



# RIKEN BioResource Center Annual Report 2016~2017



理化学研究所  
バイオリソースセンター





# 理研 科学力展開プラン

[RIKEN Initiative for Scientific Excellence]

①

## 研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する

### Pioneer a research management model for maximizing research and development results

理研全体の最適化に向けて本部機能を強化。また、定年制と任期制の研究人事制度を一本化し、新たなテニュア制度を構築する等、研究開発成果最大化のための研究運営システムを開拓し、国立研究開発法人のモデルに。

We will strengthen RIKEN's headquarter functions to achieve optimal performance throughout the organization, integrate our currently divided personnel systems for permanent and fixed-term employees, introduce a new tenure-track system, and work to pioneer a new research management system that will serve as a model for all National Research and Development Institutes.

②

## 至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する

### Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence

社会ニーズに対応し、社会を牽引する研究開発を実施。そのため、基礎研究を深化させ、分野を越えた取組みを強力に推進。最先端で魅力ある研究グループ、大型研究基盤施設等を核として世界の優秀な研究者を糾合。これらによる至高の科学力で研究成果を創出。

We will respond to the needs of society with forward-looking research and development by deepening our basic research efforts and actively promoting interdisciplinary undertakings. With our pioneering research groups and state-of-the-art research infrastructure, we will attract outstanding researchers from around the world capable of generating results of the highest scientific excellence.

③

## イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する

### Become a hub for science and technology innovation

全国の大学と一体となって科学力の充実を図り、これを、国内外の研究機関や大学・産業界と形成する「科学技術ハブ」機能を通して展開し、イノベーションを生み出す。

We will strive for scientific excellence in close collaboration with Japan's universities, and serve as a science and technology hub for research institutions and industries around the world to achieve advances in innovation.

④

## 国際頭脳循環の一極を担う

### Serve as a focal point for global brain circulation

グローバル化された国際標準の研究環境を構築し、優秀な外国人研究者にとって魅力ある研究所とし、我が国を世界的な頭脳循環の一極にしていく。

We will build a world-class research environment meeting the highest global standards to attract outstanding researchers from other countries and regions, thereby making Japan a focal point of global brain circulation.

⑤

## 世界的研究リーダーを育成する

### Foster the development of world-class leaders in scientific research

短期的成果主義から脱却を目指し、優秀な若手研究者を長期的・安定的に雇用するシステム、キャリアパスを構築。国際的人事交流により、世界的研究リーダーを育成。

We will depart from strategies directed at achieving short-term results, and will design and implement a long-term, stable employment system offering attractive career paths for young researchers of superior ability. By tapping into the global exchange of personnel, we will foster the development of world-class leaders in scientific research.



理化学研究所 理事長  
President of RIKEN  
松本 紘 (工博)  
Hiroschi Matsumoto, Ph.D.



# バイオリソースセンター

今やバイオリソースは生命科学の発展には欠くことのできない「知の礎」です。

これまでの科学技術の「知の結晶」であり、そして、これからの新たな発見へと導く「知の源」。過去と未来をつなぎ、無限の可能性を秘めた研究用生物材料、それがバイオリソースです。

同時に生物という特性が故に、一度失えば二度と手に入れることはできない、まさに「財産」なのです。

この貴重なバイオリソースを研究コミュニティより「収集」すること、特性を維持し、同時にクオリティを高め「保存」すること、そして再び国内外の研究コミュニティに「提供」すること。この一連のサイクルでライフサイエンスの発展に繋げることが、私たちのミッションです。

「健康」「環境」「食物」……。

まさに今、世界は「持続可能な地球」であり続けるために解決すべきさまざまな課題に直面しています。

こうした課題を解決するために、研究コミュニティからの信頼を集め、時代を経てもクオリティの高いバイオリソースを継続的に提供すること。そして、研究の新たなトレンドを創り出すバイオリソースを整備すること。それが私たちに与えられた使命なのです。

「実験動物」「実験植物」「ヒト・動物細胞」「遺伝子」「微生物」。

そしてこうしたバイオリソースに関する情報・技術を携えて、バイオリソースセンターは世界の科学の発展のために挑戦しつづけます。

## [BIORESOURCE CENTER]

Bioresources are today a foundation of knowledge, indispensable to the development of life sciences. They are a product of knowledge yielded from science and technologies cultivated to date, and a source of knowledge that will lead us to new discoveries. Bioresources are experimental biological materials that connect the past and future and offer infinite possibilities.

The very fact that they are living matter never to be regained once they are lost makes bioresources a truly precious asset.

We collect these precious bioresources from research communities, preserve their characteristics and store them in a state of high quality, and offer them back to domestic and foreign research communities. Our ultimate goal, pursued through the above process, is to promote life sciences by facilitating the use of bioresources.

Today, the world is confronted by a host of issues that must be addressed to maintain global sustainability—issues related to health, the environment, and food, just to name a few.

As our contribution to resolving these issues, we hope to acquire the trust of research communities and continually offer quality bioresources that remain unaltered through time. Eventually, we hope to provide bioresources that will initiate new trends in research. This is the mission we have adopted.

Empowered with bioresource information and technologies on experimental animals and plants, human and animal cells, genes, and microbes, the BioResource Center will continue to embrace diverse challenges for the global advancement of science.



[ORGANIZATION]



## 事業・評価・成果

センター長挨拶 4  
Greetings

## 適切な運営に向けた取り組み

広報活動	96
Publicity Activities	
人材育成への取り組み	100
Efforts to Foster Personnel	
安全管理の取り組み	106
Initiatives in the Area of Safety Management	
予算と人員	108
Budget & Personnel Organization	

# Contents



# センター長挨拶

## Greetings

バイオリソースセンター センター長  
Director of BioResource Center

小幡 裕一 (理博)  
Yuichi OBATA, Ph.D.



理化学研究所は、1917年（大正6年）に財団法人として設立され、2017年に100周年を迎えました。1913年、明治時代の我が国を代表する科学者である高峰譲吉氏が「世界は理化学工業の時代になる。わが国も理化学工業によって国を興そうとするなら、基礎となる『純正理化学』の研究を所を設立する必要がある」と提言しました。その実現にあたっては、明治の偉大な実業家の渋沢栄一氏が牽引的な役割を果たし、皇室からの御下賜金、政府からの補助金、民間からの寄付金を基に発足しました。現在、理化学研究所は特定国立研究開発法人として、情報・数理科学、物理、化学、生命科学、医科学の我が国最大・最高の研究機関として、基礎から応用までの最先端研究を実施するとともに、バイオリソース、放射光、スーパーコンピュータ等の世界最高水準の研究基盤を整備し、国内外の研究者へ利用機会を提供しています。

バイオリソースセンター(BRC)は、2001年に設立され、「信頼性」、「継続性」、「先導性」をモットーに、バイオリソースを収集・品質管理・保存・提供する事業を展開してきました。バイオリソースは、生物遺伝資源とも呼ばれ、基礎生物学、医学、薬学、農学等の生命科学研究には必要不可欠な研究材料です。また、健康増進、食料増産、エネルギー生産等の国民生活に直結した研究開発にも必要です。バイオリソースには様々な種類があります。当センターでは、我が国の研究開発にとって重要なバイオリソースである実験動物のマウス、実験植物のシロイヌナズナ・ミナトカモジガサ、ヒト及び動物細胞、微生物およびこれら由来の遺伝子に焦点を当てて、事業を展開しています。事業方針として、我が国で開発されたバイオリソースを中心とすることとし、世界でもオンリーワンのセンターを目指してきました。その結果、山中伸弥教授のiPS細胞、大村智教授のエバーメクチン産生菌、大隅良典教授のオートファジー関連細胞、マウス等、我が国が誇るべき研究成果に基づいたバイオリソースが整備、提供されています。15年を超える活動の結果、当センターはバイオリソースに関する国際的拠点として認知されています。これまで、18万件を超えるバイオリソースを国内延べ6,800機関、海外68ヶ国4,700機関に提供してきました。

BRCの設立から遅れること1年、文部科学省は2002年にナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)を開始しました。BRCはその中核的拠点として選考され、他の24種類のバイオリソースの担当機関と連携して、プロジェクトを推進してきました。NBRPは2015年からは日本医療研究開発機構により運営されていますが、2016年度に第3期を終

了し、2017年度から第4期が開始されます。BRCの5種類のリソース(マウス、シロイヌナズナ、ヒト及び動物由来の細胞材料、一般微生物、遺伝子材料)は、2016年度に実施された第3期NBRPの事後評価において最高評価を受けるとともに、第4期においても引き続き中核的拠点として選考されました。

さて、理化学研究所は、2018年度から第4期中長期計画(7年間で調整中)を開始します。計画は、松本紘理事長のリーダーシップの下、「世界最高水準の成果を生み出す経営方針『科学力展開プラン』」に沿って策定されます。策定にあたって理事長は、理事長の国際諮問委員会(理研アドバイザーカウンスル：RAC)及び各センターの国際諮問委員会(当センターにおいては、バイオリソースセンターアドバイザーカウンスル：BRAC)へ評価と提言を諮問しました。

BRCは、研究コミュニティとの連携が不可欠であり、各リソースについては国内の産官学の専門家からなるリソース検討委員会(6委員会)を、研究開発についてはレビュー委員会を設置し、実績と計画についての評価と提言をお願いしています。さらに、BRCの事業については、国際的視点からの評価と提言も必要であり、国際委員6名と各リソース検討委員会及びレビュー委員会の委員長から成る前述のBRACを設置しています。従って、BRCには、RACを含めると3階層の諮問委員会を設置していることになります。今回の諮問・答申プロセスにおいては、理事長からBRACへの諮問事項及びそれを基に策定したセンター長からの諮問事項について、まず5つのリソース検討委員会を2016年4月4日-13日、レビュー委員会を4月8日に開催し、答申を受けました。答申内容はBRCホームページ(<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>)に掲載してあります。次に、BRACを6月27日-29日に開催し、理事長とBRCセンター長からの諮問について評価と提言をお願いしました(24頁)。さらに、12月14日-16日に開催されたRACにおいても実績と計画を発表し、評価と助言を受けました。理事長からのRACへの諮問事項と委員会の答申は9頁に掲載されています。

以上の諮問・答申のプロセスを経て、第4期中長期計画における理研全体ならびに研究組織体制の骨子が固まりつつあります。理事長を中心とした第4期中長期計画検討委員会の現在の案では、バイオリソースセンターは、「世界最高水準の研究基盤の開発・整備・共用・利活用研究の推進」を実施する基盤センター群の一つとして位置付けられ、バ

イオリソースの収集・保存・提供事業に加え、バイオリソースの利活用に資する研究を推進することとなっています。

理事長からのBRACへの諮問事項の一つに「事業開始から10年以上となるバイオリソースセンター等については、他のセンター等の研究開発課題との融合も視野に入れつつ第4期への移行時に抜本的見直しを行うこととなっている。この第4期に向けた研究体制見直しにあたって、これらのセンターが担ってきた分野において、重点化を図るべき分野や他分野との融合の可能性を提言する。」がありました。バイオリソースセンターは、事業の特性から「継続性」が必要であると同時に、研究ニーズ、社会ニーズ、そして研究動向に沿って柔軟かつ迅速に対応する「先導性」が求められています。これらを踏まえ、センター内、リソース検討委員会、レビュー委員会、そしてBRACで真剣に議論、検討しました。その結果、第4期には3つのチーム、「疾患特異的iPS細胞高次解析研究チーム」、「次世代ヒト疾患病態モデル動物開発チーム」、「植物-微生物共生研究プラットフォームチーム」を創設し、既存の2つのチームの事業を終了する、また、情報解析技術室とマウス表現型知識化研究開発ユニットを統合し、「バイオリソース統合情報開発室」とする提案となりました。ここに至るまで、当センターと生命科学の発展のために、長時間、真剣に検討いただいた各委員会の委員の皆様深く感謝いたします。

その後、これらの提案は、理事長、理事会にも認められ、2018年4月における実現のため予算の確保に向けて活動しています。加えて、疾患に苦しむ患者・家族を救済するために、患者由来のiPS細胞を利用した創薬研究を加速するため、松本理事長の理解と支援を受け、また、京都府、理研科学技術ハブ推進本部の支援を受け、京都大学iPS細胞研究所との連携のもと、同研究所の井上治久教授をチームリーダーに迎え、「創薬細胞基盤開発チーム」を関西けいはんな地区に2017年4月1日に次期計画より1年前倒して開設することになりました。

当センターは、将来にわたり我が国のそして世界の研究基盤として活動し、ライフサイエンスの発展、そして人類の持続的発展に貢献することを目指します。そのためには、国民と研究コミュニティの継続的な理解と支援が必要です。今後とも宜しくお願い申し上げます。

RIKEN was established in 1917 as a private foundation and is celebrating its centennial this year. In 1913, Dr. Jokichi Takamine, one of the most distinguished and leading scientists of Japan during the Meiji era, asserted that the world was moving toward the era of industry based on physics and chemistry, and urged Japan to establish a national research institute for “pure physics and chemistry”. To realize this objective, Eiichi Shibusawa, a prominent business man and industrialist, took the lead in establishing the Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN). Funds were granted by the Imperial Family, with government subsidies and donation from the private sector. After existence for over

decades, most recently, RIKEN has been granted the special status of Designated National Research and Development Institute, and is the largest and most prestigious research institute of our nation covering a wide range of sciences—informatics and mathematical sciences, physics, chemistry, and medical and life sciences. It not only conducts cutting-edge research, from basic science to applied, but also operates world-class research infrastructure including bioresources, the SPring-8 synchrotron facility, and supercomputers that are accessible for researchers inside and outside Japan.

The RIKEN BioResource Center (BRC) was established in 2001 and has been engaged in the collection, preservation, quality control, and distribution of bioresources under the three principles of “Trust, Sustainability, and Leadership”. Bioresources, often referred to as biological resources, are essential experimental materials for life science research in the fields of basic biology, medical science, pharmacology, and agriculture. Besides, bioresources are needed for R&D that addresses the issues with a direct impact on people’s lives, such as promotion of health and enhancement in food and energy production. BRC handles a variety of bioresources indispensable for R&D: experimental mouse strains, model plants including *Arabidopsis thaliana* and *Brachypodium distachyon*, cell lines of human and animal origin, microorganisms, and genetic materials derived from these bioresources. We have been to collect bioresources developed mainly in Japan, and by this, we hope to become a unique facility serving the world. Currently, BRC holds bioresources that were developed in researches that led to Nobel Prize, such as human-induced pluripotent stem cell (iPS cell) lines by Prof. Shinya Yamanaka, Avermectin-producing microorganisms by Prof. Satoshi Omura, and autophagy-related cell and mouse strains by Prof. Yoshinori Ohsumi. After 15 years of operation, BRC has become one of international hubs for bioresources. To date, we have provided 180,000 bioresources to 6,800 domestic institutions and 4,700 overseas institutions in 68 countries.

One year after BRC was established, the Ministry for Education Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) launched the National Bioresource Project (NBRP). BRC was selected to serve as the core facility for the NBRP in collaboration with other institutes providing 24 other categories of bioresources. Since FY 2015, the Japan Agency for Medical Research and Development has been operating the NBRP. All five of our bioresources (mice, Arabidopsis, human and animal cells, general microbes, and DNA materials) were given the highest marks by the NBRP in the evaluation for the project’s third term ending in FY 2016, and BRC was selected again as the core facility for the project’s fourth term.

In 2018, RIKEN will embark on its fourth mid- to long-term



plan (the duration is expected to be seven years). The plan is to be drafted in accordance with the RIKEN Initiative for Scientific Excellence which sets forth strategic policies for generating research results of the highest international caliber under the leadership of Hiroshi Matsumoto, President of RIKEN. In formulating the fourth mid- to long-term plan, the president consulted both the RIKEN Advisory Council (RAC), an advisory body covering RIKEN as a whole, and the advisory councils for each center (for BRC, the BioResource Center Advisory Council (BRAC)) and asked for evaluations and recommendations.

Cooperation with the scientific community is the key element of BRC’s operations, and we have three levels of advisory bodies. The first level includes six Resource Committees for each of our resource infrastructure divisions, comprising domestic experts from academia, industry, and government, as well as a Review Committee for R&D divisions. These committees are charged with evaluations and recommendations related to BRC’s achievements and future plans. The second level is the BRAC which evaluates and makes recommendations from an international perspective. The BRAC consists of six international members, the chairs of the six Resource Committees, and the chair of the Review Committee. The final level is the RAC. The latest review process began with sessions of the Resource Committees, taking place April 4 to 13, 2016, as well as the Review Committee session on April 8, 2016. The reports for these committees are posted at <http://en.brc.riken.jp/info/inform.shtml>. Next, the BRAC was convened June 27 to 29, 2016, to make review and recommendations related to terms of reference (TOR) from the RIKEN president as well as those from the BRC director (page 30). Finally, BRC’s achievements and future plans were presented at the RAC convened December 14 to 16, 2016. The TOR from the RIKEN president for the RAC and the final RAC report are shown on pages 16-23.

Through these processes of review and recommendations, the outlines of RIKEN as a whole and its research systems have been fixed in its fourth mid- to long-term plan. In the current plan put forth by the planning committee chaired by the president, BRC is positioned as one of the research infrastructure centers to promote development, establishment, and provision of its top-level technical platform and also to pursue research that makes active use of its bioresources, in addition to its current missions for collecting, preserving, and distributing research materials.

One of the RIKEN president’s TOR for the BRAC stated, “For Centers in operation more than 10 years—including BRC—comprehensive re-evaluations with the possibility of fundamental restructuring will take place at the time of transition to the fourth term. These re-evaluations will take

into consideration the integration of research between the Centers. In anticipation of these reviews, the Advisory Councils are asked to propose areas of focus (sub-themes) within the Center’s field of research, as well as possibilities for cross-disciplinary integration of research”. Due to the characteristics of BRC’s operations, “sustainability” is most essential but “flexibility” as well for responding to both social and academic needs in a timely manner, as well as for keeping up with research trends and needs. Discussions within BRC, the Resource Committees, the Review Committee, and the BRAC all focused on these aspects. Out of these discussions came our proposal to create three new teams—the “Advanced iPS Cell Characterization and Research Team”, the “Age-related and Intractable Human Disease Model Team”, and the “Plant-Microbe Symbiosis Research Platform Team”—for RIKEN’s fourth term, while terminating two of the existing teams and uniting the Bioresource Information Division with the Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype to establish a new “Bioresource Integrated Information Division”. We would like to express our deepest gratitude to the members of the committee and BRAC for their long and hard work on the future of BRC.

BRC’s proposals were later approved by both the RIKEN president and board of executive directors, and we are now working to obtain the budget necessary for their realization in April 2018. In addition, with the aim of helping patients and their families by accelerating drug discovery using patient-derived iPS cells, we have newly launched the Drug-discovery Cellular Basis Development Team, in cooperation with Kyoto University the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), and appointed Professor Haruhisa Inoue of CiRA as the team leader. With the support of RIKEN President Matsumoto, this team was established in Kyoto Prefecture on April 1, 2017, a year ahead of the start of RIKEN’s next mid- to long-term plan, assisted by Kyoto Prefectural Government and the RIKEN Cluster for Science and Technology Hub.

RIKEN BRC is committed to functioning as a national and global research infrastructure hub, contributing to the advancement of the life sciences, and to the sustainable development of humankind. We ask for your understanding and continued support.



