

### 第3回理化学研究所バイオリソースセンターレビュー委員会

(平成26年4月3日開催)

評価・助言

(疾患モデル評価研究開発チーム)

1. (1) 十分な実績を挙げたか？ 特記すべき事項はあるか？
  - ・ バイオリソースセンターの存在意義の強化に貢献したか？
  - ・ 先端的、革新的な成果が得られたか？
  - ・ 学術的成果は挙げたか？
  - ・ 社会的インパクトはあったか？
  - ・ リソース整備事業へ貢献したか？ (定性的・定量的な観点から)
- ・ 本チームの実績を大きく分けると二つある。一つは、ENU-ミュータジェネシス(ENU mutagenesis)で得られた突然変異体マウスの原因遺伝子の特定、さらに詳細な表現型解析により疾患モデルの付加価値向上に寄与した点である。二つ目は、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics: P-Direct) における支援基盤業務との連携により、ヒトがん細胞株 Xenograft model を構築し、将来のがん研究リソースの基盤の道筋を作った点である。前者については、8系統の突然変異体の内、二つについて論文を発表し、疾患モデルとして公開した。この成果については、前回のレビュー委員会から想定されていた成果と言える。一方、ヒトがん細胞 Xenograft model については、新規の研究課題であり、今後の発展が見込まれるリソース開発の端緒になる成果である。全体としては、リソース整備事業への貢献として顕著なものがあつたと評価できる。
- ・ 疾患モデルマウスの解析に関しては論文として興味深い変異遺伝子群のそれぞれについて報告が開始され、先端的・革新的な成果が得られつつある。
- ・ 成果の発表はメディアでも取り上げられており、社会的インパクトはあつた。
- ・ 次世代がんプロジェクト委託業務の開発が進行中であることが示された。そこに Bioresource の重要性を認識させる Xenograft model を組み込んでおり、存在意義の強化に貢献しているといえる。
- ・ PDX (Patient-derived Xenograft) モデルに関しては、革新的な成果はまだ実現されていないがゼノグラフトの系における遺伝子変異は主にサイレント変異であり、培養細胞系と大きく異なるという発見はがん細胞のバイオロジーに関して新たな発見の緒になる可能性がある。

- APC 変異マウスの解析に関しては、mutation の位置による Apc product のトランケーション (truncation) の長さの変化に依存して mutant mouse の phenotype が変化するという発見は、マウスを疾患の評価モデルとして考える上で、その示唆するところは大きいと思われ、学術的成果としては大きい。
- がん細胞ならびに、がん組織の Xenograft model の開発は、先端的な成果であり、社会的インパクト、リソース整備事業への貢献が非常に大きいと考えられる。
- ENU 誘発変異体の解析を進めたデータは貴重であり、BioResource Center の存在意義の強化、リソース整備事業へ貢献している。今回、発表のあった 8 件の変異体については、それぞれ質的に高い学術的に重要な研究が進んでいるが、多彩な表現型を一手に扱うのには無理があるのではないか？このようなプロジェクトの場合は、有用な変異体を早くから学術コミュニティに公開して、多くの研究者に自由に使うてもらうことの方が、効率は良いし、方針として重要ではないか？
- ENU 誘発変異体の解析は、本チームならではの詳細な解析が行われ、十分な学術的成果が得られたと考えられる。
- 次世代がんプロジェクト(P-Direct)委託業務ではじめている PDX (Patient-derived Xenograft) model は、新しい基礎医学研究の方向性を示すものとなる可能性があり高く評価する。これらの解析データが早く公開されることを望む。
- 変異マウスを解析して論文を発表しており、当センター(BRC)の存在意義の強化に貢献しているが、さらに多くの論文発表を期待したい。
- 世界でもトップクラスの学術成果が上がっている。BRC の存在意義に対する貢献度は学術面で高い。リソース整備事業に対してもアカデミアでは行い難い研究が進行しており、貢献は高い。

## 1. (2) その他の事項

- センター内、理研内連携
- 国内連携、国際連携
- 広報活動
- センター内では、マウスクリニックとの協力連携が大きかった。また、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-Direct)における支援基盤業務との連携では、がん研 (the Cancer Institute of JFCR) との協力関係が有効に働いた。ENU 誘発突然変異体 (ENU-induced

mutant mouse) の解析では、京大ウイルス研との連携があった。

- ・ 国際連携については、みるべきものはなかった。
- ・ IMPC 事業に関するセンター内の連携、癌研究に関するがん研(the Cancer Institute of JFCR)(次世代がんプログラム (P-Direct))との連携が良く取られている。
- ・ がん研(the Cancer Institute of JFCR)との連携で Xenograft model の解析を実施しており、多くの連携が行われている。論文も共同研究として発表している。
- ・ 成果を論文発表する際において、理研内連携・国内連携が図られている。
- ・ 広報活動については、共同研究によるメディア報道があるが他は、目立った活動は見られなかった。
- ・ 広報活動については、積極性は感じとれないが、学術的価値の高さが発信力を補完している。

