

### 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

#### (新規変異マウス研究開発チーム)

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)
- ・ ENUで誘発した変異体マウスのライブラリーについて、次世代シーケンシング導入でDNA変異検出効率を飛躍的に向上することに成功した点は評価できる。この系で変異遺伝子を同定したマウス系統を外部機関に提供し共同研究を実施したことで、幾つかのインパクトある論文を発表した。以上から、リソース整備事業に貢献があった。
- ・ 次世代シーケンシングにより ENU 変異マウスで 2013 変異を同定でき、BRC の ENU 変異マウス資源にリソース価値を付与できた。新規変異の高速検出に成功した。提供した変異マウスの成果として、Nature 誌を含む複数の論文に発表できた。一方で、共同研究をサポートするという実績としては共著論文数が少ないと思われる。
- ・ 次世代シーケンサーに対する技術開発は評価できる。世界的レベルにおける本研究の位置づけの説明があれば、さらに評価が高まると思われる。Exome 解析のデータは希少性があり、世界に誇れるものである。BRC の存在意義には貢献している。リソース事業への貢献度も高い。今回のデータの創出はまさに BRC でなければできない成果と考える。
- ・ ENU 変異マウスの Whole Exome 解析により 24 ラインの変異決定を行った。最終的に、全 ENU 変異マウスにおいての情報をそろえることは BRC の重要な使命であり、それを着実に積み上げていると評価する。

- ENU マウスとシーケンス情報がセットとなったリソースは、世界的に見ても貴重であり、BRC の存在意義強化に貢献できる。画期的な成果が得られ始めており、今後さらに大きな成果が期待される。本リソースを用いて、より積極的な共同研究を期待したい。
- 相互作用する遺伝子セットがあることを ENU 変異の詳細解析によりを明らかにするために 24 個体の全エクソーム解析が行われた。困難を恐れずに複雑系(複数遺伝子の相互作用)のバイオロジーに正面から取り組む姿勢は評価できる。地道であるが BRC の取り組むべき基本遺伝子情報の収集・公開にあてはまる研究であると思われる。変異のカタログ化と公開は着実に進展している。
- Nature を含め、共同研究や研究室独自の論文発表として成果がでた。BRC によるモデルマウスのリソース化と他の研究者の利用による詳細な解析のモデル事業であり、その形が見えてきていることは喜ばしい。今後、いっそう論文が増えることを期待する。
- 先端的、革新的な成果が得られつつある。学術的成果として、端緒となるものも含め、今後の展開が期待される状態と理解した。これからの広報で満足な社会的インパクトが得られるのではないかと。BRC 存在意義強化に大きく貢献したと言える。リソース整備事業へ向け、その潜在力を涵養したところであろうか
- 力づくの研究のようにも見えるが、このプロジェクトにはそれが重要でリソース整備事業へ十分貢献していると評価する。

## 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
- 遺伝研藤山研究室や Pac Bio 社との共同研究等、次世代シーケンサーによる DNA 変異検出系の開発で連携が行われている。Mouse Germline Mutagenesis に関する国際会議に参加した。
- 国際会議の開催等、国際連携について積極的に行われている。国内外との共同研究が

行われているが、成果に結びついたものが少ないように思われる。

- ・ ユーザーとの秘密保持のため、情報公開されていないものがあると予想される。このような場合、どのような評価をしたらよいか、理研側としても考える必要があるだろう。
- ・ 共同研究が多く開始されており、センター外の研究者との連携が図られている。Nature に発表された論文は、社会に向けて十分なアピールとなっている。
- ・ 国内連携は機能している。国際連携は判断ができない。広報について、説明が足りていないと考える。
- ・ センター内理研内連携は問題ない。その成果も出つつある。国内外連携はこれから急速に拡大するであろう。広報面で、最近の世界はこの活動の有効性を担保していると感じる。