# 事業・評価・成果

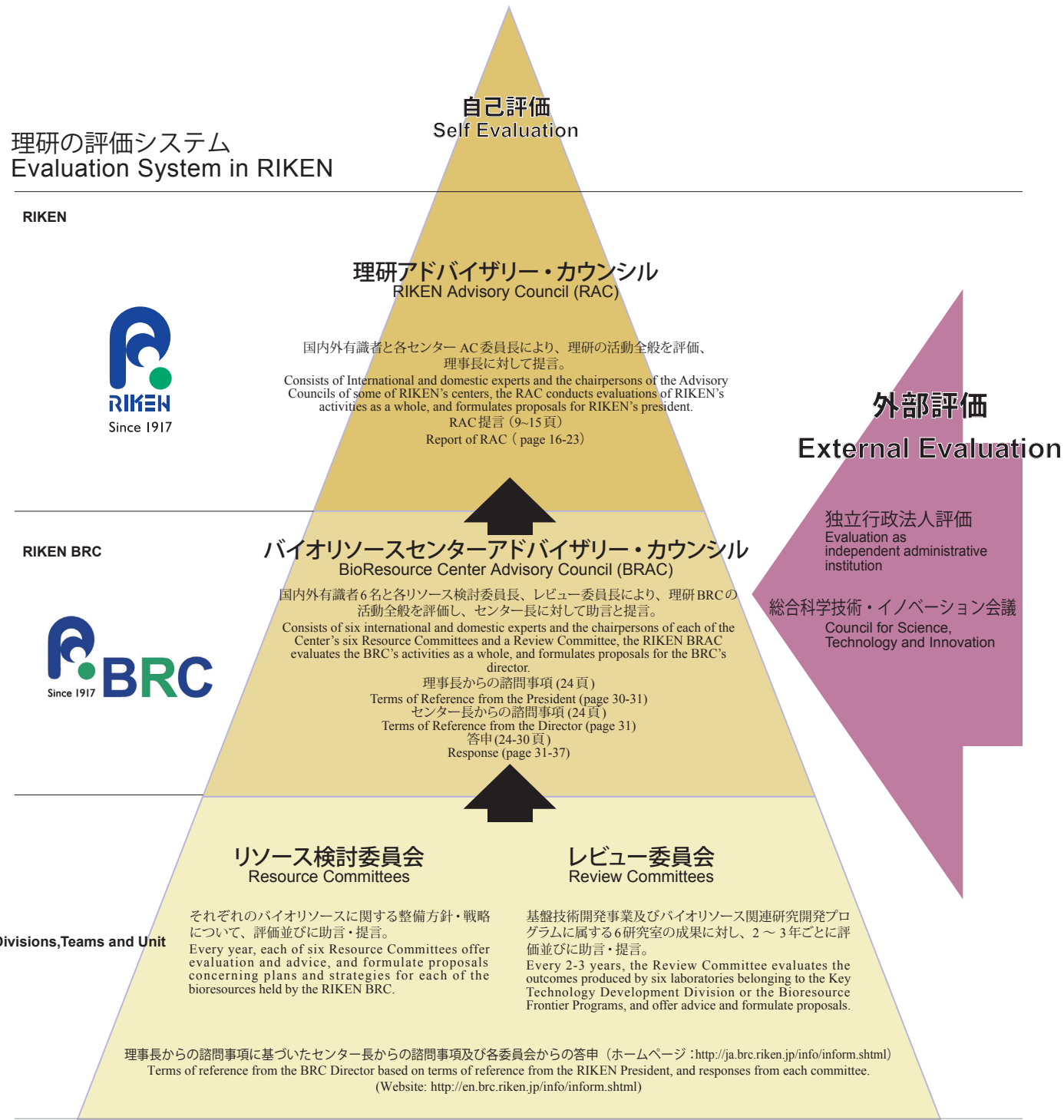
Activities in the RIKEN BioResource Center





評価  
Evaluations

理研の評価システム  
Evaluation System in RIKEN



第10回理研アドバイザー・カウンシル  
The 10th RIKEN Advisory Council Meeting

国立研究開発法人理化学研究所は、研究所の運営及び研究活動に関して、国内外の外部有識者がレビューを行い理事長へ提言する「第10回理化学研究所アドバイザー・カウンシル(RAC)」を2016年12月14日～16日に開催し、コリン・ブレイクモア議長(イギリス・ロンドン大学教授、元医学研究協議会(MRC) Chief Executive)より評価と提言をまとめた報告書が提示されました。

理事長からの諮問事項

諮問事項1: 第9 回RAC からの提言に対する理研の対応の評価を依頼する。

諮問事項2: 第4 期中長期計画に向けて、理研が新たに取組むべき研究開発の方向性についての提言を依頼する。

諮問事項3: 以下の科学力展開プランを通じた研究成果の最大化に向けた取組が順調に進められているかを評価するとともに、今後取組むべき課題についての提言を依頼する。

1. 研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する
2. 至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する
3. イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する
4. 国際頭脳循環の一極を担う
5. 世界的研究リーダーを育成する

諮問事項4: 我々は、社会的課題の解決に必要とされる研究開発のうち、既に理研が実施している研究分野以外で今後着手すべき分野があると考えている。この観点から理研が今後取り組むべき新たな研究分野、もしくは目指すべき目標の提言を依頼する。

所見要約

理研は2017 年に創立100 周年を迎えるが、研究者らが世界最高水準の研究結果を出し続けていることは喜ばしい。理研研究者が初めて合成した新しい113番元素が「ニホニウム」と命名されたことは、日本の科学の卓越した偉業であり、引き続き基礎研究が理研の強みであることを示す証である。理研の研究室は、世界最高峰の学術誌で発表され、国際科学界で頻繁に引用され、広く認められている研究結果を出し続けている。理研は世界から日本の科学技術的成果の象徴と見られている。RAC は理研の科学の新しい100 年に期待する。

諮問事項1: 第9 回RAC からの提言に対する理研の対応の評価を依頼する。

答申

2014年の第9回RAC会議の提言は、理研の過渡期、そして日本国内の科学研究の財政支援の仕組みと統治・管理が大きく変化したときに行われたものであったと認識しているが、その提言に対する理研の対応にRACは満足した。基礎的発見とイノベーションとのバランス、そして人材と技術資源を活かした異分野融合型研究の推進における理研の進歩は目覚ましい。橋渡し(トランスレーショナル)研究の手法の拡充に向けた過去2年間の取り組み、そして新たに大学や産業界との連携を重視していることに感銘を受けた。これは、複数の生命科学系戦略センターが主導する医学生物学志向の研究、および物理や化学、物質科学の研究グループが主導する新たな技術開発の取り組みのいずれにも見られる。

現在、理研は経営効率を改善し、世界の科学の逸材の採用を強化する新しい計画を進めている。事務管理の合理化、研究部門・事務管理部門内におけるあらゆる職位におけるダイバーシティ(特に男女共同参画)の推進、十分に国際的な研究環境への取り組みをさらに倍増させるよう努力を推奨する。

第10回RACに対しては、これまでとは異なり、主に理研の未来に関する松本理事長のビジョン、そしてそのビジョンの実現に向けた中長期計画に焦点を絞り、研究の新しい方向性について意見・提言を行うことを諮問事項で要請された。とはいえながらも、RACが理研の全ての戦略研究センターのセンター長から説明を受けており、センターや独立した研究室で研究を進めている理研の研究者が過去2年間に行った研究の質と重要性について多少なりとも述べたい。

理研の科学の質は世界最高レベルを維持しており、そのことは従来の成果発表・引用件数の指標のみならず、センターの各アドバイザー・カウンシルに共通する熱心な評価にもよく表れている。世界の一流科学者で構成された各アドバイザー・カウンシルは、センターの状態について信頼できる評価を理研に提出している。それらの評価は、難しい財政状態や組織変革を迫られているながらもそれに負けない理研の科学の強みと影響力に対する称賛に溢れるものであった。

幅広い科学分野の強みと世界の先端を行く技術基盤を備えた理研には、分野横断型研究を行う豊富な機会だけでなく、健康・医療分野におけるイノベーションを目指した橋渡し研究、そして技術開発の新しい展開の機会を見つけそれを育む環境が整っている。

多くの場合、理研内で利用可能な技術の基盤と基盤施設は世界最高に位置する。理研のセンターの研究者は定期的に超一流学術誌に研究結果を発表し、出版論文はそれぞれの分野で有数の引用回数を誇る。また、理研の独立した研究室と主任研究員も基礎科学の多彩な分野で創造性が高く成功するプログラムを追求し、国際的に認知されている。



諮問事項2: 中長期計画に向けて、理研が新たに取組むべき研究開発の方向性についての提言を依頼する。

答申

第4期中長期計画期間を迎えるにあたり、理研は計画している研究開発の新しい方向性を評価し提言を行うことを第10回RACに要請した。今回初めて中長期計画の期間が7年まで延長が可能になった。これは、「理研の研究者が今まで以上の長期展望をもって今まで以上に挑戦的な研究を追及できるようにする」という松本理事長の施策の一環となる。RACは、分野横断型の新しい事業そして幅広い戦略目標の実現推進に向けたセンターの新しい組分けの重要性が増していることを認識しつつ、生命科学系とそれ以外の科学分野の研究を進めているセンターの計画に広く注目した。

生命科学系センターの戦略

理研全体の横断プロジェクト

データ科学、人工知能、エピジェネティクス、一細胞の理解とシミュレーション、加齢の研究といった重要分野に関する理研全体の横断プログラムは、センター同士が協力し相乗効果を生み出す手段となる前向きな施策であると考えることに同意する。センターや研究チームを中核的に支援する理研内の競争的資金を提供するという考え方もよい案であり、理研の研究者のやる気を刺激し、新しい研究機会に素早くかつ効果的に対応する力になるものと考える。こうした変化は、実用化を念頭に置いた基礎研究を推進するという理研の計画にも合致するはずである。

橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)

世界の医学生物学系の橋渡し研究には複雑な制度や法規制が立ちはだかっており、また往々にして経済的負担が大きい。主要な新薬の場合、発売までに一般的に10億ドルから20億ドルかかり、10年から15年の歳月を要することも珍しくない。橋渡し研究開発は質の高い基礎研究から始まるが、病院や大学医学部、そして通常は産業界との体系的な関係も必要である。技術移転の取り組みを開始し育成することは、理研幹部が積極的に運営する理研の中長期計画の重要な部分である。

医学生物学系の橋渡し研究への貢献の展開に向けて、我々は、専任の臨床橋渡し研究を担当する役員の任用を検討することを理研に提言する。同役員は、日本の医学生物学の研究開発体制の下、もしくはそれに関する仕事の経験があるとともに、臨床経験があることが望ましい。理研の研究者が橋渡し研究の機会を認識する助けになること、適宜理研内の橋渡し研究の能力の確立について理研に助言をすること、前臨床および臨床段階での橋渡しの連携を可能にするために病院、大学医学部、産業界と強力な関係を築き上げること(これが最も大切)がこの役員の責務である。この他、日本国内で需要が増えている分野である臨床への橋渡しの取り組みの調整に関心を持っている若手研究者や医師のキャリア開発の推進も同人の役割であろう。

費用効率の高い医学生物学研究の橋渡しの成否が、従来の前臨床・臨床科学をはるかに超えて広がる科学的連携と技術的支援の有無によって決まることは今や世界の常識になっている。橋渡し研究を支える基礎生物学は、細胞と分子の過程を分析・画像化する高度な技術を利用できなければならず、それは生物学系、化学系、物理系研究者、及び技術者の交流にかかっている。

疾病の経過に関する基礎生物学的知識と臨床的科学根拠を統合するには、強力なゲノミクス、メタボロミクス、そして遺伝子・環境相互作用の研究が必要であり、こうした研究はバイオインフォマティクスと計算解析に大きく依存する。つまり、物理学やインフォマティクスを含む計算科学と切り離して医療への応用に向けたトランスレーションを成功させることは不可能である。

国の研究資金制度では管理上の問題でこうした異分野融合型交流に隘路が生じることがあり、最も革新的な臨床橋渡し研究プログラムが上手く運用されなくなる可能性がある。理研は、多くの基礎科学分野に広がる能力、基盤、技術的資源を活用し、こうした異分野融合型の橋渡しの取り組み、特に橋渡し過程の初期段階で重要な貢献をする立場にある。理研には、臨床分野との強固な絆を作ること、そして生命医学分野の橋渡し研究に十分に貢献できる財源を確保する努力をすることを強く提言する。

物理、物質科学、数理学系センターの戦略

一般的な見解として、物理、化学、物質科学、計算機・計算科学の研究を進めている各センターの質の高い研究とビジョンに感銘を受けた。松本理事長は、理研の1世紀に及ぶ物理学の歴史を明確に理解し高く評価している。これは、科学で統率力を発揮し続けるために必要な財政支援が得られる限り、理研が国際科学の最先端の位置を維持する方針に松本理事長を導くものと確信している。

理研のシンクロトロン、X線自由電子レーザー(XFEL)イメージング、スーパーコンピューター施設はいずれもそれぞれの分野で世界最高または世界屈指のものと位置づけられている。これらの各センターは、知識の境界領域で独自の斬新な研究を行っているだけでなく、日本国内外の科学界のために極めて貴重な貢献をしている。理研の加速器物理プログラムは113番元素ニホニウムの命名権を獲得し国際的名声を得た。その拡充計画の資金については、財源の制約の中で真剣かつ配慮をもって検討されるべきである。現在の加速器のビームタイムの運営支援は依然として重要な問題であり、この施設がさらに効率的に運営できるよう追加資金が確保できることを希望する。

理研の先端光学と創発物性科学のセンターで行われている高度な異分野融合型研究も高く評価され、広く影響を与えている。そこで、今後ともセンターや独立した研究室同士の創造的交流、そして大学のグループや産業界の研究プログラ

ムとの共同の取り組みを推進していくことを提案する。大学での理研研究者の兼任者をさらに増やすことは、そうした協力を培うひとつの方策になりうるかもしれない。連携研究の推進のみならず、理研を日本の大学制度とより密接に統合するという意味で兼任制度の成功例は多い。

大規模データセットの発掘と解析に焦点を当てたデータ科学研究は、理研にとって重要かつ時宜を得た新しい投資分野である。情報科学、計算機・計算科学及び数学研究の新しい展開は既に実を結んでいる。また、理論・数理学の拡大されたプログラムには、既存の科学分野の橋渡しをし、物理の現象や情報を理解する新しい道程を生み出す確かな可能性が見られる。理研が高度情報の研究開発を行う素晴らしい新センターを短時間で十分に調整し組織したことを我々は特に称賛する。同センターは日本における重要かつ全国的な研究施策の拠点になることだろう。これは、国にとって、また理研内の異分野融合型研究に役立つ新しい研究分野の確立に向けて理研が素早く動くことができる方法を示す好例である。ただし、こうした構想に必要な追加資金の援助があることが条件となる。

物理、化学、物質科学、情報科学における発見の新しい技術への橋渡しは理研の新しい中長期計画の重要な要素である。基礎・応用科学の橋渡しを行うこうした取り組みは、研究の「種(シーズ)」と科学と社会の「需要(ニーズ)」を対応させる規範の中で進めるべきであり、理研全体の調整は例えば産業連携本部(CIP)が最も適切に行えることだろう。

諮問事項3: 以下の科学力展開プランを通じた研究成果の最大化に向けた取組が順調に進められているかを評価するとともに、今後取組むべき課題についての提言を依頼する。

答申

理研科学力展開プラン(RISE)で明確に述べられている理研の科学活動の改革・強化に向けた松本理事長の中長期計画をRACは称賛する。センターのクラスタ化の内容と技術基盤による支援の提供を明確にし、こうしたクラスタ独自の分かりやすい目標を設定するにはさらに作業が必要である。しかし、この大胆な新しいビジョンには初年度に既に素晴らしい前進が見られ、我々としては今後とも新しい中長期計画が前進していくことを願っている。以下、施策の項目別に論じる。

1. 研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する

RACは最近改正された国の労働関連法と理研の雇用の実務を整合させることは重要かつ避けがたいことであることを認識している。それでも無期雇用職員と任期制職員の割合を注意深く修正し、それによって理研ならびに理研の職員に最大の利益がもたらされ、優秀な人材を採用・維持する可能性を高めるようにしなければならない。この過程では、国際的な観点で理研を見る基準となる国際的測定指標に配慮する必要がある。

橋渡し研究、工学、社会の需要への取り組みが新たに重視され、理研の活動が広がっていることを確認した。「イノベーションデザイナー」という役職を新設する提案は、当該分野における理研の可能性を伸ばす手段、そして日本国内の重要な人材育成手段として有望である。

2. 至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する

理研が、長期的に見て新しい発見や発明に通じると期待される画期的研究の推進に注力していることは世界的に認められている。理研は、学術的成果、技術や基盤の提供、知的財産の創出という指標のどれをとっても世界の一流研究所と遜色がない。理研が実現した技術革新は、理研の社会的役割についての松本理事長の新しいビジョンに整合する形でイノベーションと事業化に向けて活用されるべきである。

3. イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する

理研は、日本の大学との協力関係を推進する取り組みを加速するべきである。また、産業界と連携し、基礎研究に由来するイノベーションの展開を進める科学技術ハブとしての役割を果たすべきである。理研には、研究開発の協力関係、研究基盤の提供、知的財産開発の手配を通じて大学および産業界の研究集団と関わる力の育成を継続することを奨励する。これには、大学だけでなく産業界も対象とするよう強力な国際協力関係を広げる取り組みを含むべきである。

4. 国際頭脳循環の一極を担う

理研は世界最高水準の研究環境を整備し、その強化が続けてきている。他国から優秀な研究者を集めるという点ではある程度の進捗が見られるが、世界各国から特に女性の研究者を採用する取り組みを強化すると良いだろう。また、他国の研究者や研究所との連携を強化すれば、相互利益になる新しいアイデアをさらに生み出すことができるようになるだろう。こうした動きは、国際頭脳循環、そして理研自体の人材育成に役立つ、意味のあるものである。

5. 世界的研究リーダーを育成する

現在、理研では中心となる職員のキャリア開発と長期雇用確保の機会を増やす雇用制度の設計と実施が進められている。こうした制度には、国際的競争力のある継続的な資金提供、そして有能な若手研究員にとって世界的リーダーへと育っていく魅力のあるキャリアパスが含まれる。理研では複数のセンターが若手研究者の育成プログラムを実施している。また、理研の研究者奨励制度/研修生制度は日本国内外から若手研究者を集める機能を果たしている。しかし、世界の同様の研究所に匹敵するレベルの国際化を実現するにはさらに努力を重ねる必要がある。

諮問事項4: 我々は、社会的課題の解決に必要なとされる研究開発のうち、既に理研が実施している研究分野以外で今後着手すべき分野があると考えている。この



観点から理研が今後取り組むべき新たな研究分野、もしくは目指すべき目標の提言を依頼する。

答申

理研は、分子生物学、免疫学、神経科学など生命科学の基礎研究分野の多くで大成功を収めている。こうした知識、そしてその結果得られる科学的成果を社会に役立つように効率良く移転すれば、大いに革新的な臨床プログラムひいては革新的医療用産品へと繋がっていく可能性がある。こうした活動はすべて最終的に日本政府の第5期科学技術基本計画で提案されている「Society 5.0」の実現に役立つことだろう。

理研の研究実績の分析によると、前記重要分野の研究実績は素晴らしいが、基礎研究志向が依然として強く、それと比較して医学生物学の橋渡し研究とイノベーションの活動が少ないことがはっきりと分かる。理研の至高の物理、化学、物質科学の研究実績と工学のイノベーションと応用技術の開発の格差にも同様の傾向が見られる。

理研には臨床試験や前臨床の医薬品開発を独自に行う資源や基盤がないため、基礎生命科学の重要分野の力を存分に活かしてイノベーションへと変換するには大学や産業界で協力相手を探し戦略的提携をする必要がある。こうした研究開発は、京都大学、東京大学、大阪大学、慶應義塾大学、スタンフォード大学、ハーバード大学など生命医学の研究開発分野で先導する大学と戦略的協力相手を結んで進めることを提案する。こうすることにより、理研の研究者が疾病に関する知識を利用できるようになるとともに、研究病院に共同研究室を実行的に設置する支えになる(附属書1を参照)。

製薬会社やバイオ企業との包括的な戦略的協力相手も理研が生命医学の橋渡し研究の目的を達成する鍵となる。理研は、ノバルティス・スクリプス共同研究所、ロシュ社との連携で発足した「imCORE」(immunotherapy Centers of Research Excellence)、ブリストル・マイヤーズスクイブ社と連携している「International Immuno-Oncology Network」(国際免疫・癌研究ネットワーク)といった国際モデルの成功例を参考にすべきである。こうした橋渡し開発指向の共同研究では新薬候補やその他の医学生物学に関する技術の前臨床および臨床開発を行うことができる。また、こうした戦略的協力相手を利用すれば、理研が内部ですべてを揃えて実施するよりもかなりの資源の節約になることを忘れてはならない。こうした橋渡し科学への手法は最終的に質の高い革新的な共同臨床研究、生命医学研究開発における理研の注目度向上、社会的利益の実現へと繋がっていく可能性がある。理研の物理、化学、物質科学、計算機・情報科学のイノベーションへの応用(広い意味での「工学」)についても同じような手法を検討できるだろう。

特に日本の現在の予算状況を踏まえ、いずれの分野でもリソースや技術開発を行う新しい大規模施策の実施は十分な資金確保が必須であることを提言する。理研の最も貴重な資産であるとともに理研が実現する社会的利益の最大の源泉である基礎研究のコア・コンピタンス(中核能力)を犠牲にしてまで新事業への資金配分を行ってはならない。

生命科学と物理科学のいずれにおいても「イノベーションデザイナー」という新しい役職の概念は、理研の研究成果を新薬や新技術へと変革する際に重要な役割を果たす可能性がある。現時点で日本にはこのような役職にぴったりのスキルと経験を備えた人材は少ない。そこで、当初は有能な個人を国際的に募集し、それと同時に自らの力を磨き、内部で人材を育成し中長期的にイノベーションデザイナー候補層を増やすようにするとよいだろう。これが成功すれば、イノベーションデザイナーの知識・技術を備えた個人に対する国内需要に応える重要な人材が育成され、日本の科学界に重要な間接的利益がもたらされることだろう。

主な提言

1. 組織改革

生命科学センターの再編

内部連携の障壁を減らし、橋渡し研究や共同研究を推進し、雇用とレビューの統一基準を設け、理研の独自性について理研の研究者に共通の意識を育む、という松本理事長の施策を我々は歓迎する。生命科学分野における組織としての新しい施策を目指す理研の計画を評価するにあたり、まず成功の鍵を握るいくつかの指針を明確にするよう努めた。

統合したセンターまたは新たに指定されたセンターは、理研全体の戦略の方向性と整合する独自の長期的な生物学研究のミッションを持つべきである。各センターは、理研研究者であればだれでも使える技術基盤に貢献し、ひいては仮想の生命科学技術基盤に貢献する必要がある。いつの日かこれが基盤の合理化に役立つかもしれない。理研は、PIが柔軟にセンター間を移動できるという利点を活かし、研究に対する本人自身の興味そして科学の潮流の変化と整合する最も首尾一貫したグループ分けを行う必要がある。

