

## 第4回理化学研究所バイオリソースセンター レビュー委員会評価シート

(平成28年4月8日開催)

### 評価・助言

室・チーム名：疾患モデル評価研究開発チーム PI名 野田哲生

◎必須答申事項 ○重要答申事項 ●任意答申事項(発表があった場合のみ)

◎ 1. 十分な実績を上げているか

- ・世界での位置付け、社会への貢献。
- ・以下の観点から概ね期待通りと評価できる。

- ① ENU 誘発変異体の解析で、がん抑制遺伝子 Rb の点変異により発がんの臓器特異性の分子メカニズムの一端が明らかになり、非常に興味深い成果である。ヒトのがん抑制遺伝子の欠損をマウスに導入しても、ヒトと同様のがんが発生しないケースが多くあるが、本研究のようなアプローチがマウスのがんモデルの限界を破る可能性があると感じた。また、創薬における POC 支援基盤の中で、標的がん腫の細胞をもつ Xenograft モデルを BRC で行うことの意義が明確に示された。さらに、Patient-derived xenograft (PDX) のがんモデルマウスとしての有効性について、新規に同定した融合がん遺伝子を持つすい臓がんの PDX ラインに分子標的阻害剤を投与した際にみられる腫瘍細胞の残存が動物モデルで再現できたことは非常に興味深く思われる。PDX ラインの維持について多大な労力が必要とされると思われるが、ヒトの腫瘍形成および抗がん剤投与時のがん組織の応答を再現する優れたモデルとして大きな成果を出すリソースであると思われる。
- ② 本チームは、(1) ENU 誘発突然変異モデルマウスの解析、(2) 次世代がんプロジェクト委託業務、(3) 先進的解析技術開発の三つの課題について事業を進めた。(1) については、積み残してあった8つの変異の表現型解析と原因遺伝子同定が完了し、論文を発表したか準備中であり、大方の業務を終了した。(2) については、ヒトがん細胞のゼノグラフト評価系を癌研との連携で構築し、その有用性を確立した。(3) については、NMR 法によるメタボローム解析系の構築で一定の成果があった。以上から、当初期待されていた実績を挙げたと言って良い。
- ③ 大規模突然変異体作製プロジェクトで得られたモデルマウスの解析によるリソースの高品質化や PDX を主とした委託業務等、先導的な取り組みを遂行していることがよく理解できる。複数のシーズ開発は高く評価できる。ヒトがん細胞の Xenograft 評価系における整理も納得できるものである。

・今後も十分な実績を上げるために、委員会は以下の通り助言を行う。

- ① 成果説明が **BRC** 連携業務とそれ以外の部分が渾然一体として行われたので、質問や評価を下しにくい形態であった。個別課題にフォーカスを絞った形での説明であればもうすこし分かりやすかったと思われる。
- ② ヒトがん細胞ゼノグラフト (**Patient-derived xenograft: PDX**) を用いた評価系は、今後のがんのトランスレーショナルリサーチの研究基盤として重要な位置を占めるものと期待される。一方、この事業は、がん研で樹立した **PDX** や細胞株を、**BRC** を通して研究コミュニティに供与する体制がとれるのであれば、バイオリソースの事業として価値が高い。
- ③ 業務の内容から、全てを詳らかに公開することが容易でない内容も含まれると推察する。それらを考慮しながらも、社会の要請に込えていることをより広く理解されるよう、広報努力が必要ではないかと思うが、それらが十分に行われているか否か、説明を聞く限り把握することが困難であった。勿論専門領域での高い貢献は、研究者には容易に理解される場所ではある。

・ただし、一部期待以下であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘し、助言を行う。

- ① 多くの研究成果を上げているが、実験の手法上、様々な疾患モデルについての解析が行われており、全体としては必ずしも効率の良い解析となってしまう。前回でも指摘があったように、大変有用なリソースなので、リソースを公開して共同研究を推進することが望まれる。

## ◎ 2. 前回指摘事項への対応状況はどうか

・以下の観点から概ね十分に対応出来ていると評価できる。

- ① 指摘事項への対応は、研究成果の公表等については着実に進んでいると思われる、全体的にも当該事項が十分考慮されていると判断する。ただ、後継者の育成が課題である可能性がある。
- ② 論文化が進んだ点、**POC** の取得など評価できる。