### 1. (3) 前回指摘事項への対応状況

- ・ 国内外との共同研究で、ENU 誘発変異体リソース利用の成功事例を示すことが重要という指摘に対しては、幾つかの成功例を提示することができた。チーム内からの論文発表は、現在投稿中のものを含め 3 報が 2014 年中に発表の予定である。一定の評価はできるが、まだ充分とは言えない状況である。特に、チーム内からの成果発表については課題が残っている。変異検出スループット向上、外部資金獲得などでは指摘事項に良く対応した。
- ・ 共同研究が多く開始され、センター外の研究者との連携が図られている。Nature に発表された論文は、社会に向けて十分なアピールとなっている。解析コストの削減の工夫がなされており、前回指摘されていたコスト問題については、解決の努力がなされている。研究費も継続して獲得しており、研究継続についての努力がなされている。
- ・ 前回指摘事項に対して対応は適切に行われている。

### 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？
- 変異体カタログで、アミノ酸置換の機能予測をサポートする新しいアノテーション情報を付加することは、ユーザーにとってメリットが高く、意義のある計画である。ゲノム上での ENU 誘発変異頻度(～5000 mutations/strain)が、KO マウス(1 mutation/strain)と系統間多型 (million SNPs/strains) の中間であり、ユニークであり有用という説明は必ずしも説得力がない。遺伝子間相互作用解析における本リソースの有用性や feasibility も現段階では必ずしも自明とは言えない。ENU 変異体の未知の利用法を発掘する努力を継続して続けるべきであろう。例えば、ENU 変異の特徴は、1アミノ酸置換なので、いくつかの重要な遺伝子カスケードに着目してタンパク質機能ドメインを標的とした hypomorph 変異などのアレルシリーズの品揃えを増強するというのも一案と考えられる。KO マウスが致死となる遺伝子群を対象とするなどの工夫もある。
- ・ 世界的に見てもユニークなリソースであり、RIKEN BioResource Center (BRC)独自の強みにすることができる。是非 RIKEN BRC で推進していただきたい研究課題である。より積極的に情報公開を実施して欲しい。
  - ・ CRISPR/Cas9 システムにより標的遺伝子破壊の効率が飛躍的に上昇した現在、ENU mutagenesis によるランダムな変異を有するマウスのリソースがどの程度の価値を示すのかについては再考が必要だと思われる。
  - ・ 遺伝子間相互作用・環境との相互作用の体系的モデル化リソースの開発という概念は重要。2, 3 の遺伝子間の相互作用だけを明らかにするだけでも、非常に有効な知見となる。全 EXOME 解析を利用した計画は、腕力が必要だが理研としては着実に進めていくべきプロジェクトであろう。モデルマウス研究の集大成として ENU 変異マウスと KO マウスの体

系的解析は重要であり、理研がそれを進めることは理にかなっている。特定法人としてプロジェクトにするためには、規模と時間的達成プランの内容が重要となる。

- ENU 変異と遺伝子セットという複雑系のバイオロジーを形あるものにするには5年等の時間内では難しいかも知れない。やはり個々の疾病や特定の遺伝子に絞った解析が中心にならざるを得ないと思われる。遺伝子セットなどを考える場合は、ENU 変異を入り口にするにしても、最近報告された CRISPR システムなどを使用したポイントミューテーションなどとの併用が必要なのではないか？しかし 1000 ドルシーケンスの具現化などを視野に入れた、このプロジェクト自体は健全であり先端的な成果が期待される。
- 次世代シーケンサーによる大規模データのハンドリングに wet 系 研究者の関与が必須である好例と思う。センターでの継続した貢献が期待できる。非常に有用と判断する。いわゆる品質管理としても重要であろう。新規方法論の開発と上記品質管理の点から Bioresource 整備事業に併存させることが効果的であろう。新規方法論だけでなく、その表現型との関連から予想外の成果が得られる可能性がある。大きな社会的インパクトが期待できる可能性が大きい。先述のように、優先度の高さに疑いはない。
- 特定法人に値する事業である。ただしその説明力が弱いと思われる。専門家でない人間が「ものすごく有用な事業である」と分かる工夫が必要。また事業の継続性はどのように担保されているのかという説明も組織論的には必要であろう。

## 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？

- 前回の評価で指摘された BRC 強化への貢献、先端的・革新的・学術的成果が得られている。リソースとしても大変ユニークであり、シーケンス情報を強化して、継続すべき事業である。また次世代の育成も是非お願いしたい。
- 前回の評価に対しての対応は、ある程度反映されている。一方で、前述したように CRISPR/Cas システムが開発されたことを踏まえて今後の計画を考える必要がある。
- 前回の評価を反映した計画になっている。