国際的認知度を最大限に高め、研究者の採用と定着を促すため、センターの名称は科学的な重点をはっきりと示すものであることが極めて重要である。センターの名称は、最も目に見えて効果的な研究所のブランド化手法の1つである。各センターは研究スタッフおよび幹部と相談してミッションステートメントを規定しまとめるべきである。理研内外で広く認知・理解してもらえよう、ミッションステートメントは分かりやすい言葉で書く必要がある。

開拓研究本部

理研には独立した研究者が革新性の高い研究を進めることができる長い伝統がある(主任研究員制度)。新しい計画では、独立した研究を行っているあらゆる研究分野の研究者を対象とした「開拓研究本部」という形でこの概念を広げ、所定のセンターを超えて交流する機会を提供することが提案されている。この案は有望ではあるが、効果を出すには綿密な計画とマネジメントが必要である。

独立して研究を行っている優秀な研究者による、将来に向けた新しい研究分野の模索を推進することに価値があることは承知している。しかし、独自の研究を行っている生命科学系

研究者は、相応する科学集団に属し、必要な科学的支援を利用できる環境が必要であり、そのためには研究に適した環境が整備され、メンタリング(熟練者からの助言等)が受けられるセンター内で研究をするのが最良だろう。そのためには募集・雇用の手続きを行う際にセンター、研究者、理研幹部の合意が必要になる。

2. 理研の将来ビジョンの実現に向けた戦略的計画

RACは、理事長の新しい理研のビジョンが明快であることに感銘を受け、ビジョンの具体化に向けた理研の幹部による取り組みを支持する。理研は基礎科学と基盤開発の様々な分野で事業が成功している、長い歴史を誇る複雑な大規模組織である。組織改革の際には理研の中核を成す強みを残すよう注意しなければならない。これほど複雑で範囲の広い事業の実施に際し、理研は世界の同等の研究所と比較し、自らの現状を判断するため、測定指標の設定を行うとよいだろう。また、他の国際的研究機関による組織の方向性決定の具体的成功例の検証も、貴重な基準や指針として役立つかもしれない。

理研には自らの強み、弱み、機会、脅威の徹底的分析(SWOT分析)をもとに包括的戦略を練ることを推奨する。どの研究所にも独自性があるが、理研が他の研究所の体験から学べば、自らの目標達成の効率を高め、良い変化のモデルを提案し、考えられる落とし穴に落ちないようにすることができる。

理研は、他の研究所の例から学ぶことに加えて、活用し切れていない資源、つまり若手研究職員の視点と活力をもっと活用すべきである。若手研究室主宰者(PI)は研究所の未来を代表する者であり、自らの専門分野ひいては科学の研究開発全般の未来についての議論に独特な視点を持ち込むことが多いと考えられるため、内部の戦略策定・実施の仕組みには若手PI がもっと参加すべきである。また、詳しく後述するように、女性および日本人以外の研究者や職員も研究所の戦略と改革の話し合いと実施にもっと積極的に参加すべきである。若手研究員が研究能力を損なわれることなく中長期計画の立案に参加できるよう運営体制を変える必要があるかもしれない。そうした仕事に対する若手研究員の貢献は表彰し報いるべきである。

理研が新たに特定国立研究開発法人となったことは大きな成果である。しかし、それに付随する新しい責任は相応の資金がなければ果たせない。理研の実行予算は10年以上減額の一途であり、RAC は驚くとともに不安を感じている。このように研究費が大幅に減額されているにもかかわらず、またそれによってストレスや不確実性が生まれているにもかかわらず理研の研究者たちが科学的成果の量と質を何とか維持しているのは素晴らしい。しかし、このような効率化はいつまでも続けられるものではない。追加の資金的支援もないまま多くの新しい責任を引き受けることを理研に期待するのは現実的ではない。新しい資金がないまま要求が増えたと日本の宝である理研の素晴らしい研究の質が落ちるのではないかとRAC は深く憂慮している。

理研には、日本の科学技術に貢献して社会のためになる機

会を活かし、その責任を果たすための支援増加の裏付けとなる説得力のある主張を行うことに注力することを要請する。

3. 人事に関する方針

日本の労働契約法改正は、雇用循環全体を通じた理研の人材管理方法に大きく影響する。職員は90%が有期契約だが、それを40%無期雇用(大学の終身在職権と類似)にするという松本理事長の果敢なビジョンが実施されれば、理研において広範囲にわたる効果があると考えられる。理研で最も優秀な研究者の雇用を保証することは立派な目標であるとともに、改正法で義務付けられている有期労働契約の上限10年は理研にこのような改革を行わなければならない切迫感を生んでいる。

しかし、こうした抜本的改革は組織に与える長期的影響を視野に入れて実施する必要があることを留意すべきである。研究者全員の約半数を無期労働契約で雇用すると、理研の新しい施策を開始する力、そして政府の研究の優先順位の変化や予算の変動に対応する力が制約されるかもしれない。現時点で最優秀研究者の長期雇用を保証することが将来の最優秀研究者(特に女性研究者)を集め定着させる選択肢を制限することにならないよう注意しなければならない。このことは、公的予算が圧縮され裁量的な資金が減額に向かっている状況下においては特に大切である。無期労働契約であっても、業績が振るわない場合には研究資源の縮小、ひいては契約終了という選択肢のある定期的な評価と見直しの規定を盛り込まなければならないことを力説したい。

研究者のために強力な事務管理支援を維持することも中心的課題であり、組織内で行われるこうしたサービスの価値を理研ははっきりと認識している。しかし、過去のアドバイザー・カウンシルの指摘にもあるように、理研の事務職員の割合は他国の標準(通常人件費の5~8%)をはるかに上回っていることを我々は懸念している。そこで、測定可能な指標を定めて評価を行い今後の事務管理費の目標を設定することを理研に要請する。改正労働契約法では職員の定着と離職について理研に難しい決断を強いているが、事務職員の大多数を無期労働契約で維持することにすれば、将来的にバランスを取り直し、状況の変化や新しい科学の目標に対応する理研の選択肢が大幅に狭まることになりかねないことに注意すべきである。

4. ジェンダー平等の推進

研究職、事務職を問わず、女性を採用し、女性にとって魅力のあるキャリアパスを整備する方法を見つけることは理研という組織にとって極めて重要なことである。このことは、日本政府の方針や国際的な流れに沿うというだけでなく、理研の競争力を確実なものにするために不可欠であるという。理研がダイバーシティを推進する計画に着手したこと、そして理研が2018年までに管理職の女性の割合を増やす目標を掲げていることは承知しているが、ジェンダーバランスの抜本的変化を実現するには今よりはるかに努力をする必要がある。非常に目立つ指導的地位に就く女性を増やせば、業績全体、そして自分たちに開かれているキャリアの機会についての若手世代の認識に好影響を与える可能性がある。



2018年までに事務管理職の少なくとも12%を女性にするという目標は出発点としては手堅いものだが、研究リーダーとして採用する女性の割合を増やす取り組みをさらに強化する必要がある。女性の研究リーダーの雇用について具体的数値目標を設定することは、女性の研究リーダーの雇用が理研の優先事項であることを明確にするために必須のことである。これについては、女性限定採用を実施し新しい研究プログラムのリーダーを集めた創発物性科学研究センター（CEMS）の成功例を挙げておく。英国のアテナ・スワンなど、研究機関や大学のジェンダーの偏りの解消に目覚ましい成功を収めている国際プログラムを参考にするのも良いかもしれない。こうした大規模な対策を講じれば理研はジェンダー平等の目標を達成できるだろう。

任命委員会や選考委員会の男女比は、必要に応じて理研外からも任用し、必ず適切なものとするを強く提言する。採用は終着点ではなく、「理研で歓迎され支援されている」と女性が感じる環境を整える第一歩であることを強調したい。若手新人に信頼できる助言者や成功のモデルを準備する際には、成功した経験豊富な女性によるメンターシップ（助言等）も重要であり、必要な場合には理研外人材を活用する必要もある。また、さらに研究センターにおける成功例やそれに向けた指針を提供するため、各アドバイザー・カウンスルに女性を少なくとも1人入れることを強く提言する。介護を支援するプログラム、キャリア開発、労働環境の改善、職場内保育、ダイバーシティ推進室の設置はいずれも歓迎される取り組みだが、理研の幹部および理研全体の体質を変えることに引き続き注意を払わなければならない。

#### 5. 国際的な人材の獲得及び支援

世界有数の基礎研究機関である理研は、国際頭脳循環の一極を担うという目標に沿い、最高水準の国際的科学系人材が集まるとともに、そうした人材を輩出している。理研では引き続き様々な職位にある国外の研究人材集めに進展が見られ、研究スタッフの約20%は外国人と聞いている（ただし、この合計の学生の割合については明確にする必要がある）。その国際的立場、優れた資源や施設を考えると、理研は最も有能な研究者をもっと集められると思われる。また、一流の女性研究者を集める絶好の機会だろう。センター長を始めとする上級研究リーダーが一丸となり、ネットワークの利用や国際会議その他への参加を通じて若手及び中堅の研究員を積極的に募集する努力をすべきである。

外国人研究員の理研内外の生活を支援する制度は日本の生活へのスムーズな移行を助ける上で引き続き重要な役割を果たす。我々はこうした取り組みを支持し、第9回RACが行った「英語を理研の公用語にする」という提言を再度主張する。日本の官公庁との対話を始め、情報伝達には必然的に課題が生じるだろうが、理研を本当に国際的な職場にするには公用語の英語化は必要なことである。カナダやEUの大半を含む多くの国の研究所が同様の課題に直面し解決したこと、そして沖縄科学技術大学院大学およびWPIの研究センターが日本国内で英語を公用語とする研究及び事務管理環境を整備する重要な先例となっていることを指摘したい。

#### 6. 効果的コミュニケーション

理研が認知度、研究活動や創出している社会的価値に対する社会の認識を高めるという使命を遂行するのに伴いコミュニケーションがますます重要になっている。理研内の広報専門家は、定期的にセンターその他の研究室を訪ね、最新の重要な成果その他注目に値する進展について研究者から話を聞くべきである。研究者には「自分たちの研究はその分野になぜ、どのように効果を与えたか、また研究分野や社会全体にインパクトを与えることになるか」を分かりやすく説明するよう促す必要がある。また、広報やパブリックエンゲージメントに対する研究者の取り組みを認めて報いるべきである。例えば、この分野に大いに貢献した研究者に対する賞の設置を検討するのも良いかもしれない。

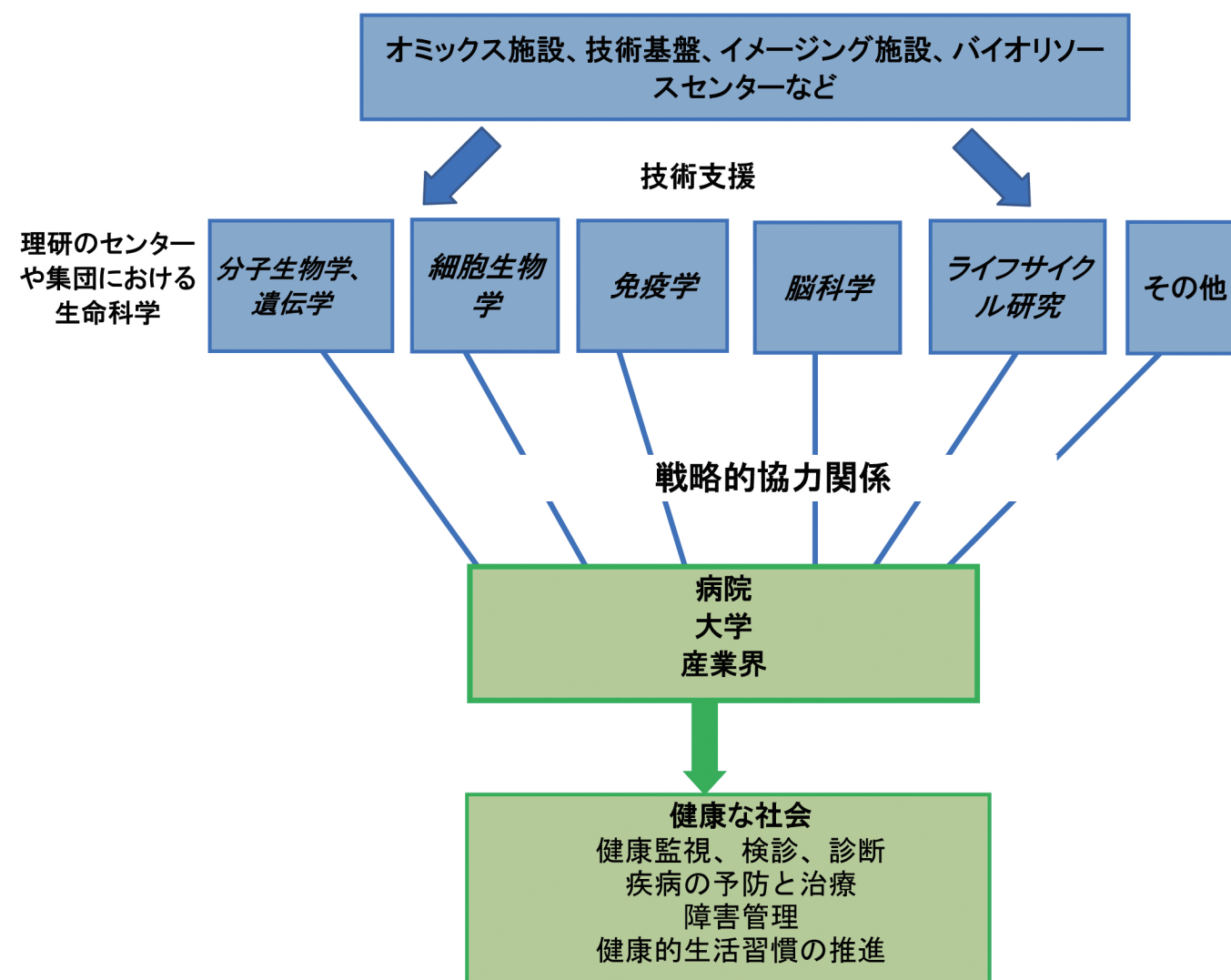
広報担当者は、理研の複数の事業所に分散しているセンター長やPIその他の研究者に、研究とイノベーションの成功を伝えることの重要性について少なくとも年に1回プレゼンテーションを行い、その価値について説明するべきである。また、広報担当者は、新人の研究者その他に対する説明会の一環として、新人が自分の研究の成果を広報媒体や社会全体に伝える利点について早い段階から敏感になるようなプレゼンテーションを行うべきである。テレビ、ラジオ、新聞、その他の媒体の取材に備えて研究者を指導する体制をつくる必要がある。理研は、有力な媒体や理解増進活動の現在の流れに合わせ、ソーシャルメディアを利用した包括的広報戦略を練るべきである。これらの媒体を通じて一般市民と直接関わるよう研究者に呼びかけ、研究者を支援することが必要である。また、理研は、そうした一般市民と関わる活動について研究者を教育・支援する方針を整備すべきである。

理研は、自らの使命を遂行し政府の課題と制約事項をより適切に見抜くため関連の政府機関との相互コミュニケーションをさらに育むよう努めるべきである。また同様に、産業界の関心と開発目標を探索し高めるようにするという現在の取り組みは続けるべきである。現在、より競争的かつ事業特化的な財政支援への移行が進められ、異分野融合型かつトランスレーション型研究開発の増加が重視されているが、このような状況のもとで、理研は官民を問わず、考えられるあらゆる資金源について理解し、交渉に備えなければならない。

#### 7. 今後のRAC 会議に対するプレゼンテーション

RACの委員は、研究員個人や各センターの実績の評価は自分たちの仕事ではないことは承知しているが、今後のRAC へのプレゼンテーションにおいては、センター、技術基盤、主任研究員、および新しい開拓研究本部の概観を盛り込むことを理研に要請する。前記概観の中には、RACが理研の科学研究の全貌を掴めるよう、若手研究員（女性を含む）によるプレゼンテーションを盛り込むようにして欲しい。また、理研科学者会議その他の役割など理研の事務管理や経営層の構造について説明してもらえるとありがたい。

### 医学生物学の橋渡し研究に理研が貢献するモデル例



上の図は、基礎科学の発見の医学生物学のイノベーションへの橋渡しを円滑に行うため、理研の生命科学系センターがバイオリソースセンター（BRC）等の技術基盤の支援を受けて大学、病院、産業界と戦略的協力関係を確立するという案を図式化したものである。既述のように、医学生物学の橋渡し研究が今後前進するためには生命科学研究と物理科学（化学・物理）、数理科学、計算科学の密接な交流が不可欠であるとRACは考える。生命科学と他の科学の専門分野でそうした交流ができる盤石の環境が理研には整い、理研の産業連携本部（CIP）、提案されているイノベーションデザイナー、およびRACが提言している臨床橋渡し研究担当役員は、大学、病院、産業界との連携確立に役立つはずである。



The 10th meeting of the RIKEN Advisory Council (RAC), made up of independent Japanese and overseas experts, was convened from December 14 to 16, 2016. Chair, Prof. Sir Colin Blakemore (School of Advanced Study, University of London) submitted a report compiling the results of the evaluation and proposal made by The Advisory Council.

Terms of Reference from the RIKEN President

- TOR 1:** The 10th RAC is asked to evaluate RIKEN's response to the recommendations made by the 9th RAC.
- TOR 2:** The 10th RAC is asked to address the directions RIKEN should take on research and development strategy under its fourth mid- to long-term plan.
- TOR 3:** Under the RIKEN Initiative for Scientific Excellence put forth by the new president, we place special emphasis on the five strategies shown below. The 10th RAC is asked to evaluate whether activities for these strategies are progressing adequately. We also ask for recommendations on any new tasks to be implemented.
1. Pioneer a research management model for maximizing research and development results
  2. Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence
  3. Become a hub for science and technology innovation
  4. Serve as a focal point for global brain circulation
  5. Foster world-class leaders in scientific research
- TOR 4:** While our research activities are directed at solving problems that confront society, we believe there are still areas that we have yet to address. We ask for recommendations on new areas of research that RIKEN should undertake or targets we should strive for.

SUMMARY OF FINDINGS

As RIKEN prepares to celebrate the 100th anniversary of its foundation in 2017, we are delighted to see that its scientists continue to generate research results of the highest international caliber. The naming of new element 113, nihonium, which was first synthesized by RIKEN scientists, represents a signal achievement for Japanese science and is a testament to RIKEN's continuing strength in fundamental research. Across the Institute, RIKEN laboratories continue to produce findings that are widely recognized, published in the world's most respected academic journals, and highly cited by the international scientific community. RIKEN is seen worldwide as a symbol of Japan's achievements in science and technology.

We look forward to a new century of RIKEN science.

*TOR 1: The 10th RAC is asked to evaluate RIKEN's response to the recommendations made by the 9th RAC.*

**Recommendations:** The Advisory Council was pleased with RIKEN's response to the Recommendations made at the 9th RAC Meeting in 2014, which we recognize came at a time of transition for the Institute, and in the face of significant changes in the funding and governance of scientific research within Japan. RIKEN has been making important strides in balancing basic discovery with innovation and in encouraging interdisciplinary research that takes advantage of its human and technological resources. We were favorably impressed with the efforts made in the past two years to increase and facilitate translational approaches, as well as the new emphasis on collaboration with universities and industry. This is seen both in the biomedically oriented research, driven by several of the strategic centers in the life sciences, and in new technology development efforts led by groups working in physics, chemistry and the material sciences.

RIKEN is now pursuing new plans for greater administrative efficiency and for increased recruitment of global scientific talent. We encourage the Institute to redouble its efforts to streamline its administration, to foster diversity and particularly gender equity at all career levels, within both research and administrative divisions, and to continue to work toward a fully international work environment.

Unlike in previous years, the 10th RAC was directed in its Terms of Reference to focus primarily on President Matsumoto's vision for the future of the Institute and the strategic plans to implement that vision, and to make comments and recommendations on new research directions. We did nonetheless receive presentations from the directors of all of the RIKEN strategic research centers, and we wish to comment, if only briefly, on the quality and importance of the work done by RIKEN scientists working at the various centers and in Independent Laboratories in the past two years.

The quality of RIKEN science remains at a world-class level, as reflected not only by conventional metrics concerning the numbers of publications and citations, but by the uniformly enthusiastic evaluations by the centers' individual Advisory Councils. These Advisory Councils, composed of leading scientists from around the world, provide RIKEN with authoritative assessments of the standing of its centers. Those assessments were full of praise for the strength and influence of RIKEN's science, despite the difficult financial situation and the demands of institutional change.

With its strength across a wide range of scientific disciplines, and

its world-leading technical infrastructure, RIKEN provides not only rich opportunities for crossdisciplinary working, but also an environment in which to identify and nurture opportunities for translational research, aimed at producing innovations in health care, and new developments in technology.

In many instances, the technology platforms and infrastructure available within the Institute are among the best in the world. Researchers at RIKEN centers routinely publish findings in the most prestigious journals and their publications are frequently among the most highly cited reports in their respective fields. RIKEN's Independent Laboratories and chief scientists are also recognized at the international level for pursuing highly creative and successful programs in diverse areas of fundamental science.

