

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：新規変異マウス研究開発チーム PI名：権藤洋一

◎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。
 - ・以下の観点から期待通りと評価できる。
- ① ENU 変異マウスライブラリーと変異のカタログ化が行われ、BRC のリソースとして整備されたことが評価できる。
- ② マウス標準ゲノム参照配列の再決定は意義が大きい。
- ③ ヒト・マウスゲノム配列の読み直しの意義は大きい。「完全にゲノム配列が同一の純系というものは存在しない」ことをデータで出した功績は大きい。今後の遺伝学の認識、方向性に大きく影響を与える学術的な成果であると高く評価する。理研 BRC でなければ出来ない仕事の良い一例であろう。
- ④ マウスゲノムシーケンスを精力的にこなしている。
- ⑤ マウス ENU 誘発変異ライブラリーを対象に、全エキソーム配列解析による変異検出系の構築、基準系統である C57BL/6 系統ゲノムを対象にした次世代シーケンサーによる自然突然変異率の推定、CRISPR/Cas9 ゲノム編集マウスにみられる翻訳再開による擬似変異体の発見など、学術的に意義のある研究が進められ、期待されていた成果があった。また、基準系統である C57BL/6 の PacBio による 1 分子シーケンシングでリピート配列を含むプラチナゲノム配列を決定しようという取り組みは、今後のマウスゲノム解析や遺伝学解析に有用な基盤を与えるものである。
- ⑥ 全エキソーム配列解析による変異検出系の構築や 1 塩基置換アレルシリーズの開発とカタログ化は、BRC が提供するリソースの質的向上に向けて貢献したと評価できる。その他の学術的な成果については、バイオリソースセンター業務への直接的な貢献はやや希薄である。
- ⑦ マウスを利用する利点を意識し、重要な情報基盤を整備していると理解できる。
- ⑧ 遺伝子間相互作用を解析するための Phenotype-driven の系統を確立するという方向は重要である。
- ⑨ フットワークもよく、ユニークまた competitive でありたいとの意識が高いと感じる。

- ・今後も十分な実績上げるために、委員会は以下の通り助言を行う。
- ① ステークホルダーである国民にどのように今回の研究が貢献するのかアカウンタビリティの点から説明すると良いと思う。

◎ 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 ENU 変異マウスライブラリーの質向上への貢献が大きい。
- ② 論文化の対応が図られている。

- ・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 ユーザーが結果の公開を望まない事例については、仕方がないとも言えるが研究支援をさらに独創的なものして、理研でなければ出来ないというところまで昇華できれば支援サイドの発言権も大きくなるのではないか。

- ・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 前回の指摘事項の内、「CRISPR/Cas9 ゲノム編集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 によるランダム変異を有するライブラリーがどのような価値を持つかについて再考が必要」という指摘については、両者は補完的であり、例えば、遺伝子間相互作用解析に有用としているが、十分な説明になっていない。

○ 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 人材育成について優れていると思われる。
- ② 本チームは成果として1つの到達点に達しており、今後理研 BRC の中で、新たにどのような貢献を行うかの検討が必要ではないか。
- ③ 多因子性疾患の克服に向けた研究の発展を期待する。

- ・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 情報の開示に関して Home page への掲載はなされたが公開の意義の把握と「公開の意気込み」をもう少し前面に押し出す姿勢が望ましい。
- ② 遺伝子間相互作用モデルマウスの開発については、具体例を持った広報が大きく期待される。その萌芽的な端緒は少し紹介されたが。

- ・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 短所として、遺伝子間相互作用モデルマウスの開発で実績があがっていないという自己分析があった。ENU 変異ライブラリーのゲノム上の変異密度を考慮すると、特定の遺伝子パスウェイやネットワーク上にあつて相互作用する遺伝子に同時に変異を持つ確率はそれほど高くないと考えられる。したがって、現在のライブラリーを用いて多因子疾患モデルを開発するのは、理論上から可能性が低いのではないかと推論される。以上の点の **feasibility** がはっきりしないと、モデル化は難しいと思われる。

● 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 ゲノム機能の解析は、ヒト、マウス共に想像以上に難しいことがわかってきたが、その中で、基本的な世代ごとの変異率や系統間の違いは、遺伝学の基本的な情報であるにもかかわらず、これまで見過ごされてきた。これに関わる情報を、リシーケンスにより明らかにすることは、理研 **BRC** でなければ出来ない重要な仕事であり、遺伝学の新しい方向性を生み出す力があると考える。

・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 実験動物における遺伝子ゆらぎを「見える化」した先に何をアウトプットするのかが説明からはわかりにくかった。
- ② 事前資料には、理研内の各センター間の連携によるボトムアップ型の研究体制の確立が上げられているが、本チームの活動についての中長期的な計画は示されていない。
- ③ 遺伝子間相互作用については、どの様に **feasibility** を見ていくのか再考がいるのではないかと。

● 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。

・以下の観点から概ね適切と評価できるが、一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘し、助言を行う。

- ① ゲノムシーケンスの最先端に位置していることは大いに評価できる。モデルファイアーなどフェノタイプの影響を与える複雑な因子をシーケンス

情報からどのように解析してゆくのかは極めて難しい課題であり、なんらかのブレークスルーが必要ではないか？ ENU 変異の利用がどのようにそのブレークスルーに繋がるのかなど、現時点ではすぐに実現できないような展望であったとしても何らかのイメージを示して取り組むことが必要ではないか。

- ② 今後の重点化すべき分野として、遺伝子間相互作用モデリングに基づく多因子疾患の解明と臨床応用にむけた基盤研究開発を上げているが、3. の不十分であると指摘した理由により、遺伝子間相互作用について ENU 変異ライブラリーを材料にして解明することは、方法論として無理があるように思われる。
- ③ BRC のミッションにどの様に合致するのかという説明があると分かりやすい。

● 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。
- ・以下の観点から概ね適切と評価できる。

- ① 方向性としての意義は理解できる。
- ② 系とは何かに対して答えを出す重要なプロジェクトである。

・ただし、一部不十分であると思われる部分に関しては、以下の通り指摘する。

- ① 5. ②のコメントで指摘した点と同じ理由で問題がある箇所がある。

● 7. イノベーションハブ

7. 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。
- ・以下の概ね十分と評価できるが、一部不十分と思われる部分に関しては、以下の通り指摘する。

- ① より具体的な計画が必要である。

7. 2 BRC 連携

- ・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と評価できる。

- ① 実験動物開発室、遺伝工学基盤技術室、マウス表現型解析開発チームなど理研 BRC 内の連携があつて、初めて可能になるプロジェクトを進めていると評価する。
- ② 連携はなされている。しかし、単なるシーケンス支援ではなく独自の視点

にもとづく、相乗効果あるいは補完効果に関する成果の説明があればもっと良かった。

7. 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。

① マウスゲノム参照配列の見直しは特に重要な計画だと考えられる。

・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 ENU 変異マウスの凍結精子の利用実績と今後の見通しについては説明が不足していたように思える。公開されたデータベースについては今一段の宣伝活動があるほうが良いのではないか？
- ② ノックアウト変異で致死となる遺伝子の点突然変異の利用者発掘は利用者の発掘につながる可能性がある。一方、修飾遺伝子の探索や多因子疾患モデルの開発については計画が明確でなく、まだ目標達成の蓋然性がみえていない。

● 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。
- ・十分に示されていると評価できる。

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 データの公開は評価できる。

● 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