・また、更なる改善のため以下の通り、委員会は助言を行う。

- ① ゼノグラフト系などのモデルは **BRC** とのおおきな連携効果が期待できる部分であると思われ、前回の評価委員会でも指摘されている。成果はあがっているが **POC** 評価における利用範囲の明確化など総括的なまとめがなされるとよりわかりやすいのではないかと。

・ただし、一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘し、助

言を行う。

- ① 変異マウス解析の論文は質が高いものであり、それらの公開を着実に進めていることを評価する。しかし、これが理研 **BRC** の研究テーマである必然性は十分かどうか。別の枠内で進めるなど、今後のあり方には検討をして欲しい。今回も、発表された内容は、重要なコンセプトを含み、学術的にも高いものであると評価できるが、がん研究所での成果との区別が不明瞭と感じた。
- ② 発表では、前回指摘事項が提示されたが、その対応策についての説明は不十分と感じた。チームリーダー交代の必要性とその時期については、それが出来ていないという説明があった。また、マウスクリニックへの協力活動の負担についても未解決である。
- ③ オリジナルな論文が少ないという指摘に対応して、論文発表を行った。しかし、プロジェクトに見合うだけの成果としては不十分と思われる。

○ 3. 長所・短所に関する自己分析ができているか

・以下の観点から概ね十分に分析出来ていると評価できる。

- ① プロジェクトの収束に向けて、具体的な提案が行われたと考える。
- ② この視点からの説明は明確ではなかったが、長所については全般的に推察が容易である。

・また、更なる改善のため以下の通り、委員会は助言を行う。

- ① 幅広い研究全体の中に占める **BRC** との接点部分の説明がなされ、全体的なポテンシャルは高いことは理解できるが、**BRC** との連携部分そのものは研究全体の中心部分に据えられていないような印象を受けた。

◎ 4. 中長期的な計画として妥当であるか

・5~10年にかけての計画において、方向性、進歩するための具体的方策が示されているか。

・以下の観点から概ね妥当と評価できる。

- ① 変異マウスや **Xenograft** を用いたがんモデルマウスの作製、発がんメカニズムの解明、創薬と進展する計画はこれまでの実績に基づいており、具体的かつ大きな成果が期待できる。日本のがん研究をけん引してきた当チームの存在は、**BRC** におけるリソースの付加価値を高める大きな原動力の一つとなっており、2018年度の抜本的見直し後もサポートされるべきであると考えられる。

・また、更なる改善のため以下の通り、委員会は助言を行う。

- ① チームリーダーの将来計画の中で、**BRC** としての関与がどの程度であるの

か、もう少し明確な説明が必要と感じる。

・ただし、一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘し、助言を行う。

- ① 「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」の支援基盤業務で進めてきた PDX を用いた評価系は有用と思われるが、成果の出口としてバイオリソース事業にどう結びつけるのかが明らかでなかった。
- ② BRC で行なう必要性について説明を継続的にお願いしたい。

● 5. 今後の重点化を図る分野は適切であるか

- ・センターの抜本的な見直しに向けた、新規の分野・テーマであるか。
- ・適切な部分もあるが以下の通り不十分である部分を指摘する。

- ① 成果の出口としてバイオリソース事業にどう結びつけるのか。BRC が行なうべきかどうかの説明が引き続き必要だと思う。

● 6. 今後のリソース整備、技術開発等の方針は適切であるか

- ・新たに整備するリソース、開発する技術、実施する研究開発は適切か。
- ・適切と評価できる。

・ただし、一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘し、助言を行う。

- ① BRC が行なうべきかどうかの説明が引き続き必要である。

● 7. イノベーションハブ

(1) 産学官連携

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか。
- ・十分と評価できる。

(2) BRC 連携

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか。
- ・十分と評価できる。

(3) 安定的な運用、利用者の発掘

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか
- ・以下の観点から概ね十分と評価できるが一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘する。

- ① 関連リソースの利用者拡大に向けた計画が示されていない。

● 8. 世界的人材の育成

8. 1 BRC 内

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか。
- ・十分な部分もあるが以下の通り不十分である部分を指摘する。

① 人材の育成については実績が十分でないように思われる。

8. 2 外部

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか。
- ・以下の観点から十分に示されていると評価できる。

① がん研究会との連携が図られている。

● 9. 理研センター間連携

- ・実績と実績に基づいた計画が示されているか。
- ・十分に示されていると評価できる。

以上