*TOR 2: The 10th RAC is asked to address the directions RIKEN should take on research and development strategy under its fourth mid- to long-term plan.*

**Recommendations:** RIKEN requested the 10th RAC to evaluate and provide recommendations on the new directions in research and development it intends to explore as it enters its fourth institutional planning period. We note that for the first time, this period now extends up to seven years, as part of President Matsumoto's initiative to allow RIKEN scientists to pursue more challenging work, with longer horizons. The RAC focused broadly on plans for centers working in the life sciences, and in other areas of science, while recognizing the growing importance of new projects that cut across disciplinary borders and new groupings of centers to facilitate the delivery of broad strategic goals.

Strategy for life science centers  
RIKEN-wide projects

RAC agrees that the RIKEN-wide programs in important areas such as data science, artificial intelligence, epigenetics, understanding and simulating single cells, and research on ageing are positive initiatives that provide avenues for synergistic cooperation between centers. The principle of providing internal competitive funding opportunities to supplement core support for centers and research teams is also a good one, which we hope will incentivize RIKEN scientists and will help them to respond quickly and effectively to new research opportunities. These changes should also contribute to RIKEN's plans to facilitate the translation of fundamental research towards practical application.

Translational research

Translational research in biomedicine, around the world, faces complex organizational and regulatory challenges, and it is often very costly. Bringing a major new drug to market typically costs \$1 billion - \$2 billion and often takes 10-15 years.

The translational pipeline springs from high-quality fundamental research, but it requires structured relationships with hospitals and medical schools, and usually with industry too. Initiating and nurturing translational effort is an important part of RIKEN's strategic plans, actively managed by the RIKEN leadership.

To develop its contribution to biomedical translation we recommend that RIKEN consider the appointment of a dedicated Director of Clinical Translation. This individual would, preferably, have clinical experience, as well as experience of working with or within the Japanese biomedical development system. This Director would be responsible for helping RIKEN researchers to identify opportunities for translation; advising RIKEN on the establishment of in-house translational capabilities where appropriate; and most importantly, building strong relationships with hospitals, medical schools and industry to enable pre-clinical and clinical translational collaborations. An additional role would be in promoting career development for younger scientists and physicians with an interest in coordinating clinical translation efforts, an area of increasing demand within Japan.

It is now widely recognized, around the world, that successful and cost-efficient biomedical translation depends on scientific collaboration and technical support that extends far beyond traditional pre-clinical and clinical science. The basic biological science that underpins translation needs access to advanced techniques for analyzing and imaging cellular and molecular processes. It depends on interaction between biologists, chemists, physicists and engineers.

Integrating basic biological knowledge about disease processes with clinical evidence demands strength in genomics, metabolomics and gene-environment interaction. Such work is heavily dependent on bioinformatics and computational analysis. In other words, successful translation towards medical application cannot be done in isolation from the physical and computational sciences, including informatics.

Any national funding process that administratively limits such interdisciplinary interaction may preclude the most innovative clinical translational programs. We note that through its capacities across many fields of fundamental science, infrastructure and technological resources, RIKEN is positioned to make important contributions in such interdisciplinary translational efforts, especially at the earlier stages of the translational process. We strongly recommend that RIKEN strives to establish robust connectivity with clinical environments, as well as to secure the financial resources to enable it to make its full contribution to biomedical translation.

Strategy for physical, material and mathematical science centers



(RIKEN has adopted the term “non-life” science for all areas of the natural sciences other the biological or life sciences, but “non-life” science is not used internationally. We suggest that RIKEN should consider the use of terminology that would be more widely recognized.)

As a general observation, we were impressed by the high quality of research and prospects for each of the centers working in physical, chemical, material, and computer/computational sciences. President Matsumoto shows a clear understanding of and appreciation for RIKEN’s century-long history in the physical sciences, which we are confident will guide him in maintaining RIKEN’s position in the forefront of international science, as long as RIKEN has the financial support needed to maintain its leadership in science.

RIKEN’s synchrotron, X-ray free electron laser imaging, and supercomputing facilities are all ranked as either the best or among the best in the world in their respective fields. In addition to conducting its own original research at the boundaries of knowledge, each of these centers performs an invaluable service to the scientific community within and outside of Japan. In winning the naming rights to element 113, nihonium, RIKEN’s accelerator physics program gained international renown. Funding of its plans for expansion should be seriously and sympathetically considered, within funding constraints. Operational support for beam time in the current accelerator remains an important issue and we hope that additional funding can be secured to allow this facility to operate even more efficiently.

Highly interdisciplinary work by RIKEN centers in advanced photonics and emergent materials is also highly regarded and is generating wide impact. We suggest that further creative interactions within and between centers and independent laboratories should continue to be promoted, as should collaborative efforts with other groups in universities and industry research programs. One means of cultivating such cooperation may be to increase further the number of joint appointments at universities for RIKEN scientists. We saw many examples of the success of the joint appointment scheme, not only for promoting collaboration in research, but also for integrating RIKEN more closely with the university system in Japan.

Data science research, with its focus on the mining and analysis of large data sets, represents an important and timely new investment for RIKEN. New developments in information, computer/computational and mathematical research are already bearing fruit. The expanded program in theoretical and mathematical sciences shows real potential for bridging existing scientific fields and giving rise to new avenues of understanding

of physical phenomena and information. We particularly commend RIKEN for its rapid and well-coordinated organization of an exciting new center working in advanced intelligence research and development, which will be a hub for this important national research initiative in Japan. This is an excellent example of the way in which RIKEN can move rapidly to establish new areas of research, of benefit to the country and to interdisciplinary research within RIKEN, provided it has the additional financial support needed for such initiatives.

We note that the translation of discoveries in the physical, chemical, materials and information sciences into new technologies is an important component of RIKEN’s new strategic plans. These efforts to bridge fundamental and applied science should be carried forward within the paradigm of matching research “seeds” to scientific and social “needs,” which might best be coordinated across the whole of RIKEN, for example by the Cluster for Industry Partnerships.

*TOR 3: Under the RIKEN Initiative for Scientific Excellence put forth by the new president, we place special emphasis on the five strategies shown below. The 10th RAC is asked to evaluate whether activities for these strategies are progressing adequately. We also ask for recommendations on any new tasks to be implemented.*

**Recommendations:** The RAC applauds President Matsumoto’s strategic plans for the reform and reinforcement of RIKEN’s scientific activities, as articulated in the RIKEN Initiative for Scientific Excellence (RISE). Further work is needed to clarify the nature of the clustering of centers and the provision of support by technical platforms, and to set clear, distinctive goals for these clusters. But impressive advances have already been made in the first year of this bold new vision, and we look forward to its continued progress in the new mid- to long-term plan. We address the specific items of the Initiative below.

1. Pioneer a research management model for maximizing research and development results

We recognize that aligning RIKEN’s employment practices with the recently amended national labor law is an important and unavoidable undertaking. Nevertheless, any change in the proportions of indefinite and fixed-term employees must be undertaken in a judicious manner, to ensure that the changes deliver maximum benefits both to RIKEN and its staff, which will enhance prospects to recruit and retain high quality personnel. This process should include international benchmarking to serve as a reference for placing RIKEN within an international context.

The new emphasis on translation, engineering and addressing

societal needs is an important expansion of RIKEN’s activity. The proposal to introduce the new position of “innovation designer” shows promise as a means of extending RIKEN’s capacity in these areas as well as an important human resource development activity within Japan.

2. Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence

RIKEN is internationally recognized for its dedication to pursuing ground-breaking research, which is likely, in the long run, to lead to new discoveries and inventions. Indices of scholarly output, technology and infrastructure services, and the production of intellectual property all show RIKEN to compare favorably with other leading institutes around the world. Technological innovations developed by the Institute should be exploited for the benefit of innovation and commercialization, consistent with President Matsumoto’s new vision for RIKEN’s social role.

3. Become a hub for science and technology innovation

RIKEN should accelerate its efforts to pursue partnerships with Japan’s universities. It also serves as a science and technology hub for collaboration with industry, which advances the development of innovation emanating from its fundamental research. We encourage RIKEN to continue to develop capacity in its engagement with both the academic and industry research communities, through R&D partnerships, infrastructure services, and arrangements for the development of its intellectual property. This should include efforts to extend its strong international partnerships to include industry as well as academia.

4. Serve as a focal point for global brain circulation

RIKEN has built and continues to enhance its world-class research environment, which meets the highest global standards. It has made some progress in the attraction of attracting outstanding researchers from other countries, but it would benefit from greater effort to recruit internationally, especially female scientists. Expanding its collaborations with researchers and institutions in other countries will further enable development of new ideas for mutual benefit. These actions contribute meaningfully to global brain circulation, and to RIKEN’s own human resource development.

5. Foster world-class leaders in scientific research

RIKEN is now in the process of designing and implementing an employment system with more opportunities for career development and long-term security for key staff. These programs include internationally competitive sustainable funding, and attractive career paths for talented young researchers, which will allow them to develop into world-class leaders. Several RIKEN centers operate training programs for young scientists, and the Institute’s fellowship and trainee

programs have been successful at bringing in early career researchers from across Japan and around the world. However, further effort is needed to achieve levels of international involvement comparable with those in similar institutions elsewhere in the world.

*TOR 4: While our research activities are directed at solving problems that confront society, we believe there are still areas that we have yet to address. We ask for recommendations on new areas of research that RIKEN should undertake or targets we should strive for.*

**Recommendations:** In the life sciences, RIKEN has been very successful in many areas of basic research, including molecular biology, immunology, and neuroscience. The efficient transfer of this knowledge and the resulting scientific output to the benefit of the society could lead to highly innovative clinical programs and ultimately to innovative medical products. All such activity will ultimately contribute to the realization of “Society 5.0,” as proposed under the 5th Science and Technology Basic Plan of the Japanese Government.

Analyses of RIKEN’s research performance clearly show that while its output in these key areas is excellent, it remains strongly focused on fundamental research, with comparatively less activity in biomedical translation and innovation. Similar trends are seen in the gap between RIKEN’s excellent scholarly productivity in physics, chemistry, and material science and its innovation in engineering and applied technology development.

As RIKEN does not have the resources and infrastructure to conduct clinical studies and/or pre-clinical drug development independently, it must reach out to partners in academia and industry and form strategic alliances in order to fully capitalize on its capabilities in key areas of the basic life sciences and transform them into innovations. We suggest that these objectives should be advanced through strategic partnerships with leading academic institutions in the area of biomedical R&D, such as Kyoto University, University of Tokyo, Osaka University, Keio University, Stanford, and Harvard. This will afford RIKEN scientists with access to disease knowledge, and support the effective establishment of joint research laboratories in research hospitals (see Annex 1).

Comprehensive strategic partnerships with pharmaceutical and biotechnology firms will also be key to the success of RIKEN’s biomedical translational objectives. RIKEN should examine successful international models, such as the Novartis-Scripps collaborative institute, the newly established “imCORE” (immunotherapy Centers of Research Excellence) developed in partnership with Roche, or the “International Immuno-Oncology Network” in cooperation with Bristol-Myers Squibb. Such



translational development-oriented joint programs provide access to both pre-clinical and clinical development of potential new drugs and other biomedical technologies. Importantly, such strategic partnerships will be significantly less resource-intensive for RIKEN than establishing and conducting all of these activities internally. Such an approach to translational science could ultimately lead to high-quality and innovative joint clinical research programs, increasing RIKEN’s profile in biomedical R&D and delivering benefits to society. An analogous approach could be explored for the translation (in a broad sense, “engineering”) of RIKEN’s physics, chemistry, material science and computational/information science into innovation.

In both areas, especially in light of the current budgetary situation in Japan, we caution that any major new initiative to develop resources or technologies should be contingent on securing adequate funds. Allocation of funds to new activities should not be at the expense of RIKEN’s core competence in fundamental research, which is its most valuable asset, as well as the greatest source of the social benefits it delivers.

In the context of both the life sciences and the physical sciences, the new concept of an “Innovation Designer” position could play a crucial role in transforming RIKEN’s research output into new medicines and technologies. At present, people with the skills and experience to match the profile for such positions are rare in Japan. Thus, RIKEN may initially seek to recruit talented individuals on an international level, while at the same time developing its own capacity and cultivating human resources internally to expand the pool of innovation designers in the near- to mid-term. Success in this undertaking will have important indirect benefits for Japan’s scientific community, through the development of critical human capital to fill a national demand for individuals with this skill set.

KEY RECOMMENDATIONS

1. Organizational reforms

Reorganization of life sciences centers

We welcome President Matsumoto’s initiative to reduce barriers to internal collaboration, promote translational research and collaboration, create uniform standards for employment and review, and foster a shared sense of institutional identity among RIKEN scientists. In assessing RIKEN’s plans for new organizational initiatives in the life sciences, we first sought to articulate a number of guiding principles that will be key to their success.

Any merged or newly designated center should have a distinctive and long-term biological research mission, aligned with the RIKEN’s overall strategic directions. Each center should contribute technology platforms, which will be open to use by all RIKEN scientists, thus contributing to a virtual life-science technologies platform. Over time, this could assist with rationalization of platforms. RIKEN should take advantage of the flexibility for PIs to move between centers, to create the most coherent groupings

consistent with their own research interests and changing scientific currents.

It is extremely important that the names of the centers should expressly declare the major scientific focus, to maximize international visibility and facilitate the recruitment and retention of researchers. A center’s name is one of the most visible and effective tools for institutional branding. Each center should develop a mission statement to be defined through consultation with the research staff and RIKEN executives. This mission statement should be expressed in clear language in order to facilitate broad awareness and understanding within and outside of the organization.

Pioneering Research Cluster

RIKEN has a long tradition of enabling independent scientists to pursue highly innovative research (the Chief Scientist scheme). The new plan proposes to extend this concept in the form of a “Pioneering Research Cluster” for independent researchers in all disciplines, and to provide opportunities for interaction, beyond the designated Centers. This is a promising idea, but it will require careful planning and management to make it effective.

We recognize the value of supporting excellent independent scientists to pursue new areas of research for the future. However, given the need for such researchers in the life sciences to be part of an appropriate scientific community, with access to needed scientific support, this would usually be best achieved by such independent researchers being hosted within centers that can provide the appropriate environment and mentorship for the research. Such an arrangement will require the agreement between the center, researcher and RIKEN executive during the process of recruitment and employment.

2. Strategic plans for realizing RIKEN's future vision

The RAC was impressed with the clarity of the President’s new vision for the Institute and we support the efforts by the RIKEN leadership and administration to implement these designs. We also note that RIKEN is a large, complex organization with a long history of successful programs in diverse areas of basic science and infrastructure development; any institutional reforms must take care to preserve the Institute’s core strengths. In undertaking a project of this complexity and scope, RIKEN may benefit from conducting benchmarking exercises to determine its current standing vis-à-vis comparable institutions around the world. Examination of specific examples of successful organizational direction-setting by other international research institutions may also serve as a valuable reference and guide.

We encourage RIKEN to develop a comprehensive strategy on the basis of a substantial analysis of its strengths, weaknesses, opportunities and threats. While every institution is unique, learning from the experience of other organizations can increase the efficiency with which RIKEN implements its own objectives,

suggest models of positive change, and help RIKEN avoid potential pitfalls.

In addition to learning from the experience of other organizations, RIKEN should take fuller advantage of an under-utilized resource – the perspectives and energy of younger research staff. Internal mechanisms for strategy setting and implementation should include greater participation from early career PIs, since they represent the future of the organization and may often bring unique perspectives to discussions about the future of their fields, and of scientific research and development in general. As detailed below, women and non-Japanese scientists and staff should also be involved more actively in discussion and implementation of institutional strategies and reforms. Changes may be needed in the nature of the administrative process, to enable young researchers to be involved in strategic planning without compromising their research capability, and their contribution to such work should be recognized and rewarded.

RIKEN’s new status as a Designated National Research and Development Institute is a significant achievement. However, the new responsibilities that this brings cannot be realized without appropriate funding. The RAC is surprised and alarmed by the continuous decline in the operational budget of RIKEN over more than 10 years. It is remarkable that RIKEN scientists have managed to maintain the volume and quality of their scientific outputs despite this substantial reduction in funds, and despite the stress and uncertainty that this creates. But such increases in efficiency cannot continue indefinitely. It is unrealistic to expect RIKEN to take on substantial new responsibilities without additional financial support. RAC is deeply concerned that increased demand without new resources will damage the quality of RIKEN’s remarkable basis research, which is a national treasure for Japan.

We urge RIKEN to focus its efforts on making a compelling case for increased support to enable it to fulfil its opportunities and responsibilities to contribute to Japanese science and technology, for the benefit of society.

3. Human resources policies

Changes in Japan’s labor laws are set to have a major impact on how RIKEN manages its human resources throughout the employment cycle. Implementing President Matsumoto’s bold vision to transition from a workforce in which 90% of are on fixed-term contracts, to one in which as many as 40% will have indefinite employment terms (resembling academic tenure) will have far-reaching impacts throughout the organization. Providing job security for RIKEN’s best-performing scientists is a worthy goal, and the 10-year limit for fixed-term employments contract imposed under the amended law has lent a new sense of urgency to this undertaking.

We caution, however, that such fundamental reforms need to be implemented with an eye to long-term institutional effects.

Committing to employ nearly half of all researchers on indefinite contracts may constrain RIKEN’s ability to launch new initiatives and to respond to changes in government research priorities and budget availability. Care must be taken to ensure that providing longer-term security to its best scientists today does not limit its options for attracting and retaining the best scientists in the future, especially female researchers. This is particularly important given the pressure on public budgets and the trend toward reduced discretionary funding. We emphasize that even indefinite contracts must include provisions for regular review and evaluation, with options to reduce resources and, ultimately, to terminate contracts in cases of inadequate performance.

Retaining strong administrative support for scientists is also a central challenge, and RIKEN clearly recognizes the value of these internal services. However, as noted by previous Advisory Councils, we are concerned that the proportion of administrative staff at RIKEN is much higher than the norm in other countries (typically 5-8% of salary costs). We urge RIKEN to conduct a benchmarking review, and to set targets for its future expenditure on administration. The amended labor contract law requires the Institute to make difficult decisions about staff retention and turnover, but we caution that any decision to retain the great majority of administrative staff on indefinite contracts may significantly reduce the Institute’s options to rebalance and adapt to changing conditions and new scientific goals in the future.

4. Promoting gender equity

Finding ways to recruit and provide attractive career pathways for women in both research and administrative capacities is critically important to the RIKEN organization. This is true not only as a matter of conforming with Japan’s national policies and international trends, but is essential to ensure the Institute’s competitiveness as well. While we acknowledge its efforts in establishing diversity programs, and its goal to increase the percentage of women in management positions by 2018, a much stronger effort is required to achieve a fundamental change in gender balance. Increasing the number of women in highly visible leadership roles can have significant positive impacts on the overall performance and on the perceptions of younger generations about the career opportunities available to them.

The goal of having at least 12% of administrative management positions filled by women by 2018 is a solid beginning, but there needs to be even greater commitment to hiring a larger proportion of women as scientific leaders. Setting concrete numerical targets for employment of female research leaders is imperative in order to make this a clear institutional priority. We note the success that the Center for Emergent Matter Science has had in attracting new research program leaders through women-only recruitment initiatives. RIKEN may also benefit from reference to international programs, such as Athena-SWAN in the UK, which have had notable success in redressing gender imbalances in research and academia. Such measures on a broader scale will enable RIKEN achieve its equity goals.



We strongly recommend that all appointment and selection committees comprise a healthy balance of women and men, including, when necessary, individuals from outside RIKEN. We emphasize that hiring is not an end, but only the first step toward creating an environment in which women feel welcomed and supported at RIKEN. Mentorship by successful and experienced women is also critical in providing trusted advisors and models for success for younger recruits; when necessary, this should also involve individuals from outside the Institute. To provide additional models of success and guidance at the research center level, we strongly recommend that each Advisory Council include at least one female member. Support programs for family care, career development, better work environments, onsite child care, and the establishment of a Diversity Office are all welcome initiatives, but continued attention must be paid to transforming the Institute's culture at the highest levels and throughout the organization.

### 5. Attracting and supporting global talent

As one of the world's premiere basic research institutions, RIKEN is both a home to and a source of the highest level of international scientific talent, consistent with its goal of becoming a hub for global brain circulation. The Institute continues to make progress in attracting international research staff at many career stages, and we are informed that nearly 20% of the research staff comes from outside of Japan (although clarification is needed as to the fraction of students in this total). Given its international standing and its excellent resources and facilities, we believe that even greater numbers of the most talented scientists could be recruited to RIKEN. This would provide an excellent opportunity to recruit leading female researchers. Efforts should be made by all senior research leaders, center directors in particular, to proactively recruit young and mid-career scientists using their networks and through their participation in international conferences and other venues.

Support systems for foreign scientists in their lives within and outside of the Institute continue to play an important role in helping to smooth the transition to life in Japan. In support of these efforts, we reaffirm the recommendation of the 9th RAC that RIKEN make English its official language. While challenges will inevitably arise in communications, particularly with other branches of Japan's civil service, this transition is necessary to making RIKEN a truly international workplace. We note that institutions in many other countries, including Canada and much of the EU, have confronted and overcome similar challenges, and the Okinawa Institute of Science and Technology and the WPI Research Centers have set an important precedent for creating an English-speaking research and administrative environment within Japan.

