

第1回理化学研究所バイオリソース研究センター 実験動物関連(A)レビュー委員会

(平成31年1月22日開催)

評価・助言

次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム (PI:天野 孝紀)

1. 各室・チームの実績と計画

(1) これまでの実績は、世界の主要なバイオリソースセンターの関連事業（研究）の水準に達しているか

- 前職で遺伝子発現制御研究について十分な実績があり、世界の主要なバイオリソースセンターの関連事業（研究）の水準に達していると考えられる。
- 本チームは始動して間もないため、バイオリソース事業としての実績評価は今後の活動による。
- 前職で発生工学、non-coding 領域による遺伝子発現制御、Shh 遺伝子を対象にしたレギュラトリーバリエントの機能解析、ゲノム解析、および複数のエンハンサー-不活化による多因子疾患の閾値モデル提唱など、次世代ヒト疾患モデル開発チームを率いるに足る十分な研究実績があり、バイオリソースセンターの事業を推進する十分な実力があると判断する。

(2) 社会ならびに国内外の研究者コミュニティに貢献する実績を挙げているか

- 既に臨床医との共同研究を開始しており、ヒト疾患モデル開発に貢献を開始している。
- ヒト疾患の包括的理解のためにノンコーディングバリエントの機能解明を提案している点は、疾患研究コミュニティに資する上で重要である。社会的ニーズの高い個別化・最適化医療の実現を目指して、既に疾患ゲノム解析研究者や臨床医との共同研究を開始しており、CRISPR/Cas9 ゲノム編集による点変異マウス作製により、ヒト疾患モデル開発を開始している。
- 新しく立ち上がったチームであり、実績については今後の努力を期待する。

(3) 現在の活動及び計画は、第3期中長期計画期間もしくは前職における実績に基づいて、また BRC の第4期中長期計画（2018年度～2024年度の7年間）に沿っているか、適切か、及び、センターの発展に貢献するか

- BRC の第4期中長期計画では、ゲノム編集技術の発展を基盤に、ヒト疾患モデルの開発を積極的に行う方針が打ち出されているので、第4期中長期計画に沿った活動計画となっている。
- ヒト疾患で観察されるノンコーディングバリエントの機能解明にも焦点を当て、ゲノム編集によるノックインアレルの作製、及びレギュラトリーエレメントの道程と機能解析を綿密に計画されており、評価できる。

- 「個別化・最適化医療の実現へ」を目標に、(1)単因子疾患・メンデル遺伝病におけるコーディングバリエーションの機能検証、(2)レギュラトリーバリエーションの機能解析、(3)多因子疾患の発症機序解明のための複合マウスモデルの開発が、それぞれ、詳細に計画されている。このことは、胎児期から老齢期までのマウスの表現型解析も含めた国際標準表現型解析プラットフォーム及びデータベースとの連携による取り組みが求められるセンターの事業にとって重要であり、今後のセンターの発展への貢献が期待される。
- ヒルシュスプルング病におけるヒト RET のエンハンサーバリエーション解析に関しては、Johns Hopkins 大学が精力的に取り組んでいるため、その競合状況を考慮した上で、本研究チームで行う優位性や意義を打ち出す必要がある。
- ヒト集団の多様性を反映する実験動物モデルの導入・開発は、病因解明には有用であるが、幅広いリソースとしての活用性も考慮し、より慎重に計画することが必要である。例えば、多因子遺伝をヒトと同様に完全に再現してしまうと表現型を持ったマウスを得るために複雑な交配が必要になってしまい、治療法開発のためには使いにくい疾患モデルマウスになってしまう。疾患モデルマウスは、原因解明だけでなく治療法開発に使われることを同等に考慮して開発すべきと思われる。

(4) 第4期当初計画に加えて、新規に計画している整備すべきリソース、実施すべき技術開発、研究開発

- 厚生労働省の指定難病のモデルマウスの作製を計画しており、社会的な必要性、予想される使用者の数などを考えると、良い計画であると考えられる。一方で、JF-1 を標準系統とする計画であり、計画の重要性は十分理解できる。どの程度の利用が見込まれるかの根拠が十分説明されていない。利用されなければ、評価が低くなる可能性が高いので、研究を実施する場合には、事前調査が必要と思われる。また、多因子疾患モデルは労力が必要となるので、実施する疾患を限定する必要がある。
- ヒト疾患の最適化医療の実現のために、ヒト集団の多様性を反映する実験動物モデルとして、極東産モロシヌス系統の JF1 の利用を計画しており、センターにおいてモロシヌス系統のリソースを保有し、生殖工学的に利用可能なノウハウがあることから適切な計画と評価できる。
- ①B6 に加えて JF1 モロシヌスの亜種系統を利用し、遺伝子発現ネットワーク解析から、Modifier 因子を同定する試みは学問的に興味深い。しかしながら2亜種がヒト集団の多様性を模倣するとは言い難く、誤解を招かない表現が求められる。
②厚労省指定難病や加齢性疾患のモデル動物を作製する計画は必要性が高く評価できる。JF1 が重要なバイオリソースであることは理解できる。しかし、使い方として正しいのか疑問が残る。
③変異 JF1 マウスを作るのではなく、表現型を示す変異 B6 マウスと JF1 を掛け合わせて得られる F1 雑種個体で表現型がどうなるのか見ることを試行してはどうか？もしくは研究者ニーズもしくは汎用性の高い疾患変異を JF1 に導入し、同じ変異を有する B6 との表現型比較データを蓄積することが JF1 の有用性を示すのに最優先ではないか？

