

## 第2回 理化学研究所 バイオリソース研究センター レビュー委員会(実験動物関連 A)

(2022年12月26日開催)

評価・提言

### 次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム (TL:天野孝紀)

#### 1. 技術開発あるいは研究開発の実績

##### (1) 前回 (2018年度) のレビュー委員会からの主な指摘事項への対応は充分か

- 臨床現場との共同研究を積極的に行ったことにより、社会ニーズ・研究ニーズの高い疾患に焦点をあてた臨床研究に貢献できるモデルマウス開発ができたと考えられる。また、長鎖 DNA のノックインなどの喫緊課題の解決や多因子疾患モデルにも長期的展望で取り組んでいる。以上の点で指摘事項へ適切に対応してきたと評価できる。
- JF1 の利用について、一般的に使用されているマウス系とは異なる特性を有することを明らかにしつつある。今後、同じ遺伝子変異でも、JF1 では標準系統とは異なる表現型が得られる実例を示すことにより、JF1 の有用性をさらに示すことができると考えられる。一方で JF1 マウスの有用性や活用については、わかりやすい説明が望まれる。

##### (2) 社会や国内外の研究者コミュニティへの貢献度の観点から、これまでの技術開発あるいは研究開発の実績は世界の主要なバイオリソースセンターの水準に達しているか。

- 臨床研究者との連携を積極的に推進し、マウス表現型解析開発チームとの連携によって国際標準プラットフォームを用いた患者特異的変異の機能検証を行っている。連携推進により新規リソース開発に加えて科学的な発見にも貢献している。
- 集団多様性を反映させた疾患モデルは大きな課題である。疾患発症の多様性を再現するためにマウス垂系統に着目し、F1 雑種マウスのシス多型を用いて取り組むなど新規な解析・技術開発を行った点は国際的にも評価できる。可能ならば、JF1 などの垂系統と B6 などの標準系統から樹立した RI 系統が目的に沿った研究に利用できると思われる。
- 長鎖 DNA のノックイン技術は、ヒト疾患モデルマウス開発には必須の基盤となる技術であり、この方法が確立できたことは十分評価できる。attP ホストマウスについては、PhiC31 による導入効率の情報公開などを進めて、汎用化を促すことが期待される。
- 制御領域の解析は、今後、非常に重要となる研究テーマであるが、網羅的な作製では表現型が得られる確率が低く、マウスモデル作製前のインシリコによる絞り込みが、効率を高めるために重要であると考えられる。

##### (3) これまでの活動は、理研 BRC の第4期中長期計画 (2018年度～2024年度) に沿って適切か

- チームの立ち上げには多大な労力を費やしたと考えられるが、臨床の研究者との共同研究を推進したことで、短期間に中長期計画に沿った研究成果が得られつつあると考えられる。ゲノム編集技術の発展とそれに基づくモデルマウス開発に関しては、長鎖 DNA ノックインシステムの整備ならびに、点変異導入のための適切なゲノム編集酵素の利用を行っている。
- 腎疾患モデルなど患者の遺伝子型および病態を再現したヒト疾患モデルの開発ができています。患者特異的バリエーションの導入マウスは数年前には次世代技術であったが、現在では既に一般化している。常に最先端のモデル開発が求められる厳しい環境であるものの、当初の背景を理解した上で評価するのであれば、

計画に沿った成果が出ていると考えられる。また、JF1 系統と B6 系統の交配による F1 を用いたシス因子の機能解析の遂行に期待する。

- より多くの研究成果を生み出すために、学生のリクルートや外部資金獲得による研究員の増員を行い、チーム人員の拡充を行って欲しい。

#### **(4) 技術開発や研究開発における国際交流や国際化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**

- 国際連携として、IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium) に参加し、ノックアウトマウス作製と表現型解析の国際連携を行っており、表現型解析手法の共有と国際標準化に貢献している。また、欧州のマウスリソース基盤である INFRAFRONTIER ならびにアジア・オセアニア連携の強化として AMMRA (Asian Mouse Mutagenesis Resource Association) へ参加し、マウス疾患モデルの情報収集とモデル動物研究者間の交流を行っている。ただし、上記の国際機関におけるチームの立ち位置、役割が不明確なため、評価が困難な点はある。
- チーム発足から比較的時間も短い中、各種国際会議に積極的参加するなど経験を重ねている。国際共同研究の可能性がある場合は積極的に推進すること、ならびに得意な技術や対象疾患を究めることが国際的プレゼンスを高める近道となる。

#### **(5) 技術開発や研究開発のための人材登用・人材育成及び情報発信・広報は適切か**

- 研究員の大学准教授への昇進や神経変性症マウスの表現型解析を担う新たな研究員の参加など、人材登用・育成は順調と判断する。新たな人材確保は大きな課題であり、学生確保および大型研究資金の獲得などに頑張ってもらいたい。情報発信・広報についてはホームページの活用やオンライントークイベントへの参加など尽力している。

## **2. 技術開発あるいは研究開発の計画**

### **(1) 第 4 期中長期目標の達成に向けた残り期間（2025 年 3 月まで）の計画はセンターやバイオリソース整備事業の発展に貢献するか**

- 研究計画は充実しており、ヒト疾患の解析に応用できるものであり、成果はバイオリソース事業の発展に貢献することが期待される。次世代ヒト疾患モデルとしてのビジョンを持ち、チームの独自性を盛り込むことは必要である。
- 現時点でのチーム所属スタッフの数や獲得研究資金などの点から、研究計画の実現可能性には疑問が残る。研究計画の規模を現実的なレベルに縮小することの検討も必要かもしれない。

### **(2) 新規に取り組むべき技術開発や研究開発について委員からの提案**

- 本チームが計画しているモデルマウスは、病態の理解や治療法開発に重要な系統となりうる。早期に BRC リソースとして、研究者コミュニティに公開して、汎用性のある疾患モデルとして供給することが望まれる。ヒト疾患変異を効率的に導入する PhiC31 系を用いたモデルマウスについては、挿入実績などと合わせて広く宣伝し、研究者コミュニティに供給する体制の構築も検討するべきである。
- 臨床研究者との連携はさらにすすめ、疾患ゲノムと疾患モデルの研究連携の成功例を世界に発信してほしい。
- 実研動物中央研究所の NOG マウスへのヒトオルガノイド移植などの例にみられる次世代感が欲しい。新しいモデルマウスを時代に応じて更新するチャレンジが必要である。

- 既に多くのプロジェクトを計画しており、これらのプロジェクトを推進すると同時に、成果が見込まれるプロジェクトの重点的な実施等の絞り込みの検討が必要である。
- スピード重視の解析では魚類のモデル動物を使うなど、マウスでは表現型の発現が困難な場合には、ヒトの疾患モデルとしてより適当なモデルを探索する等の工夫があってもよい。