### 6. Effective communications

Communications will become increasingly important as RIKEN moves forward in its mission to increase its visibility, public awareness of its research activities, and recognition for the social

value it produces. RIKEN's internal communication specialists should regularly visit the centers and other research units to learn from the researchers about their latest significant results and other noteworthy developments. Researchers should be encouraged to explain clearly how and why their work has impacted and will impact their field, and society as a whole, and their work in communication and public engagement should be acknowledged and rewarded. RIKEN might, for instance, consider establishing awards or prizes for researchers making a strong contribution in this area.

On at least an annual basis, communications staff should give presentations to directors, PIs and other researchers at the various RIKEN sites on the importance of communicating research and innovation successes, and explain the added value to the researchers and others. As part of orientation briefings to new researchers and others, communications staff should give presentations to sensitize new staff early in their careers to the benefits of communicating the results from their research to the media and to society as a whole. Arrangements should be made for researchers to be coached in preparation for interviews with TV, radio, newspapers and other media. In keeping with current trends in popular media and outreach, RIKEN should develop comprehensive strategies for communications using social media platforms. Scientists should be helped and encouraged to engage directly with the public through these media, and RIKEN should put in place policies to educate and support its scientists in such public engagement activities.

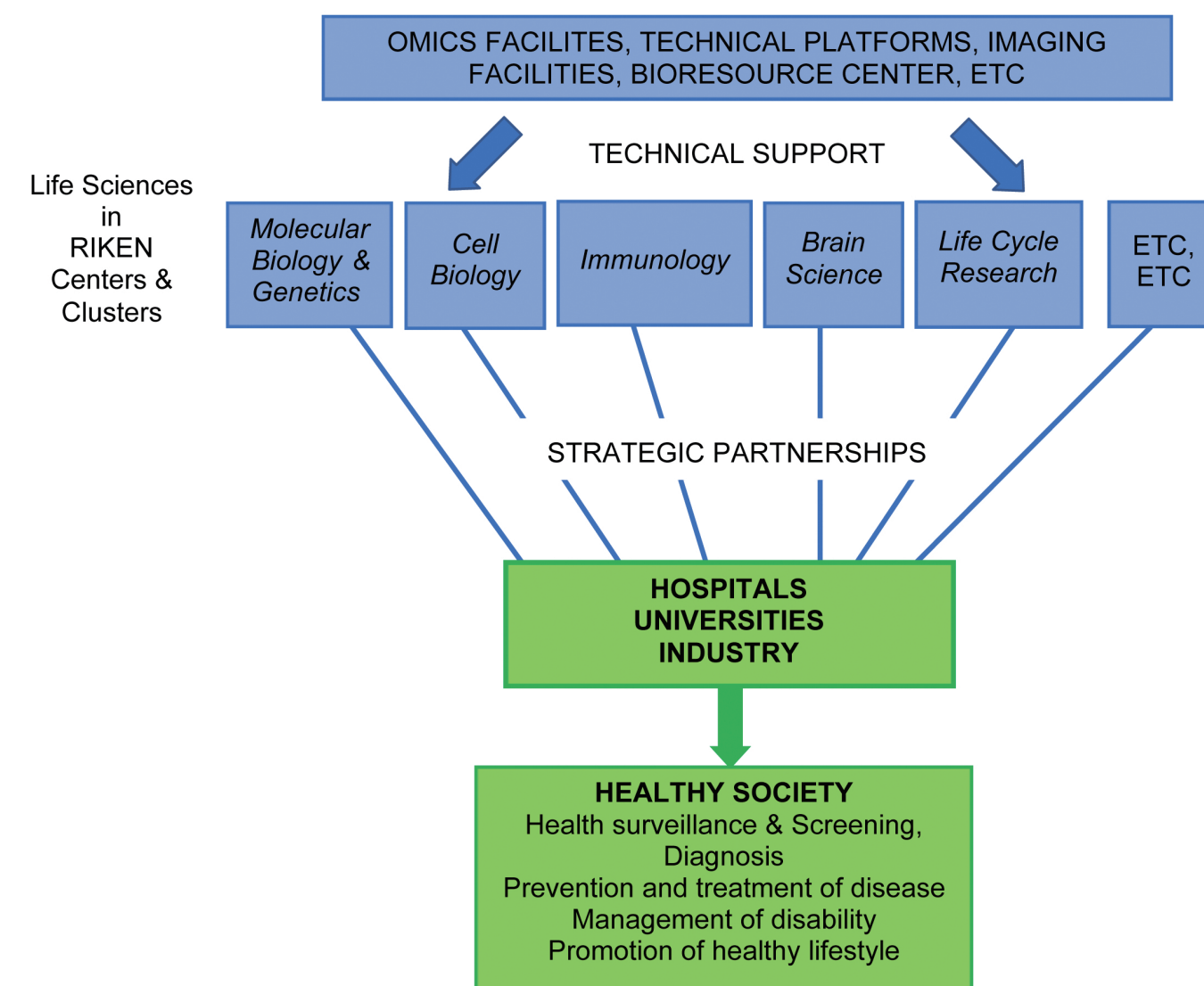
RIKEN should seek to further develop its mutual communications with relevant government ministries and agencies, to promote its mission and gain better insight into government agendas and constraints. Similarly, RIKEN should continue in its current efforts to explore and cultivate industry research interests and developmental objectives. With the ongoing transition to more competitive and project-specific funding of science and its own focus on increased interdisciplinary and translational R&D, RIKEN must be prepared to understand and negotiate with all potential sources of funding in both the public and private sectors.

### 7. Presentations to future RAC meetings

Although the members of RAC realize that their task is not to evaluate the performance of individual scientists and centers, they urge RIKEN to include a broad overview of the work of the centers, the technical platforms, chief scientists and the new Pioneering Research Cluster, in future presentations to RAC. We hope that this overview of RIKEN's work can include presentations by young researchers, including women, so as to give RAC a full impression of RIKEN's scientific work. In addition, RAC would appreciate clarification of the administrative and executive structure of the institute, including the role of the Science Council and other bodies.

## ANNEX 1

### A POSSIBLE MODEL FOR RIKEN'S CONTRIBUTION TO BIOMEDICAL TRANSLATION



This diagram illustrates the proposal that RIKEN's life science centers, supported by the BioResource Center and other technical platforms, should establish strategic partnerships with universities, hospitals and industry, to facilitate the translation of fundamental discovery into biomedical innovation. As described in the Report, RAC believes that close interaction between life science research and the physical sciences (chemistry and physics), mathematical and computational sciences, will be essential for future progress in research relevant to biomedical translation. RIKEN provides a strong environment for such interaction between the life sciences and other scientific disciplines. The RIKEN Cluster for Industry Partnerships, the proposed Innovation Designers, and the Director of Clinical Translation, recommended by RAC, should assist in the establishment of partnerships with universities, hospitals and industry.



第6回バイオリソースセンター  
アドバイザリー・カウンスル  
The 6th BioResource Center  
Advisory Council Meeting

第6回バイオリソースセンターアドバイザリー・カウンスル(BRAC)が、2016年6月27日～29日に開催されました。

BRACでは、理事長およびバイオリソースセンター長からの下記の諮問事項に対し、評価と助言・提言がされました。

理事長からの諮問事項

1. センターの研究業績と人材が国際水準を満たしているか、当該分野で世界をリードするセンターとなっているか、及び社会に貢献する実績を挙げているかを評価する。また、当該分野全体におけるセンターの位置づけ及び研究センターにおいて長所・短所となっている分野(サブテーマ)を明らかにする。さらに、第4期中長期計画の策定に向けて、センターが担っている分野において中長期的(概ね5～10年)にとるべき方向性、及び更に飛躍的に進歩するための具体的な方策を提言することを依頼する。

2. 事業開始から10年以上となる脳科学総合研究センター、多細胞システム形成研究センター、バイオリソースセンター、仁科加速器研究センターについては、他のセンター等の研究開発課題との融合も視野に入れつつ第4期への移行時に抜本的見直しを行うこととなっている。この第4期に向けた研究体制見直しにあたって、これらのセンターが担ってきた分野において、重点化を図るべき分野(サブテーマ)や、他分野との融合の可能性を提言することを依頼する。

3. 2015年4月に松本理事長が就任し、理研は経営陣を一新した。松本理事長のもと、新たに「科学力展開プラン」として以下の5項目を重点として研究所運営にあたっている。この本部の方針のもとでのセンターにおける取組みが適切か、及び効果を挙げているかを評価するとともに、センターで実施すべき新たな施策があれば提言することを依頼する。

(1) 研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する

(2) 至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する

(3) イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する

(4) 国際頭脳循環の一極を担う

(5) 世界的研究リーダーを育成する

4. センターの活動において、センター間連携をはじめとす

る理研全体の研究成果の最大化に向けた取組を、適切かつ効果的に実施しているかを評価することを依頼する。

センター長からの諮問事項

下記の事項について、実績と計画の評価と助言・提言を依頼する。

1-1-a 研究実績(世界での位置付け、社会への貢献)  
1-1-b 指摘事項への対応状況  
1-2 長所、短所に関する自己分析  
1-3 計画(中長期5～10年):方向性、進歩するための具体的方策

2-a 2018年3月の抜本的見直しに向けて、重点化を図るべき分野。現在のテーマの看板の付替え程度ではない、新規の分野・テーマであることが必要。  
2-b 4つの新提案についての評価

3-1 運営の最適化・効率化  
3-2 新たに整備すべきリリース／開発すべき技術／実施すべき研究開発  
3-3 イノベーションハブ  
(i) 産官学連携(実績と実績に基づいた計画)  
(ii) BRC内連携(実績と実績に基づいた計画)  
(iii)安定的な運用／利用者の発掘(実績と実績に基づいた計画)  
3-4 リクルート体制  
3-5 世界的人材の育成  
(i) BRC内(実績と実績に基づいた計画)  
(ii) 外部(実績と実績に基づいた計画)

4 センター間の連携(実績と実績に基づいた計画)

答申

総評

●バイオリソースセンター(BRC)のバイオリソース整備事業に携わる現在の5つの開発室(実験動物、実験植物、微生物材料、細胞材料および遺伝子材料)ならびに基盤技術開発事業に携わる遺伝工学基盤技術室における各プロジェクトは、世界トップ水準で展開されている

●BRCが実施している5つのバイオリソース関連研究開発プログラムのうち2つについては、BRCが提案する次の新たなプロジェクト戦略をサポートするため見直しを行う:ヒト疾患モデルマウス研究、ヒトiPS細胞リソースおよび共生研究

●BRCのバイオリソース整備事業の各開発室は過去5年にわ

たり、それぞれの掲げる使命を果たし、目標を上回る成果を挙げている

●BRCは、理研科学力展開プランの「至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する」を、以下の対象領域において、全面的にサポートすることになる:加齢研究、ヒト疾患に関する遺伝学およびエピジェネティクス研究、単一細胞解析、共生研究

理事長からの諮問事項1とセンター長からの諮問事項1-1-a～1-3への評価と助言・提言  
答申  
1. 中長期計画ーバイオリソースセンター(BRC)が急速な進展を遂げるための方向性と明確な方針

バイオリソース整備事業の各開発室及びバイオリソース関連研究開発プログラムについて、実績、長所及び短所を個々に評価し議論した。全体的に、各開発室が提案している将来のリソース事業と研究活動の規模と範囲は世界を先導するものであり、遺伝学及びゲノム科学における最先端研究の強固な基盤を与えるものである。しかし、2つのバイオリソース研究開発プログラムについては、提案された今後の研究は、変化する理研BRCの使命と方向性にもはや寄与できず、ひいては理研における今後の研究の進展にとって強固な戦略的基盤を提供できないことから、変更の必要性は明白である。提案されている新規プロジェクトを適切にサポートする必要性を考慮すれば、理研のこれらの分野への投資は、将来のチームのプロジェクトへと焦点を転換することを推奨する。それらの新規分野のリソース開発は、それぞれが国際的な生物医学研究及び農業研究コミュニティにとっての重要なツールとなり、科学分野及びヘルスケア分野における幅広く新しい目標を支持する主要な研究を発展させるものであることから、アドバイザリー・カウンスルはこれらを高く評価する。バイオリソース整備事業の各開発室及びバイオリソース関連研究開発プログラムについて、実績、長所及び短所を個々に評価し議論した。全体的に、各開発室が提案している将来のリソース事業と研究活動の規模と範囲は世界を先導するものであり、遺伝学及びゲノム科学における最先端研究の強固な基盤を与えるものである。しかし、2つのバイオリソース研究開発プログラムについては、提案された今後の研究は、変化する理研BRCの使命と方向性にもはや寄与できず、ひいては理研における今後の研究の進展にとって強固な戦略的基盤を提供できないことから、変更の必要性は明白である。提案されている新規プロジェクトを適切にサポートする必要性を考慮すれば、理研のこれらの分野への投資は、将来のチームのプロジェクトへと焦点を転換することを推奨する。それらの新規分野のリソース開発は、それぞれが国際的な生物医学研究及び農業研究コミュニティにとっての重要なツールとなり、科学分野及びヘルスケア分野における幅広く新しい目標を支持する主要な研究を発展させるものであることから、アドバイザリー・カウンスルはこれらを高く評価する。

バイオリソース整備事業の評価

実験動物開発室

室長 吉木 淳 (Ph.D.)

同開発室は大きな成功を収めており、アドバイザリー・カウンスルの評価は全体的に非常に高い。これまでに収集し提供してきたマウス系統数は特筆に値し、国際的にも競争力は高い。また、優れた技術を開発し、遺伝子や微生物の状態に関しては、高度の品質管理を実現してきた。リソースの収集及び品質管理は、引き続き同開発室の研究成果として重要であり、今後もその優先順位は高い。CRISPR/Cas9システムによって作製される遺伝子改変マウスの数が爆発的に増加することを考慮すると、厳密な選択プロセスの開発が重要となる。また、主要な選択基準の策定が必要となり、第2世代あるいはそれ以降の世代の遺伝子改変マウスに限定して変異マウスを収集することが重要になる。

同開発室は、計画中の次世代ヒト疾患病態モデル開発チームと密接に連携することになり、また人為的操作可能な発現制御技術及びイメージング技術の向上や、ヒト疾患モデルの開発や普及のためのゲノム編集技術の向上などの技術開発に関しても明らかな相乗効果が生まれる。全体的に見ると、難病や加齢に伴う疾患のモデルマウスとして有用な新規マウス系統リソースの確立は、高齢化社会における生命医科学の根本的課題に取り組む上で重要な方向性である。同開発室と次世代ヒト疾患病態モデル開発チームはともにBRCの重要な拠点として機能し、BRCが日本国内にとどまらず海外においても生物医学研究及び治療法開発の中心的な基盤となるというBRCの長期目標を支えることになる。

実験植物開発室

室長 小林 正智 (Ph.D.)

同開発室は3つの重要な植物リソースを開発している。

1. シロイヌナズナー独自性の高い変異体及び系統(シロイヌナズナもしくはイネのcDNAを過剰発現するFOXライン並びにCRES-Tライン)の収集と提供、確実な品質管理、国内外の多くの研究者への提供は高く評価されている。長年にわたるこれまでの努力によって、理研BRCは主要なシロイヌナズナリソース機関の一つとして認知されている。

2. ミナトカモジグサー本植物は単子葉の標準モデルとして新たに確立された。変異体の収集及び実験技術の開発(例: CRISPR/Cas9システム)を行うことで貢献している。国内のおよそ30の研究機関がミナトカモジグサの利用を開始し、最近もその全ての機関が理研BRCでの会議に参加した。この方向性に沿ったさらなる取組みと、国際コミュニティとの連携が必要である。

3.植物培養細胞系ー他のリソースセンターでは提供していない独自のリソースであり、国内外の研究者から依頼を受けている。



実験植物検討委員会の評価では、情報科学の研究者と連携協力して作成しているウェブサイトを頻繁に更新する必要があること、並びに実験植物開発室のデータベースの利便性を継続して改善させることの2点が指摘された。同開発室は基礎研究及び農業の応用研究において、植物の分子システムの理解を進めるためのリソースプラットフォームの構築を計画しており、研究活動の焦点は、他機関との連携並びに独自でリソース開発を図るためにゲノム編集技術を活用することに向けられている。ウェブサイト上に具体的プロトコルを示し、また理研BRCで研修を開催するなどして、情報の発信を続けることとしている。今後の計画としては、植物科学研究における必須のリソース拠点を築くという目標を掲げ、微生物材料開発室と共同で、植物－微生物の共生研究を中心に取り組んでいくこととしている。

細胞材料開発室

室長 中村 幸夫 (M.D., Ph.D.)

理研BRCは、細胞材料の世界をリードする提供機関の一つになっており、細胞材料開発室の新設備は世界水準である。品質管理(細胞に細菌、菌類、マイコプラズマの混入がなく、正しく同定)が、細胞の提供においては主要な前提条件である。同開発室が提供している細胞数は年々増加しており、また同室の細胞を基にした論文の数も年々増えている。利用者には細胞培養の基礎的な取り扱いに関して、簡易ガラス化凍結法などの一連の技術研修の機会を設けている。

近年、患者から作製された多数の疾患特異的iPS細胞が寄託されているが、細胞の提供はiPS細胞の分化能力に依存しており、また、遺伝的安定性も検証しなければならない。iPS細胞の提供に関する新たな課題は他にもある。例えば、利用者がそれぞれ自分の研究室でiPS細胞を維持するにあたり特定の細胞培養条件を満たす技術を備えているとは限らないため、この技術の普及のための実施場所を確立する必要がある。さらに、疾患特異的iPS細胞の利用に関する研究倫理が複雑であるため、疾患特異的iPS細胞に添付する書類作成のためのサポートを行うなどして、iPS細胞の利用を促進することが必要となる。既に、ヒトES細胞を用いた研究に関する技術研修については実施中である。新たに寄託された多能性幹細胞の迅速な利用が可能となるように、これらの細胞を効率よく効果的に提供するためのシステムを確立するには、新たな研究チームと新たな研究場所が必要である。また、ES細胞とiPS細胞は機能を有する分化細胞の作出に極めて有益であり、将来の研究に用いられる可能性が高いため、その整備に向けても検討すべきである。

これら多能性幹細胞の多くは京都にある研究室由来であることから、研究室で細胞をすぐに利用できるよう、京都に理研BRCの研究室を新設することを将来の計画として提案する。この計画を実行に移し、また、筑波から細胞を提供するためには、細胞材料開発室の使命を大幅に変更する必要がある。本計画は現在進行中であり、大幅な予算の増額を要する。

遺伝子材料開発室

室長 小幡 裕一 (Ph.D.)、発表者 村田 武英 (Ph.D.)

独自に保存する400万クローンを超える規模のコレクションが同室の強みであり、アジア最大のDNAリソース数を誇っている。保存、提供、そして品質管理のためのインフラが整い、年間1,000～2,000クローンを500機関に提供しており、そのうち20％は海外機関に提供している。相当な数の顧客が同室のリソースを利用している。しかし、国内外で知名度が低いことが弱みである。有用なリソースの収集及び収集したリソースの利用を促進する上では、主要な競争機関(Addgene)の成功を踏まえたブランド力の向上が必要である。

遺伝子材料、細胞材料、実験動物、実験植物、微生物材料の良いい評価を受けた開発室の全てが理研BRCの同じ場所に所在していることは大きな利点であり、これを理研BRCの主要なプロのブランド力の向上とマーケティング拡充に活用すべきである。

微生物材料開発室(JCM)

室長 大熊 盛也 (Ph.D.)

同開発室は、収集、提供、利用者が発表した研究論文の数、品質管理、そしてゲノム情報の整備などで優れた実績を挙げている。この分野における同開発室の地位(新規登録株寄託数世界第2位)を考えると、JCMは世界をリードする微生物リソースセンターである。アジアにおける微生物研究の発展に大きく貢献しており、微生物リソースの拠点として活動している。

共生微生物は宿主の動植物の成長や健康に大きく影響を及ぼし、共生微生物の重要性についての認識が急速に高まっていることから、ヒトの成長や植物の生長に影響を及ぼす常在微生物を今後5～10年に戦略的に収集することは理に適っている。また、バイオマスを分解、転換する微生物、鉄腐食を誘導する微生物などを戦略的に収集することは、世界が抱える社会的な課題及び環境の課題を解決する上で大変重要である。

今後十分に業績を伸ばすために、このような微生物リソースの収集に関連した具体的な手法や研究体制を提示し、名古屋議定書に適切に取り組んでいくことが重要である。

新規の利用者数の増加と、リソースプロジェクトの拡充を目指して、途上国の微生物研究者に自由参加を呼びかけ、新規利用者の獲得につなげることが必要である。理研BRCが品質管理の研修を実施することは、理研BRCを中心としたネットワークを途上国に確立する重要なステップになる。

JCMには、停年間近の研究員が多いため、技術継承がスムーズに行くような計画を立てる必要がある。現在行われている微生物共生研究では、共生微生物の株やモデル植物の数が少なく、共生微生物やモデル植物の新しいリソースの確

立のために、複雑な共生微生物の培養およびモデル植物の開発に関する新たなリソース研究開発プロジェクトが進展されようとしている。したがって、共生生物研究プラットフォームを構築することは適切である。

基盤技術開発事業の評価

遺伝工学基盤技術室

室長 小倉 淳郎 (D.V.M., Ph.D.)