- 次世代ヒト疾患モデル開発には、様々なレベルで俯瞰的視野に基づいたプロジェクトを設定できる。染色体工学など、他技術の活用も期待される。
- ゲノム編集技術によっても長い遺伝子のノックインマウス作製はまだ容易でないため、このハードルを下げる技術開発が必要になると思われる。

2. SWOT 分析

(1) 提示された SWOT 分析の結果は妥当か

- マンパワーが不足するという弱みの分析は、妥当である。
- 本チームの前職における実績に基づいて、また BRC の第 4 期中長期計画チームのミッションに照らしての SWOT 分析結果は妥当である。

(2) SWOT 分析に基づいた事業（研究）計画における対処方針は適切か

- マンパワーの補充を現在行なっており、良い人材を確保できることを期待する。理研内で共同研究を積極的に展開して、チーム内の負担を軽減することは、マンパワーの不足を補うと同時に、共同研究の推進にも繋がるので、是非実施して欲しい。
- リソース開発・提供と技術開発研究のバランスが求められる。
- マンパワーの補充を現在行なっており、良い人材を確保できることを期待する。
- 新規疾患モデル開発においてビッグデータを活用する数理統計力の強化は必要であり、この点でセンターは十分なサポートを提供すべきである。

3. 国際交流・国際化

(1) 国際交流に積極的に取り組んでいるか、国際的な科学技術のハブとして機能しているか

- IMPC や AMMRA に積極的に参加しており、国際交流に積極的参加している。
- チームが立ち上がったばかりであり、今後の活動に期待する。特に国際的な疾患ゲノム解析研究者との連携樹立が本チームのプレゼンスを示すために重要になると思われる。
- IMPC に参加し KO マウス作製と表現型解析の国際連携、および表現型解析方法の共有と国際標準化に努めること、疾患モデルの情報収集とモデル動物研究者間の交流に努めること、AMMRA に参加し、日本人固有のバリエーションを持つモデル動物作製に努めることが計画されており、評価できる。

4. PI 評価

(1) PI は、BRC のミッションに沿った役割を果たしているか

- PI は新たに着任したばかりであるが、BRC のミッションを良く理解し、計画を立案している。しかし、疾患モデルがどのようなニーズで使われるかを考慮した軌道修正が必要

な部分がある。

- 臨床研究のニーズを反映したモデルマウスの開発のため、臨床研究者との積極的な交流と情報収集に努めていること、患者の遺伝子型をモデルマウスに再現し、個別化・最適改良の実現につながるよう努めること、確定診断のつかない疾患を評価するマウスモデルの活用に努めることは評価できる。
- 社会のニーズに基づき、対象疾患を、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、ヒルシュシュプルング病、鰓耳腎症候群を選定している。
- PI の得意なシス解析も重要ではあるが、限られたコストの中で最大限の成果を出すためには、最初はリソース開発に軸足を置いてはどうか。
- 計画が多く、マンパワーおよびチームの立ち上げに時間が必要なことを考えると、効率を重視して、計画の優先順位を明確にする必要がある。
- 疾患ゲノム解析研究者との連携は必須であり、まず実績をあげることで連携強化を計ることが重要である。このために有力な疾患誘導点変異の導入等にまず注力し、多因子疾患などチャレンジングなものへの取り組みは長期的展望として進めていく体制を打ち出すことが必要である。

(2) PI の研究開発実績は、次の3つ観点の国際標準を満たしているか。(i)成果のアウトプットに加えてインパクト、(ii)研究支援や理研内連携横断プログラム等の各研究室に固有なミッション、(iii)新研究分野の開拓、知財権の獲得及び商業化、科学に関する社会啓発、異分野融合、社会貢献

- 提示された計画は、上記の3つの観点(i)(ii)(iii)を満たしていると同時に、計画が遂行された場合は、国際標準を満たすと考えられる。
- PI として着任後間もないので、本項目に対する評価は今後の活動、成果に基づいて実施されるべきものとする。
- ヒト疾患モデル動物の研究者が課題とする臨床専門家との連携を積極的に推進している。ゲノム医学の課題に関する情報収集と情報共有に努めている。また、新たな研究分野開拓のために、新規基準マウス系統の開発と整備に努めている。
- JF1 を用いたゲノム編集支援サービスを開始してはどうか。

(3) PI は、主宰する室、チームの管理・運営に適切に取り組んでいるか。また、若手人材育成に努めているか

- PI は着任したばかりで、マウス開発・表現型解析体制の構築のため、スタッフの選考中であり、適任の人材が獲得されることを望む。
- 疾患モデル開発においては表現型の評価体制構築は重要であり、この点で外部の臨床専門家との連携強化を考えていることは評価できる。

以上