であり、またリソースの利用効率の面でも無駄が多くなると考えられる。より少ない労力で最大限のリソース利用を行うために、収集するリソースを選定する具体的な組織が重要になると思われる。理研には情報研究を行っている研究部門もあるので、それらの部門と協力して、論文発表動向からリソースの将来予測するような取り組みも、検討してはどうか。
- 新しい組織改革のもとでスタートする第4期長中期計画の成果に期待する。特に、チーム間の有機的な結合(融和)をもととした改革を目指していただきたい。例えば、実験動物開発室と細胞材料開発室の技術を融合し、ヒト化マウス系統の樹立など、次世代の実験動物の開発が可能と思われるので、本中長期計画に加えることを提案したい。ヒト化マウスをBRCで作製し、提供するのは非常に困難と思われるので、その素材、例えば、重度免疫不全マウスの育成と適切なヒトiPS細胞の樹立を併存させ、BRCで作製したマニュアルと共にヒト化マウスの作製を研究者の施設で行なうなどの措置はできるように思われる。
- どのようなリソースを今後収集、開発、保存するかについては、世界での研究の今後の発展、リソース利用の方向性を先取りする必要があると思う。精密なデータベースの活用が期待される。つまり、情報発信のセンターとなる努力も今後重要になるだろう。そういう観点から、海外グループとの交流も重要な意味をもつと考える。また、医学研究での実験動物の意義、その変遷、方向性についてもcatch upすることが望まれる。難病や加齢性疾患の病態モデルの開発についても、他部門と協力しながら頑張ってもらいたい。

以上