アドバイザリー・カウンスルは、バイオリソース整備事業の基盤の開発に貢献した同技術室が挙げた多くの顕著な実績を高く評価し称賛する。具体例として、マウス体細胞核移植法の開発、顕微授精法の開発、信頼性の高い凍結保存法の改良が挙げられる。これらの研究開発プロジェクトは、既存のリソースの効率的な維持と新たなリソースの確立に重要である。また、同技術室は、マウスの発生におけるエピジェネティクス制御など、基礎生物学分野で大きな実績を挙げている。これらの知見は、リソース整備事業に応用でき、理研BRCの多くの研究チームが関心を寄せている。同技術室は、理研BRCの発展に欠かせない新しい遺伝工学技術の開発のために適した立場を確立しており、その重要性は今後も変わらない。

バイオリソース関連研究開発プログラムの評価

疾患ゲノム動態解析技術開発チーム

チームリーダー 阿部 訓也 (Ph.D.)

Wntシグナルの抑制によってEpiSC(エピプラスト幹細胞)システムを確立したことは、幹細胞リソース開発の基盤に大きなインパクトを与えた。これは、研究がバイオリソース機関の将来的価値を高めることになることを具体的に示す素晴らしい例である。この方法は、他の経路や目的の青写真としても利用できる。アドバイザリー・カウンスルは、この発見が将来のリソース開発に大きく貢献することを期待している。阿部博士は、遺伝子発現の活性化と抑制、エピジェネティクス修飾、ゲノムイメージングを可能にするためCRISPR/Cas9遺伝子編集技術システムの特徴を活用して研究を進めることを計画している。これは現時点で理研BRCの研究チームにとって望ましい方向性である。また、同開発チームは、積極的に産業界(例：オリンパス)との連携研究を推進し、各開発室でのニーズについて、小倉、中村、吉木博士等と活発に議論している。

阿部博士は、国内外の大学院生の教育についても、大変積極的に取り組んでいる。大学院生らにとってもリソースに関する知識を自国のコミュニティに持ち帰れるという利点がある。阿部博士の研究により活発なイノベーションプロセスが可能となり、リソース整備事業にとっても直接的なメリットになっている。

マウス表現型解析開発チームー日本マウスクリニック

チームリーダー 若菜 茂晴 (Ph.D.)

アドバイザリー・カウンスルは、同チームが国際水準の総合的なマウス標準表現型パイプラインを構築し、実施している点を高く評価する。研究コミュニティに対してパイプラインへのアクセスを可能とすることで、日本のライフサイエンスの成長と発展に貢献している。国際マウス表現型解析コンソーシアム(IMPC)への参画は、この分野における日本の存在を国際レベルで広く認知させる結果をもたらした。加齢関連疾患に関する研究方針を実行に移すことは、日本の高齢化社会を反映しており、IMPCと連携したプロジェクトにより標準マウス及び変異マウスの加齢表現型解析プラットフォームを構築することで、研究が大いに拡充される。また、「母体栄養効果」の評価に重点を置くことも重要であると高く評価され、さらに、理研の掲げるエピジェネティクス制御機構の追究という目標に沿っている。但し、後者については、体細胞変異が要因なのか、世代間の要因によるものかを識別できるように実験計画を見直すべきである。

疾患モデル評価研究開発チーム

チームリーダー 野田 哲生 (M.D., Ph.D.)

野田博士のチームは競争が激しい次の3つの生物医学分野のプロジェクト研究を進めている。①疾患表現型を示すENU由来の変異マウスの解析及び原因遺伝子の特定。②公益財団法人がん研究会(JFCR)との連携によるヒトのがん細胞を評価するための患者由来の異種移植モデルの利用。これにより野田博士は、時間経過に伴うがんの安定性、転移能力について明らかにし、オーダーメイド医療のための効果的な標的薬物療法を確立させた。③NMRに基づくメタボローム解析システムの開発。博士の有能な研究チームは、知名度の高い科学誌に一連の論文を発表し、がんにおけるオーダーメイド医療を評価するために大変有用なプラットフォームを構築した。過去のレビューで挙げた疑問点は上記プロジェクトと理研BRCとの関連性であった。今回のレビューにおいても、この素晴らしい研究プロジェクトが現在のバイオリソース及び今後のバイオリソースプロジェクトにどのように結びつくのかが明確でなかった。

新規変異マウス研究開発チーム

チームリーダー 権藤 洋一 (Ph.D.)

同チームは、マウス遺伝学研究に幅広く利用される重要なリソースを開発してきた。最も重要なことは、大規模なENU誘発変異マウスのライブラリーを構築したことである。つい最近も次世代シーケンシングを用いたC57BL/6Jc1系統の自然突然変異率の推定に取り組んでいる。さらに、C57BL/6参照ゲノムのPacBioによる1分子シーケンシングは、マウスゲノム解析や遺伝学解析に有用な基盤を与える可能性があり評価できる。近年では、初期段階ではあるが、ENUを用いたエピスタシスの研究及び多遺伝子の特定を研究の中心としている。しかし、全体的に見ると、このような近年の本チームの取組みが理



研BRCの使命に貢献できているかは明らかではない。また、ENU誘発マウス突然変異に基づく遺伝子間相互作用を解明できるかどうかについてもはっきりしない。突然変異分野及びゲノム分野に充てられている予算見直しの必要性については、以下に述べる。

マウス表現型知識化研究開発ユニット  
ユニットリーダー 梶屋 啓志 (Ph.D.)

同ユニットは、利用者にとって使いやすい統合的なマウス表現型データベースに加えて、理研BRCのマウス以外のリソース用ソフトウェア、及び理研BRC全体ためのリソース寄託用のウェブシステムを開発した。梶屋博士の努力により、理研BRC全体の情報インフラの改善を図る研究は期待以上の成果を挙げた。さらに、特筆すべきは、IMPCプロジェクトにRDFフォーマットを導入して国際貢献を果たしたことである。同ユニットは、情報解析技術室の研究活動を引き継ぐ能力を有している。梶屋博士はマウス遺伝学研究コミュニティにおいて高く評価されている。アドバイザリー・カウンスルは、梶屋博士を情報解析技術室及び開発ユニット両方の正式なリーダーに就任させることを推奨する。

理事長からの諮問事項2とセンター長からの諮問事項2-a及び2-bへの評価と助言・提言  
答申  
2. 第4期に向けた研究体制見直しに当たって、センターが担ってきた分野において、重点化を図るべき分野(サブテーマ)や、他分野との融合の可能性を提言する

新規変異マウス研究開発チーム

新規変異マウス研究開発チームは、ENU変異マウスライブラリーの特性解析と利用促進の役割を担ってきた。この重要なリソースによって、多様な遺伝子の点変異からなる大規模なライブラリーが提供されている。この一連の遺伝子変異のマウス群は、今後も長く、マウス遺伝学コミュニティにとって重要なリソースであり、理研BRCにとっても主要なリソースの1つであり続けるだろう。しかし、CRISPR/Cas9遺伝子編集技術が登場し、ENU変異マウスライブラリーをさらに発展させることにメリットはない。一方、遺伝学研究及び遺伝子の機能の研究において大変貴重な遺伝子変異のマウスを多数提供できることから、当面は、ENU変異マウスライブラリーを維持することは重要である。

現在同開発チームの研究は、次世代シーケンサー(NGS)の利用へ向けた様々なアプローチとマウス遺伝学研究におけるENU誘発突然変異を中心に実施している。現在までのこれらの研究は、1) 自然突然変異率の決定、2) ENUを用いて、エピスタシスの解明及び多遺伝子の特定の可能性の解明を含んでいる。加えて、CRISPR/Cas9誘発変異における選択的スプライシングの特性に関して観察を行っている。権藤博士は優秀な遺伝学研究者であり、興味深い研究を実施している

が、全体的に見ると、その研究は理研BRCにおける突然変異研究のさらなる進展や将来のリソース及び技術開発のたの強固な戦略的基盤の提供にはなっていない。また、例えば、体重に関わる多遺伝子の発見についての提案研究は大変難しくリスクの高いものがあり、遺伝子発見の観点からも研究成果は不透明である。

したがって、この研究分野への予算の見直しが必要である。CRISPR/Cas9誘発変異による新規開発及び新規応用は、新たな好奇心をかきたてるようなリソース開発及び臨床研究やヒト遺伝学コミュニティと連携した研究を理研BRCが築き上げていくための重要な機会になる。アドバイザリー・カウンスルは、突然変異やゲノム科学の分野において、将来、CRISPR/Cas9システムを主要な開発及び技術プラットフォームとすることを勧め、「次世代ヒト疾患病態モデル開発チーム」(以下を参照)の創設計画を支持する。新たなチームは、ゲノム編集技術を難病疾患のマウスモデルの作製に活用し、日本マウスクリニックの表現型解析と連携することとなる。このチームの目標は、これまで以上に幅広く国内外の生物医学コミュニティをターゲットにした、理研BRCにとって基礎的かつ強力な新リソースを開発することである。

疾患モデル評価研究開発チーム

同開発チームは、間接的(ENU誘発ヒト疾患マウスモデル)並びに直接的(ヒト癌組織の異種移植モデル)に生物医学研究に関連する極めて興味深く重要なデータをもたらした。野田博士は時間を割いて個人的にこの研究の指揮をとり、研究の大部分が出版できる内容になるよう導いた。この価値ある研究自体はがん研究所と理研BRCによる共同研究の取組みである。しかし、これらのプロジェクトは理研BRCの長期目標と合致していないため、アドバイザリー・カウンスルは上記の興味深い研究プロジェクトへの予算を以下に記載した新たなチームの研究計画に充てるよう見直しを提案する。

新たな提案

アドバイザリー・カウンスルは以下の新たなチームを設立する提案に全面的に合意する。  
次世代ヒト疾患病態モデル開発チーム、高次細胞特性解析チーム、創薬細胞基盤開発チーム、共生研究チーム

次世代ヒト疾患病態モデルチーム(注)

上記の議論でこの新チームの設立が喫緊課題である旨を述べている。それは、これまで以上に幅広い臨床研究及びヒト遺伝学コミュニティにとって重要となるマウスモデルリソースを作製することが必須であるためである。そこで、アドバイザリー・カウンスルは、新規変異マウス研究開発チームに現在充てている予算を見直し、この研究チームに充てることを提案する。  
注：加齢関連疾患及び難治性疾患

高次細胞特性解析開発チーム(注)

「すべての細胞の分化能力を詳細に解析することは難しい」ため、当カウンスルは「クラウドソーシング」機能の可能性について検討することを提案する。つまり、研究者が一定期間細胞バンクに来て(細胞バンクスタッフの指導下で)、標準的な手法を用いて細胞分化能力を解析する。あるいは分化能力の詳細がまだ分かっていない細胞を提供して、利用者は解析の結果を細胞バンクと共有することである。遺伝子材料開発室と共同で、組織特異的/分化時期特異的遺伝子プロモーター制御下でマーカー遺伝子発現ウイルスを作製することも重要である。これにより、マーカー遺伝子の発現により特異的分化を検出できる細胞を作製することができる。  
注：iPS細胞関連

創薬細胞基盤開発チーム(注)

当カウンスルは、創薬細胞基盤開発チームのコンセプトの重要性を理解しており、この研究の意図を京都大学iPS細胞研究所(CiRA)の山中伸弥所長に伝えて研究の方向性が直ちに定められるよう求める。医学的情報や細胞分化能に関する情報がないiPS細胞は意味がない。特性が明らかにされる細胞の総数が減少したとしても、当カウンスルは理研BRCにこの提案に沿って計画を進めるよう求める。  
注：iPS細胞関連

共生研究チーム

この共生プラットフォーム計画は2つのBRC開発室を連動させ、国内外の研究における中心拠点として機能する多くの機会を提供するため、きわめて有望なイニシアティブであると当カウンスルは認識している。本提案には、理研の他の研究センター(特にCSRS)と理研以外の研究機関による菌根菌の研究が含まれている。この研究の挑戦は、優れた培養技術を獲得することである。リスクがないわけではないが、提案されている革新的なアプローチと併せて取り組むことで実現可能である。また、この計画とミナトカモジグサの研究を連携することで成果が期待できる。どの程度国際的な競争が生じるのかは明らかではないが、ミナトカモジグサの国際的な研究コミュニティへの参画の意向を示すことで、コミュニティにおいて認知されたリソースとなる可能性がある。

理事長からの諮問事項3とセンター長からの諮問事項3-1〜3-5への評価と助言・提言  
答申  
3. 1. 研究開発成果を最大化する研究運営システムを開拓・モデル化する

小幡センター長の長年の賢明な努力によって、理研BRCがサポートする最先端研究につきものの絶え間ない変化に適応できる適切なマネジメント構造が構築された。このため、最高の研究リソースの維持及び管理を行う理研BRCの主要な開発室(実験動物、実験植物、細胞材料、遺伝子材料、微生物

材料)は、基盤技術開発事業及び経時変化に対応できる一連のバイオリソース関連研究開発プログラムによってサポートされている。このマネジメント構造によって、比較的短期間で大きく方針を変えることが可能である。方向性を転換するため、このような柔軟なマネジメントモデルが現在展開されている。

答申  
3. 2. 至高の科学力で世界に先んじて新たな研究開発成果を創出する

理研BRCは、世界をリードするバイオリソースセンターとして、基盤整備事業と研究開発事業のバランスの良いポートフォリオを必要としている。また、生物医学や植物研究分野の現在及び将来の発展の状況に賢明に対応しており、研究とリソースのポートフォリオに関する大きな変革を今後実施することとしている。次世代ヒト疾患病態モデル、高次細胞特性解析及び創薬のためのiPS細胞培養系、さらに植物共生研究プラットフォームの分野の新たなチームが提案された。当アドバイザリー・カウンスルは理研BRCセンター長に対し、世界最高水準のリソースインフラの整備に必要な新たな研究チームを正式発足させることにより、この方向転換の完全実施に必要な再構築を推進するよう強く勧める。  
当アドバイザリー・カウンスルは、この変更によって既存研究チームを縮小する必要があることを理解している。また、この大幅な方針の変換により、新たに多額の資金が必要になる点も認識している。京都の施設をリードする新たなPII名の雇用、また、筑波の既存の開発室における新たな方向性にも資金を充てるのに必要な予算計画を行うよう勧める。

答申  
3.3. イノベーションを生み出す「科学技術ハブ」機能を形成する

理研BRCは、マウスリソースを出発点として、多様な遺伝学及びゲノミクスシステムにおいて世界をリードするリソースと研究プログラムのポートフォリオを構築した。また、優れたマウス、ヒト及びマウスの細胞、植物、微生物及び遺伝子のリソースを拡大・維持する上で必要な新たなリソースを開発している。理研BRCのセンター長は、絶えず変化している研究コミュニティの要望に対して、優れた新リソースを継続的に開発しようというビジョンと専門知識を備えた卓越したリーダーを採用・育成してきた。この相乗効果が重なってPII達は数多くの必須な研究活動を展開している。各開発室並びにバイオリソース関連研究開発プログラムは、アウトリーチ活動及びリソース提供のため、学術機関や産業機関に向けたデータ普及の適切なウェブ・情報科学と連携させたメカニズムを既に有している。理研BRCのこうした先導的なバイオリソース研究開発プログラムは、リソース提供や情報普及のためのインフラ整備と併せて、世界における科学技術イノベーションの中心拠点になっている。生物学及び科学の分野において、理研BRCが国内外で果たす中心的な役割は、生物学及び医学研究の多くの流れの触媒となり、社会全体、そして医療やヘルスケアなどの分野に重大な影響を及ぼしている。



事業・評価・成果		評価
Activities in the RIKEN BioResource Center		Evaluations
	<p>専門的なマーケティングやブランド力を高めるプログラムに着手することで、国際科学コミュニティにおいてこれらのリソースに関する関心がさらに高まる可能性がある。</p>	
<p>           答申            3.4. 国際頭脳循環の一極を担うー採用制度         </p>	<p>理研BRCは、国際科学誌に広告を掲載し、能力のある日本人や外国人PIの積極的な採用を今後も継続すべきである。女性の採用数を増やすことが優先課題である。</p>	
<p>           答申            3.5. 世界的研究リーダーを育成する         </p>	<p>理研BRCは必要に応じて研究コミュニティと連携を取っており、一連の講習会、入門ビデオ及びオンラインセミナーを通じて技術移転の機会を利用者に提供している。細胞、動物、微生物、植物及び遺伝子材料の各開発室の評判が良いことから、利用者に既存の一連の講習会を受講するように誘導すべきであろう。一方、若手の研究者、研究分野を変えたことにより技術再習得の必要がある人、理研BRCを知らない人たちをひきつける組織的努力を継続しなければならない。また、研究コミュニティ全体に対する教育の機会について専門的にマーケティングを試みる取組みは、リソース自体の認知度を高め、利用者を増やすことにつながる。</p>	
	<p>理研BRCは、研究所の専門スタッフを、講習会、セミナー及び可能であれば1対1のメンター制度を用いて教育する必要があると適確に認識している。研究室には、筑波大学のライフイノベーション学位プログラムの修士/博士課程から、また、理研の国際プログラムアソシエイトからの大学院生が在籍している。また、サマーワークショップを南京大学と外部資金を得て共同開催している。このサマーワークショップを、中国の他の地域やアジア全土に拡大することも検討するべきである。ワークショップのスタッフは、参加学生たちにより、自国に帰って様々なリソースの重要性の認識と活用の方法を確立することにつながると確信している。適切なリソース収集、保存、維持についての知識があれば、洗練された収集プログラムへと発達させることを可能とするからである。</p>	
<p>           理事長からの諮問事項4とセンター長からの諮問事項4への評価と助言・提言            答申            4. センター間連携をはじめとする理研全体の研究成果の最大化に向けたBRCの取組み         </p>	<p>1. 理研BRCは68ヶ国にバイオリソース(年間約16,000サンプル)を提供し、国際的な評価を築いてきた。同時に、日本の科学コミュニティにおけるBRCの役割はどんなに高く評価しても過大評価ではない。国内の研究機関の年間利用者数は約3,000人で、そのうち約10%が理研利用であり、BRCは日本のライフサイエンスの中核的研究基礎(ナショナルバイオリソースプロジェクト)として機能している。</p> <p>2. 年間2,000を超えるリソースを産業界へ提供していることは強みであり、また、理研の全体的認知度を高めるためにも重要である。</p> <p>3. 確立したQCシステム(ISO9001)とバイオリソース及びデータの再現性は、信頼できる科学研究の前提条件である。この点で、理研BRCは、確実な研究パートナーであることを証明し、このことは理研が信頼性の高いパートナーであるとの評価を高めることにつながっている。また、理研BRCは、不具合のあるリソースを0.01%まで減らした(研究コミュニティから提供されるバイオリソースにおける微生物汚染または遺伝子汚染等による不具合率は約10%である)。</p> <p>4. 理研BRCにおける研修及び教育プログラムは、次世代の研究者や技術者を適切に教育する上できわめて重要である。研修講義及びインターネット動画が広く活用され、こうした素晴らしいリソースに関する知識を普及させている。</p> <p>5. 理研BRCの新たなリソース及び研究のテーマは、理研及び政府の新たな主要研究プロジェクト領域(例:加齢、遺伝学とエピジェネティクス、ヒト疾患研究及び共生)に向いている。</p>	<p>and technology development appropriate?</p> <p>3-3 Become a hub for science and technology innovation (i) Collaborations with industry, government, and academia (ii) Collaborations within the BRC (iii) Continuous operation and attracting new users</p> <p>3-4 Serve as a focal point for global brain circulation: recruitment system</p> <p>3-5 Foster the development of world-class leaders in scientific research (i) Within the BRC (ii) External</p> <p>4 The BRC activities towards maximizing RIKEN's achievements as a whole, including collaboration between centers</p>
The Report		
Executive Summary of BioResource Center Advisory Council		
<p>● Each of the five current BRC Resource Divisions (Animal, Plant, Microbe, Cell and Gene Engineering) Programs perform to the top of international standards as does the Key Technology Development Division.</p> <p>● Two of the five BRC Frontier Programs will be refocused to support the new BRC-proposed project initiatives:</p> <p>● The BRC Divisions have exceeded their mission goals over the last five years.</p> <p>● The BRC will amply support the RIKEN Initiative “to lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence” in the targeted areas of: Aging, Genetics &amp; Epigenetics of Human Diseases, Single Cell Analysis, and Symbiosis.</p>		
Response to TOR1 from the President of RIKEN and TOR1-1-a to 1-3 from the Director of BRC Recommendations		
1.Mid- to long-term plans: direction and well-defined policy to allow the BRC to achieve rapid progress		
The achievements, and the strengths and weaknesses of each Division and the BioResource Frontier Programs were evaluated individually and discussed. Overall, the scale and scope of the proposed future resource and research activities in each of the Divisions are world leading and provide a solid foundation for cutting-edge research in the fields of genetics		
<p>restructuring will take place at the time of transition to the fourth five-year term (FY2018 to 2022). These re-evaluations will take into consideration the integration of research between the Centers. In anticipation of these reviews, the Advisory Councils are asked to propose areas of focus (sub-theme) within the Center’s field of research, as well as possibilities for cross-disciplinary integration of research.</p> <p>3. A significant change in RIKEN’s top management took place when Hiroshi Matsumoto became the president in April, 2015. Under the RIKEN Initiative for Scientific Excellence put forth by the new president, we place special emphasis on the five strategies shown below. The Advisory Councils are asked to evaluate whether the Center’s activity follows this Initiative, and whether such activity is achieving the intended results. We also ask for recommendations on any new policies to be implemented by the Center.</p> <p>(1) Pioneer a research management model for maximizing research and development results (2) Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence (3) Become a hub for science and technology innovation (4) Serve as a focal point for global brain circulation (5) Foster the development of world-class leaders in scientific research</p> <p>4. Evaluate how appropriate and effective the Center’s activities are towards maximizing RIKEN’s achievements as a whole, including collaboration between centers.</p>		
Terms of Reference from the BRC Director		
Ask for the evaluations, advice and recommendations of achievements and plans for the following items.		
<p>1-1-a Have sufficient results been achieved? (The BRC’s standing in the world, contribution to society) 1-1-b Responses to previous comments and advice 1-2 Is the self-analysis of strengths and weakness adequate? 1-3 Mid- to long-term plans: direction and well- defined policy to allow the BRC to achieve rapid progress</p> <p>2-a Areas within the BRC’s field of research, as well as possibilities for cross- disciplinary integration of research for comprehensive re-evaluation with the possibility of fundamental restructuring 2-b Evaluation of four new proposals</p> <p>3-1 Pioneer a research management model for maximizing research and development results 3-2 Are the policies for future resource infrastructure</p>		
30	RIKEN BRC Annual Report 2016～2017	31



and genomics. Two Frontier Programs, in which the proposed future work can no longer contribute to the changing mission and direction of the RIKEN BRC, and therefore can no longer provide the strong strategic foundation for the development of future research within RIKEN, are noted for change. Taking into account the need to appropriately support the new projects proposed we recommend RIKEN’s investment in these areas should be refocused to the future Team plans. We commend these new areas of resource creation recognizing that each will provide important tools for the use of the international biomedical and agricultural communities and will foster key research to underpin the wide new goals in science and health care.