### 1. (3) 前回指摘事項への対応状況

- ・ ENU 誘発突然変異マウス (ENU-induced mutant mouse) についての論文発表が遅れているという指摘に対しては、前回レビュー委員会の時から二つの変異についての論文を発表し、リソースとして公開した。さらに数編の論文の発表予定の目処が立っており、逐次公開の予定である。概ね対応はできていると言って良い。
- ・ 理研内、国内外の連携については、限定的であり、特に国際連携については、今後の課題である。また、マウスクリニックへの協力と負担を調整すべきという点については、前回から有効な手段が講じられていないように感じる。これは、センター全体として対応すべき問題である。
- ・ それぞれの項目について対応が示された。それは今回の成果に結びついている。一部継続した対応が必要のようである。

### 2. (1) 「特定国立研究開発法人」に値する計画か？

- ・ 研究開発、技術開発の戦略と計画(向こう 5~7 年間の行程表を含む)により、飛躍することが期待できるか？
- ・ 当センターで実施すべき課題か？
- ・ リソース整備事業を実施する上で有用かつ不可欠な課題か？
- ・ 先端的、革新的な成果が期待できるか？

- ・ イノベーションに繋がる成果が期待できるか
  - ・ 大きな社会的インパクトが期待できるか？
  - ・ 新規性はあるか？優先度は高いか？具体的か？
- ・ ENU 誘発突然変異マウス (ENU-induced mutant mouse)の解析については、ほぼ山を越えたと考えられる。今後は、がんトランスレーショナル研究における新規リソースとして有望な PDX (Patient-derived Xenograft) モデルについて、注力すべきであろう。その際には、特定個人由来のリソースを扱う倫理問題にも十分に留意する必要がある。全般的には、大きな社会的インパクトも期待でき、リソース整備事業への貢献として有望な計画となっている。
  - ・ 当チームが主張するように、患者由来のがん組織の移植モデルは、個体レベルでの薬効評価に最適と思われ、我が国の癌研究推進のためにも、当センターで推進されるべき課題であり、新しい抗がん剤の開発等のイノベーションに繋がる成果が期待できる。すでに一定の結果が得られており、具体的な成果が期待できる。
  - ・ このプロジェクトは bioresource と、ガン撲滅という社会からのニーズを結ぶ役割を担うものである。
  - ・ RIKEN BioResource Center (BRC)における変異マウスリソースの拡充は最優先課題であることは間違いないが、その利用については、早い段階で公開し、研究者の自由競争に任せるべきであろう。その中立性と公平性を担保することは、理研の bioresource 作成事業の根本問題と考える。
  - ・ 基盤整備の段階が過ぎ、いかに広く有用に bioresource を利用してもらうかを考える時期に来ているので、方向性を十分検討して欲しい。
  - ・ 学術的価値は大変高く、特定法人の事業とするべきものと考え。ただし、がん研での成果か BRC での成果かの切り分けの説明責任が要求されるのではないか。

## 2. (2) 前回の評価は、本計画に反映されているか？

これまでの事業を再点検し、継続すべきこと、終了すべきことを整理したか？

- ・ ENU 誘発突然変異マウス (ENU-induced mutant mouse) の解析については、論文発表やリソースの公開を急ぐようにとの前回評価に対して対応しており、今後は終了へと向かう計画である。また、今後の計画の重点は、PDX モデルのリソース化ということで、計画全体として事業の整理が進められている。

- PDCA cycle は回っていると判断する。ENU 誘発変異体の公開も 50%が達成されている。それは区切りを付けることを判断してのことである。
- チームリーダーは様々な要職を兼任しており、チームリーダーとして活動をつづけるのは時間的に難しいのでは無いかと考える。チーム内の次世代の台頭を期待したい。
- 論文発表を進めてください。
- 先端的解析技術開発を終了させており、前回の評価で指摘された、課題の整理・終了はある程度行われている。
- 前回の評価は反映されている。

以上