EVALUATION OF THE BIORESOURCE  
INFRASTRUCTURE DIVISIONS

Experimental Animal Division  
Division Head: Dr. Atsushi Yoshiki

The Division has achieved great success and our evaluation overall is excellent. The numbers of mouse lines archived and distributed are very commendable and internationally competitive. The division has developed excellent techniques and achieved high levels of quality control in terms of both genetic and microbiological status. Both collection and quality management will continue to remain important as a key deliverable of the Division and is an important priority for the future. Given the explosion in the generation of mouse lines by CRISPR/Cas9, it will be necessary to develop a rigorous selection process. Key criteria need to be developed and it will be important that the acquisition of mutant mice is restricted to genetically-defined mice of the second or later generations.

The Division is closely linked with the planned Next-Generation Human Diseases Model team, and there are clear synergies with regard to technology development, including the improvement of genome editing technology for the development and dissemination of human disease models, as well as the emergence of conditional and imaging tools. Overall, the establishment of a new resource of mouse lines, which serve as models for intractable diseases and diseases of aging, is an important direction that addresses fundamental biomedical questions in an aging population. Together the Experimental Animal Division and the Next-Generation Human Diseases Model team will provide a critical hub for BRC and underpin the long term aim of BRC to be a key underpinning for biomedical research and therapeutic development within Japan and further afield.

Experimental Plant Division  
Division Head: Dr. Masatomo Kobayashi

Three important plant resources have been developed by this Division.

- 1. Arabidopsis: Collecting and distributing unique mutants and lines (FOX lines (also rice) and CRES-T lines), reliable quality-control, and distribution to many overseas / domestic researchers are highly evaluated. These long-time efforts underscore the BRC one of the major Arabidopsis resource centers.
- 2. Brachypodium: This organism has been newly established as a standard model of monocots. The plant division contributes to this system by collecting mutants and developing experimental techniques (e.g. CRISPR/Cas9). Nearly 30 domestic laboratories have started to use it for their research and they all recently met at BRC. Further efforts in this direction are required and there is a need to coordinate with the international community.
- 3. Cultured plant cell lines: This unique resource is requested both by overseas/domestic researchers because cultured cell lines are not distributed in other resource centers.

In self evaluation the need for frequent revision of their website, generated in collaboration with the BioInformation Center of the National Institute of Genetics, is pointed out and the need for continuing improvement in the convenient use of the Division’s databases. They plan to make resource platforms supporting the understanding of the molecular systems of plants in both basic and applied agricultural research and will focus their efforts on using genome-editing technology to build the resource both collaboratively and internally. They will continue to transmit this information through “how to” instructions on their web site and by training courses held at the BRC. As for future plans a focus on plant-microbe symbiosis will be undertaken together with the Microbe Division with the goal of building a critical hub for resources in plant science.

Cell Engineering Division  
Division Leader: Dr. Yukio Nakamura

RIKEN BRC has become one of the world’s leading supplier of cells and the new facility for the division is at a world standard. Quality control management (cells are free of bacteria, fungi, Mycoplasma, and correctly identified) is the major precondition for providing cells. The Division has provided cells in increasing numbers over time and their source has been attributed to an increasing number of publications over time. They have established a series of training course for their users in vitrification methods, in fundamental cell culture techniques.

Recently, a large number of disease-specific iPSC from human patients have been deposited and their distribution hinges on

their ability to differentiate and their genetic stability must be ascertained. There are other new tasks associated with distribution of these cells. As an example users are not necessarily prepared to deal with the particular cell culture conditions for successfully maintaining iPSC in their own laboratories, so venues must be established to disseminate this technology. Furthermore because of the complexity of the research ethics involved in using disease-specific iPSC, it may be necessary to promote their use by offering support for the documentation attached to these patient’s cells. Training courses for work with human ES cells are under development. New teams and new locations will be necessary to establish a system for efficiently and effectively distributing these newly deposited pluripotent cells so that they can be put to use as soon as possible. ESC and iPSC are also highly useful for deriving functioning differentiated cells and it is quite possible that they will be used in future research, so their preparation should also be considered.

Since many of these pluripotent cells derive from laboratories in Kyoto, future plans suggest a new BRC laboratory in Kyoto should be established to speed the transition to making these cells available to research laboratories. This and the distribution of cells from Tsukuba will require substantive rearranging of the Cell Engineering Division’s mission. This planning is currently underway and will require a substantive budget increase.

Gene Engineering Division  
Division Head: Dr. Yuichi Obata, Presenter: Takehide Murata

A strong point of this division is the size of the collection, with over 4 million items, consisting of many uniquely held items that comprise the largest DNA resource in Asia. It has well developed infrastructure for storage, distribution and quality control and it distributes 1,000-2,000 items to 500 institutes, 20% to international institutions. The resource is used by a substantial number of customers. However, a weak point is that it is not widely known at home and abroad. Improvement in branding is necessary especially in light of the success of their major competitor (Addgene) in both collecting useful resources and promoting the use of their collected resources.

*It should be noted that the combination of the well-reviewed Gene Engineering, Cell Engineering and Experimental Animal, Experimental Plant and Microbe Divisions all in one location at BRC is a great asset and should be used in a major professional branding and marketing effort for the BRC.*

Microbe Division (Japan Collection of Microorganisms -JCM)  
Division Head: Dr. Moriya Ohkuma

Excellent results have been achieved in collection, distribution, and the number of research papers published by users, quality management, and preparation of genome information. Considering the center’s standing within this field (ranking no 2 in number of depositions of cultured strains), JCM is a world-leading microbial resource center and has greatly contributed to the development of microbial research in Asia, for which it acts as a central hub for microbial resources.

Because microbial symbionts greatly affect the growth and health of host animals and plants, and because recognition of their importance is rapidly increasing, it is reasonable to strategically collect indigenous microbes affecting human and plant growth in the next 5-10 years. Also, strategic collections of microbes that degrade and convert biomass, and microbes influencing iron corrosion, are very important for solving the social and environmental issues of the world.

To produce sufficiently enhanced performance in the future, it is important to represent specific methods and working structures in connection with collecting such microbial resources and to deal appropriately with the Nagoya Protocol. To increase the number of new users and expand resource projects, it is now necessary to stimulate new users through open invitations to microbiologists in developing countries. Training in management aspects by BRC is an important step in the establishment of a BRC centered network in developing countries.

As JCM has many employees who are close to retirement age, BRC must make plans for technological continuity so that these transitions go smoothly. Since there are a small number of symbiotic microbial strains and model plants for current symbiosis research, a new resource frontier project on culturing complex and symbiotic microbes and developing model plants has been developed to establish a new resource of microbial symbionts and model plants. Accordingly, it would be reasonable to create a Symbiosis Research Platform.

EVALUATION OF THE KEY TECHNOLOGY  
DEVELOPMENT DIVISION

Bioresource Engineering Division  
Division Head: Dr. Atsuo Ogura

The Advisory Council highly values and appreciates the many significant successes of this Division, which contribute to developing a foundation for bio-resource projects. Examples include further development of mouse somatic cell nuclear transfer, development of micro-insemination and improvement of methods for reliable cryopreservation. These research/



development projects have been important for the efficient maintenance of existing resources and establishment of new resources. This Division has also made great achievements in the field of basic biology including epigenetic regulation of mouse development that can be applied to the resources, such findings are of interest to many teams at the BRC. This Division is an appropriate location for developing new genetic engineering technology required for the Center to progress, and its importance will not change in the future.

EVALUATION OF THE BIORESOURCE FRONTIER PROGRAMS

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics  
Team Head: Kuniya Abe

The establishment of the EpiSC (Epiblast Stem Cell) line by Wnt-signaling inhibition has had a major impact as a foundation for stem cell resource development. This is an excellent example of how research leverages the future value of a biorepository. The method can be used as blueprint for other pathways and other purposes. The Advisory Committee expects that this discovery will make a major contribution to resource development in the future. Dr. Abe plans to explore aspects of the CRISPR/cas9 gene editing system to allow activation and repression of gene expression, epigenetic modification and genome imaging, a very desirable direction for the BRC teams at present. His team has actively established interaction with industry (e.g. Olympus) and is in active discussion with Drs. Ogura, Nakamura and Yoshiki about needs within their divisions. Dr. Abe is very active in domestic and foreign graduate student training, a benefit as these students bring knowledge of the resources to their communities. Dr. Abe’s work permits an active innovation process, which is of direct benefit to its resource functions.

Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic  
Team Leader: Dr. Shigeharu Wakana

The advisory committee applauds the team for having constructed and implemented a comprehensive mouse phenotyping pipeline, which measures up to international standards. Providing access to the research community has contributed to the growth and development of the life sciences in Japan. Participation in the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) has made Japan’s presence known in this field on an international level. To implement a new research direction on aging-related diseases, reflective of the aging society in Japan, a project to be conducted in collaboration with the IMPC, significantly augments the research by providing

unique platforms for phenotyping aging normal and mutant mice. The additional focus on the evaluation of “maternal nutritional effects” are also seen to be important and highly appreciated and in line with the RIKEN goal to explore epigenetic control mechanisms. This latter experimental set up should be revisited so that one can distinguish somatic versus intergenerational factors.

Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models  
Team Leader: Dr. Tetsuo Noda

Dr. Noda’s team has pursued projects in three highly competitive biomedical areas: analyzing ENU-derived mouse mutants with disease phenotypes and identifying the causal genes; utilizing patient-derived xenograft system to evaluate human cancer cells in collaboration with the JFCR, in which he established the stability of the tumor with passage, their ability to metastasize and to provide an effective targeted drug for personalized medicine; and developing an NMR-based metabolomic analysis system. His talented team has produced a series of papers in high-profile journals and established exceedingly useful platforms to evaluate personalized medicine in cancer. The question asked in past reviews was the relevance of these projects to the BRC. At this review it was also not obvious how these excellent research projects could be tied into the bioresources and into future bioresource projects.

Mutagenesis and Genomics Team  
Team Leader: Yoichi Gondo

This team has developed significant and widely used resources in mouse genetics. Most importantly they have created a deep and extensive library of ENU-induced mouse mutants. More recently they have worked on estimates of spontaneous mutation rates using next-generation sequencing of the C57BL/6JJcl strain. Moreover, PacBio single molecule sequencing of the C57BL/6 reference genome may provide a useful foundation for mouse genomics and genetics and is commendable. A recent focus has been on the use of ENU for investigating epistasis and identifying polygenes, though this work is at an early stage. However, overall the contribution of these recent endeavors to the BRC mission is not obvious. In addition, the feasibility of elucidating gene-to-gene interactions based on the ENU-induced mouse mutations is also not clear. We discuss below the need to refocus the investment made in the area of mutagenesis and genomics.

Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype  
Unit Leader: Dr. Hiroshi Masuya

This Unit has developed a user-friendly and integrative mouse phenotype database, as well as software for other resources of the BRC and has developed a web system for resource deposition for the entire BRC. The results of his efforts have greatly exceeded expectations in improving the information infrastructure in BRC as a whole. Furthermore, the Unit has made a notable international contribution by the introduction of the RDF format into the IMPC project. This unit has the capability to take over the activity of the Bioresource Information Division. Dr. Masuya is well regarded in the mouse genetics community and we recommend that he take on formal responsibility for both the Division and the Technology and Development Unit.

Response to TOR2 from the President of RIKEN and TOR2-a and 2-b from the Director of BRC  
Recommendations  
2.Areas within the BRC’s field of research, as well as possibilities for cross-disciplinary integration of research for comprehensive re-evaluation with the possibility of fundamental restructuring

Mutagenesis and Genomics Team

The Mutagenesis and Genomics Team has been responsible for the characterization and dissemination of the ENU Mutant Mouse Library. This important resource provides an extensive library of point mutations in diverse genes. This set of mouse mutant alleles will remain an important resource for the mouse genetics community and will continue to be a key BRC resource for many years to come. With the advent of CRISPR/Cas9 gene editing, further development of the ENU library is not merited. Nevertheless, it will be important to maintain the ENU library for the foreseeable future as it provides many novel mouse mutant alleles that will be very valuable in genetic and functional studies.

The ongoing work of the team has focused on a variety of approaches to the utilization of Next Generation Sequencing (NGS) and ENU mutagenesis in mouse genetic studies. To date, these include: 1) the determination of spontaneous mutation rates and 2) the potential use of ENU to uncover epistasis and to identify polygenes. There have also been some observations made on the nature of alternative splicing in CRISPR/Cas9-induced mutations. However, while Dr. Gondo is an excellent geneticist and the work is interesting, overall it does not provide a firm strategic foundation for future developments in mutagenesis at the BRC and its future resource and technological needs. Moreover, some of the proposed work in the discovery of, for example, body weight polygenes is extremely challenging and risky and the outcomes in terms of gene discovery are uncertain.

It is therefore necessary to refocus this area of investment. The new developments and applications in CRISPR/Cas9-induced mutagenesis represent a key opportunity for BRC to grow new and exciting resources and research that interfaces with the clinical and human genetics community. We recommend for the future that CRISPR/Cas9 should be a key development and technological platform in the areas of mutagenesis and genomics, and we support the emergence of the plan for a “Next-Generation Human Disease Model Team” (see below). The aim of the new team to use genome editing to create mouse models of intractable diseases, coupled with phenotyping at the Japanese Mouse Clinic, will be a fundamental and powerful new resource for BRC which outreaches to the wider biomedical sciences community within Japan and beyond.

Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models

This team has produced extremely interesting and important data that indirectly (ENU-induced mouse models of human disease) and directly (human-derived xenografts) relate to biomedical research. Dr. Noda has taken the time to personally supervise this research and has brought much of it to publishable conclusion. As such, the valuable work produced has been a unique collaborative research effort between the cancer institute and the BRC. However, because these projects do not relate to the long-term goals of the BRC, the Advisory Committee suggests the investment in these interesting research projects should be redirected to the plans for the new Teams outlined below.

NEW PROPOSALS

The Committee agrees whole heartedly with the proposal to establish new teams: Next-Generation Human Disease Model Team, the Higher-order Cell Characterization Team, the Drug-discovery Cellular Basis Development Team and the Symbiosis Project Team.

Next-Generation Human Disease Model Team

We discuss above the imperative to establish this new team which will be critical in generating important mouse model resources for the wider clinical and human genetics communities. We propose that the current investment in the Mutagenesis and Genomics team should be refocused to this team.

Higher-order Cell Characterization Team

Since “it is difficult to conduct detailed differentiation capacity



analysis for all cells,” the Committee suggests that consideration be given to the possibility of a “cloud sourcing” function. In other words, researchers come to the bank for a certain period (under the guidance of the member of the Cell bank) and analyze their differentiation capacity using standard methods, or offer cells, the details of whose differentiation capacity are unknown, and the users share their differentiation capacity results with the bank. Together with the Gene engineering division, the generation of viruses expressing a marker gene under control of tissue-specific and /or differentiation stage-specific gene promoter is also important. Cells can be generated in which specific differentiation can be detected as the expression of marker gene.

Drug-discovery Cellular Basis Development Team

The Committee considers the concept of a Drug-discovery Cellular Basis Development Team to be important, so the Committee requests that this intention be conveyed to Director Shinya Yamanaka of CiRA at Kyoto University, so that the direction of research can be worked out as soon as possible. Having no medical information or information about differentiation capacity included is rather senseless. Even if this review decreases the total number of cells to be characterized, the Committee requests that the BRC proceed according to the proposal.

Symbiosis Project

The Advisory Council sees the symbiosis platform as a very promising initiative because it links two BRC divisions together and provides many opportunities to act as a hub in national and international research, including other RIKEN (especially CSRS) and non- RIKEN institutions, on mycorrhizal fungi. The challenge is to get good culture technology, an approach not without risk, but it may work with the proposed innovative approaches planned. To combine this with the Brachypodium system seems promising. It is not clear how much international competition will be encountered, which brings forward the notion of participation in the international Brachypodium community, bringing the possibility of serving as its acknowledged resource.

Response to TOR3 from the President of RIKEN and TOR3-1 to 3-5 from the Director of BRC

Recommendations

3.1 Pioneer a research management model for maximizing research and development results

Over time, Dr. Obata wisely developed an appropriate management structure to accommodate the constant change inherent in the cutting edge research that the BioResource

Center supports. To this end the major BRC Divisions, which maintain and manage the premier Research Resources, (Experimental Animal, Experimental Plant, Cell Engineering, Gene Engineering and Microbes) are supported by the Key Technology Development Division and a series of Frontier Programs that can shift over time. This structure allows major changes in direction in a rather short period of time. This flexible management model is now being deployed to make a shift in direction.

Recommendations

3.2 Lead the world in achieving new research and development results through scientific excellence

The BRC, as a world leading Bioresource-Center, requires a well-balanced portfolio comprising infrastructure and research development. The BRC, as a sensible reaction to current and future developments in the biomedical and plant research fields, will now undergo major shifts with respect to its research/resource portfolio. New teams in the area of next generation human disease models, iPS cell culture systems for higher order of cell characterization and drug development, and a research platform for plant symbiosis have been proposed. The BioResource Advisory Council strongly encourages the Director of the BRC to go forward with the restructuring that will be necessary to complete this shift in direction, by formalizing the new teams necessary to complement their world-class resource infrastructure. *The Advisory Council realizes that this shift requires a reduction in the existing research teams. Furthermore, we are aware that the breadth of these new directions will require substantive new funding to accomplish and we encourage the budget planning necessary to hire a new scientist to head a facility in Kyoto and to fund the new directions in the current Divisions in Tsukuba.*

Recommendations

3.3 Become a hub for science and technology innovation

The BRC has generated a portfolio of internationally leading resource and research programs in a broad variety of genetics and genomics systems from the mouse, and is developing current and new resources required to expand and maintain their excellent mouse, human and mouse cell, plant, microbe and gene resources. The Director has recruited and fostered outstanding program leaders with the vision and expertise to continuously develop excellent new resources to the ever changing research community. With their interlinked synergies they provide a critical mass of activity and outreach. Each Division as well as the BioResource Frontier Programs already have active mechanisms for outreach and resource dissemination allied to appropriate web and informatics structures for data dissemination to academia and industry.

These leading resource and research programs at BRC, together with the infrastructure for distribution of resources and dissemination of information, creates a global hub for science and technology innovation. The BRC’s central role in biology and science within Japan and further afield is a catalyst for many streams of biological and medical research, with important ramifications across society, medicine and healthcare. *Awareness of these resources in the international scientific community may be increased by embarking on a professional marketing and branding program.*

Recommendations

3.4 Serve as a focal point for global brain circulation: recruitment system

The BRC should continue actively recruiting qualified Japanese or foreign PI’s using advertisements in international journals. Recruiting more women should remain a priority.

Recommendations

3.5. Foster the development of world-class leaders in scientific research

The BRC interacts with the scientific community in a need-to-know manner and as such it has an opportunity to transfer techniques and technology to its users by offering a series of courses, “how-to” films and webinars. The reputation of the cell, animal, microbe, plant, and gene engineering divisions should direct the users to the series of courses that exist. However, a concerted effort should also be made to attract young scientists, or those changing fields who require re-education in the technologies available and who do not know about the BRC. *A professionally directed “marketing” effort about these educational opportunities to the scientific community at large will also increase awareness and usage of the resources themselves.*

The BRC is acutely aware of their requirement to train its own professional staff through courses, seminars, and potentially by a one-on-one mentoring system. There are graduate students in the laboratories, some through the Master’s/Doctoral Program in Life Science Innovation program of the University of Tsukuba and some from RIKEN’s International Program Associate program. They also operate a summer workshop in collaboration with the Nanjing University, which is externally funded. Perhaps extension of this summer course to other areas in China and throughout Asia should be considered. The staff is well aware that the pattern established by students when they return to their home countries increases awareness and usage of various resources. Knowledge of proper resource collection, preservation and maintenance ensures educated extension of a collection program.

Recommendations

4. BRC activities towards maximizing RIKEN’s achievements as a whole, including collaboration between centers

The BioResource Advisory Council has carefully reviewed the activities of the BRC in the light of maximizing RIKEN’s achievements as a whole. We clearly see the extremely positive effect of RIKEN BRC on RIKEN as a whole on several levels:

1. The RIKEN-BRC has built up an international reputation through its distribution of biomaterial (16,000 samples per annum) to 68 countries. At the same time the role of BRC for the scientific community in Japan cannot be overestimated. With some 3,000 users per annum for domestic research institutions and about 10 percent of those for RIKEN internal customers BRC serves as a national core infrastructure (National BioResources Project) for life science in Japan.
2. The interaction with industry, with well over 2,000 distributed item per annum is strong, and is also important for the overall recognition of RIKEN.
3. The well-established QC system (ISO9001) and the reproducibility of material and data is the prerequisite for solid science. RIKEN-BRC has proven to be a reliable partner in this respect, increasing the reputation of RIKEN as a trustworthy partner. RIKEN BRC has reduced the “resources with defects” to 0.01% (average bioresources: within a community that supplies products for collection with ~10% defects in microbial or genetic contamination).
4. The training and education programs of RIKEN-BRC are very important for the proper education of the next generation researchers and technicians. Courses and internet videos are widely accepted and used and spread the knowledge of these wonderful resources.
5. The new resource and research themes of the BRC are being directed into the major new RIKEN and government research projects areas (i.e. Aging, Genetics and Epigenetics, Human Disease Research, and Symbiosis).

リソース検討委員会  
レビュー委員会  
Resource Committees  
& Review Committees

それぞれの委員会からの評価、助言は  
<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>



The evaluations and the advice of the  
respective resource committees and a  
review committee can be found at  
<http://en.brc.riken.jp/info/inform.shtml>





## 1年のハイライト

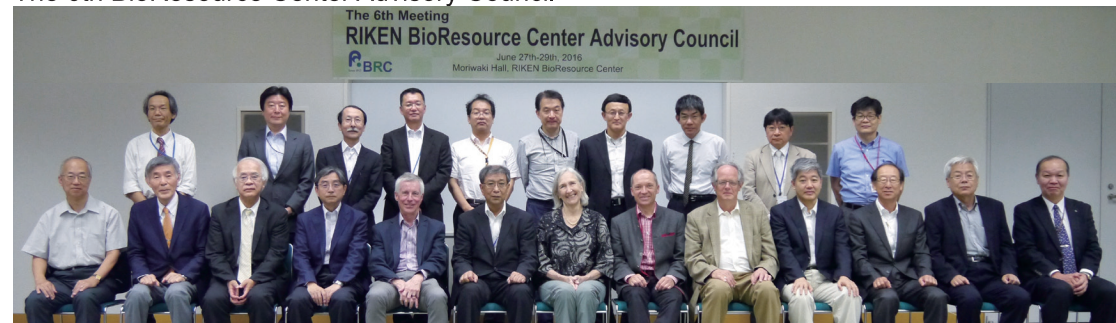
## Highlights of the Year

- 2016.4.4,11,12,13 リソース検討委員会  
Resource Committees
- 2016.4.8 レビュー委員会  
Review Committee
- 2016.4.17 理研一般公開イベント in イオンモールつくば  
Pre-Event of RIKEN Open Days in AEON MALL Tsukuba
- 2016.4.22-23 理研バイオリソースセンター一般公開  
RIKEN BioResource Center: Open Days
- 2016.5.20-21 アジアマウス突然変異開発リソース連盟・アジアマウス表現型解析コンソーシアム合同運営会議 (箱根)  
AMMRA & AMPC Business Meeting in Hakone



- 2016.5.24 スウェーデン大使館科学・イノベーション部視察  
Visit of Office of Science and Innovation, Embassy of Sweden

- 2016.6.27-29 第6回バイオリソースセンターアドバイザリーカウンスル  
The 6th BioResource Center Advisory Council



- 2016.7.25-27 第5回理研BRC/南京大学モデル動物研究センター マウスリソースワークショップ2016  
「疾患モデルのバイオイメージング」  
The 5th RIKEN BRC/Nanjing University MARC Mouse Resource Workshop 2016  
"Biological Imaging of Disease Models"



- 2016.8.17, 19 山根一眞理研相談役視察  
Visit of Mr. Kazuma Yamane, RIKEN Advisor



- 2016.9.20 **ニュースリリース** マウス表現型知識化研究開発ユニット、マウス表現型解析開発チーム:日本マウスクリニック、実験動物開発室、*Nature* 537, 508–514, doi:10.1038/nature19356  
「マウスの大規模解析データを世界へ国際標準規格の技術を活用した生命科学の新たなビッグデータ」  
**News release** Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype, Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic, Experimental Animal Division,  
*Nature* 537, 508–514, doi:10.1038/nature19356  
“New large-scale data on mouse genetics published: big data from the life sciences created using globally standardized technology”  
**ニュースリリース** マウス表現型解析開発チーム:日本マウスクリニック、実験動物開発室  
*Nature* 537, 508–514, doi:10.1038/nature19356  
「マウスで難病遺伝子を探索ー国際連携によりマウスの致死遺伝子を網羅的に解析ー」  
**News release** Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic, Experimental Animal Division,、*Nature* 537, 508–514, doi:10.1038/nature19356  
“Searching for the genes responsible for intractable diseases in the mouse: comprehensive analysis of lethal genes in mice created based on international collaboration”

- 2016.9.20-22 第8回アジア研究資源センターネットワーク (ANRRC) 国際会議 (京都)  
The 8th Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) International Meeting in Kyoto



- 2016.10.17 第3回理研筑波若手交流会  
The 3rd Wakate BRC Conference





# 世界の中の理研BRC

## BRC on the global stage

### ■国際連携 Global Cooperation

研究開発に必要とされるバイオリソースの種類と量は、一国、一機関の収容能力を凌駕しているため、整備に関する国際協調(国際競争)が必要になっている。理研BRCは、バイオリソースにおける国際的な共同活動を積極的に行なっている。

As varieties and quantities of bioresources needed for R&D have far exceeded the capacity of a single biorepository or even a single country, international cooperation and competition are urgently needed. RIKEN BRC is proactively promoting international collaboration in the field of bioresources.

#### ●AMMRA

アジアマウス開発リソース連盟(Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association; AMMRA)は、ミュータントマウス開発とマウスリソースの利用を促進するためのアジア連携を目的として、2006年に設立された。理研BRCはこのメンバーとして活動しており、2013年にはアジアマウス表現型解析コンソーシアム(Asian Mouse Phenotyping Consortium; AMPC)と合同で運営会議を主催した。さらに、第10回AMMRA・AMPC会議を2016年5月20日～21日に理研BRC主催で開催した。

The Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA) was founded in 2006 with the aim to facilitate development and utilization of mutant mouse resources in Asia. RIKEN BRC has worked as a founding member and hosted the 8th AMMRA meeting in 2013 jointly with the Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC). The 10th AMMRA-AMPC joint meeting on May 20-21, 2016 was again organized by RIKEN BRC.

#### ●ANRRC

アジア研究資源センターネットワーク(Asian Network of Research Resource Centers; ANRRC)は、21世紀における継続的な生物遺伝資源の利用と新規のリソースの開発を促進し、科学技術イノベーションを推進し、アジア地域の科学の発展、またアジアの欧米に対する相対的地位を向上し、その究極的には人類の繁栄に貢献することを目的として、2009年9月に設立された。2016年末の時点で、13の国と地域から104の機関が参加しており、理研BRCはANRRCにおいて中心的な役割を果たしている。2010年つくばで開催された第2回国際会議においては、「分担と連携」、「研究材料の学術利用と発表の自由の確保」、「生物多様性条約の遵守」等を謳う憲章の制定に大きく貢献した。さらに、2012年から2016年までは小幡センター長が議長を務めている。これまでにプレ会議を含め8回の国際会議を開催しており、2016年は国立遺伝学研究所・小原雄治教授の主催で京都で開催した。

Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) was established in September 2009, for facilitating sustainable use and development of bioresources in the 21st century, with the aim of promoting science, technology, and innovation in Asian regions, improving relative positions of Asian countries against those of European countries and the USA, and thus contributing to prosperity of humankind. As of 2016 year-end, 104 institutions

from 13 countries and regions have joined the ANRRC, where RIKEN BRC is playing a pivotal role. At the 2nd International Meeting held in Tsukuba in 2010, we made a significant contribution to the effort of declaration of the ANRRC Charter under principles including “cooperation and sharing responsibility”, “freedom of academic use and publications using research resources” and “compliance with the Convention on Biological Diversity”. Furthermore, Dr. Obata, Director of RIKEN BRC, was appointed as ANRRC president from 2012 to 2016. The ANRRC has held 8 international meetings including the pre-meeting so far, and the 8th meeting was organized by Professor Yuji Kohara of the National Institute of Genetics and held in Kyoto, Japan in 2016.

#### ●IMPC

国際的な協力・分担でマウス表現型を解析し「哺乳類遺伝子機能百科事典」の作成を目指す取り組みとして2011年9月International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC)が設立された。BRCはこれに参画し、BRC主催のシンポジウムを2回行った。IMPCの成果により遺伝子機能の解明、疾患に関する理解の進展、それに伴う創薬開発、あるいは開発中の新薬効物質の副作用の早期発見、更に高次生体機能解明に対して多大な貢献をすることが期待できる。2016年現在11の国と地域が加盟している(図)。

International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) was established in September 2011 expanding international collaborative networks in phenotyping knockout mice, with the goal to publish an Encyclopedia of the Mammalian Genome Function. RIKEN BRC has committed to this effort, hosting symposiums two times. Outcomes of these collaborative activities will greatly contribute to enabling delineate of biological function of each gene, a better understanding of diseases, drug discovery and development as well as prediction of potential side-effects early in the drug discovery process, and moreover, deeper insights into sophisticated biological functions. As of 2016 year-end, 11 countries and regions are involved in the IMPC (Figure).

#### ●MASC

植物科学に関わる国際連携の枠組みとしては、Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC)が牽引してきた。特に2001年より開始されたThe Multinational Coordinated Arabidopsis thaliana Functional Genomics Project (2010 Project)において、理研BRCはシロイヌナズナの遺伝子破壊系統や完全長cDNAなどの網羅的なリソースを国内外に提供することにより、欧米のリソースセンターと連携して国際プロジェクトの推進に貢献してきた。2011年からはMASCのメンバーに小林実験植物開発室長が加わり、現在の目標である“From bench to bountiful harvests”の実現に向けて活動している。

Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC) has led the international projects on plant science, including the post-genome project from 2001 to 2010. Since 2011, Dr.

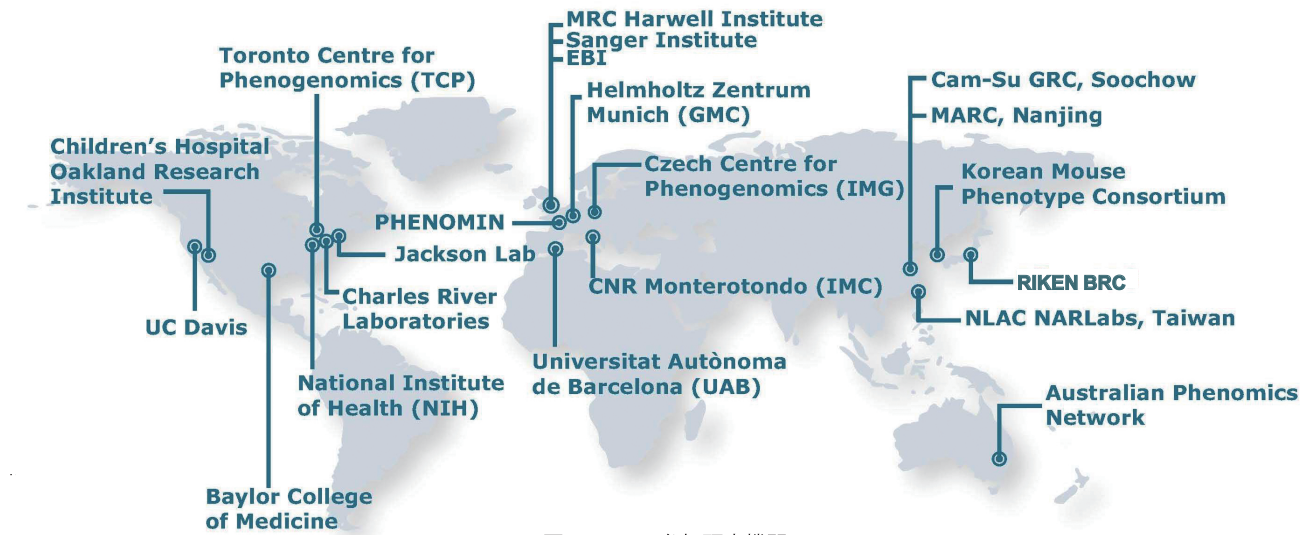


図 IMPCの参加研究機関  
Figure IMPC members

Masatomo Kobayashi, the head of Experimental Plant Division has joined the Committee, and has been collaborating with the overseas members to promote the current project, “From bench to bountiful harvests”.

#### ●ICLAC

International Cell Line Authentication Committee (ICLAC)は、誤認細胞を使用した研究を研究コミュニティから排除することを目的に、2012年に発足した国際組織である。理研BRC、米国ATCC、英国ECACC、ドイツDSMZなどの世界11ヶ国の主要細胞バンク機関が参画し、誤認細胞と判明した細胞を研究コミュニティに発信するためのホームページの作成・運用等の活動を行っている。また、Nature誌等に関連記事を掲載し、研究コミュニティへの啓発活動を継続して実施している。

In order to eliminate the use of misidentified cell lines from the community, the International Cell Line Authentication Committee (ICLAC) started its activity in 2012. Major cell banks around the world such as RIKEN Cell Bank in Japan, ATCC in USA, ECACC in UK and DSMZ in Germany are participating in this Committee. The ICLAC has its own web page and is disclosing the list of misidentified cell lines.

#### ●ISCI and ISCBI

International Stem Cell Forum (ISCF)は、幹細胞研究分野の世界的な連携協力に基づいた発展を目指して、世界11ヶ国が参加し、2003年に設立された国際組織である。ISCF傘下において、多能性幹細胞(ES/iPS細胞)の培養技術、応用技術等に関する世界的な標準化を図ることを目的として、International Stem Cell Initiative (ISCI)が設立され、また、多能性幹細胞のバンク事業の標準化を目的にInternational Stem Cell Bank Initiative (ISCBI)が設立された。理研BRCはISCI及びISCBIにその発足当初から参画し、共同作業の成果を著書・論文等として研究コミュニティに発信し、多能性幹細胞研究の発展及び標準化に貢献している。

In order to accelerate the development of stem cell researches by international collaboration, the International Stem Cell Forum (ISCF) started its activity in 2003 with 11 countries as the members. Under the supervision of ISCF, International Stem Cell

Initiative (ISCI) and International Stem Cell Bank Initiative (ISCBI) were established in order to standardize culture method and relevant technologies in the field of stem cell research. RIKEN BRC is a member of both ISCI and ISCBI and is contributing the field of stem cell research.

#### ●WFCC

WFCC (World Federation for Culture Collections)は、微生物株・培養細胞を対象とする生物資源センター・カルチャーコレクションを支援する国際的ネットワーク機関として機能しており、また附設のWDCM (World Data Center for Microorganisms)は、コレクションやその保有菌株に関する情報を公開している。JCMの伊藤博士はWFCCの理事に任命され、WFCCとの良好な連携を保っている。また、JCMは様々なデータを提供することによってWDCMの情報ツールの基盤整備や開発に協力している。

The WFCC (World Federation for Culture Collections) has been acting as a network organization to promote and support culture collections of microorganisms and cultured cells. A data center of WFCC, WDCM (World Data Center for Microorganisms), has set up to provide information about culture collections of the world and their microbial resources. Dr. Ito, a staff member of the JCM has been appointed as a board member of WFCC and he keeps a close relationship between the JCM and WFCC. The JCM has also contributed to establishment and development of information tools at the WDCM by providing various types of data.

### ■協定の締結 Conclusion of agreement

2015.10.28	韓国研究素材中央センター Korea National Research Resource Center (KNRRC)及び中国科学院微生物研究所 Chinese Academy of Sciences, Biological Resources Center (IMCAS-BRC)
2015.8.1	国家実験研究院 国家実験動物中心(台湾) National Applied Research Laboratories (NARL) National Laboratory Animal Center (NLAC), Taiwan
2014.5.22	Biodiversity-Based Economy Development Office (BEDO), Thailand

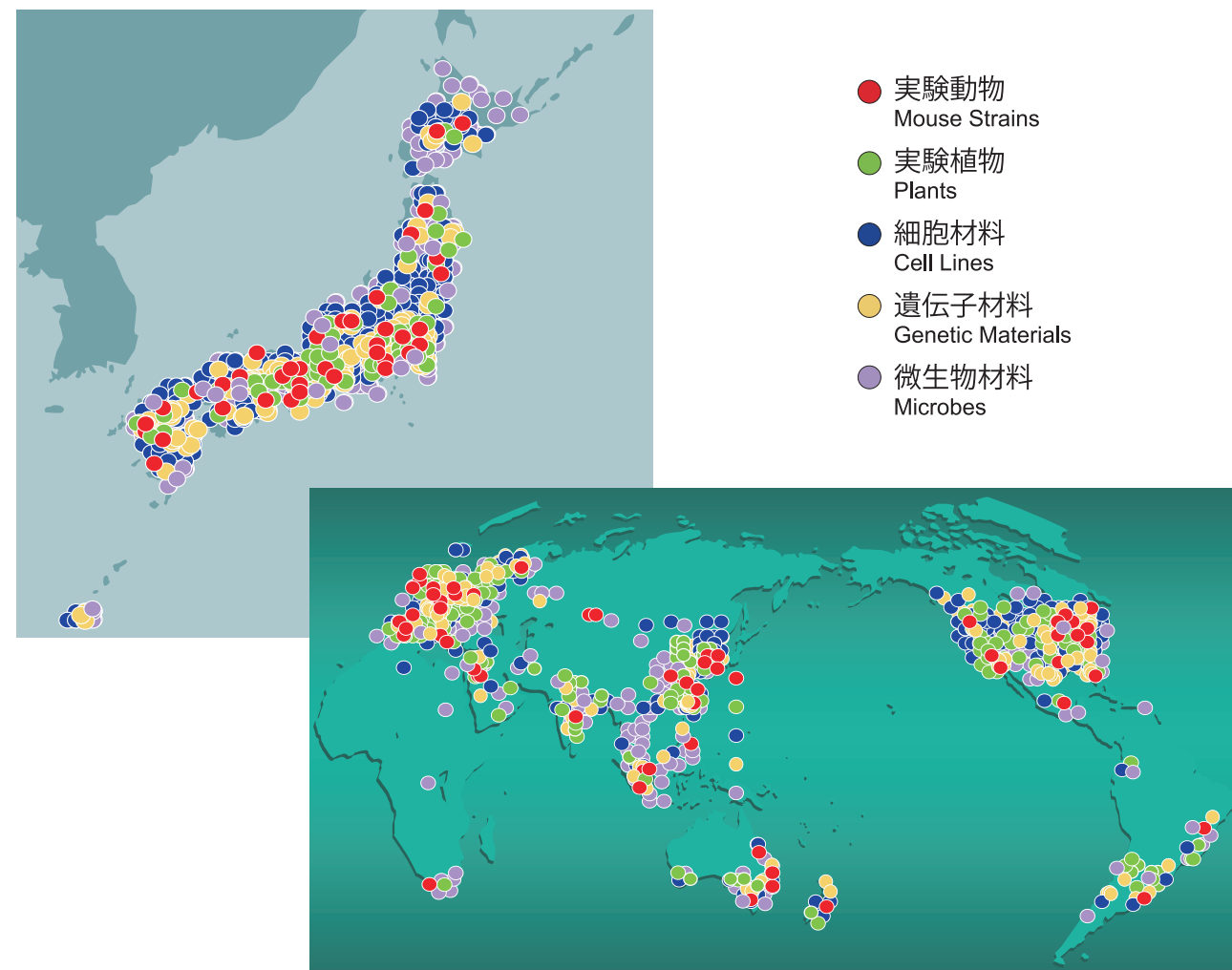


# バイオリソースの提供

## Distribution of Research Materials

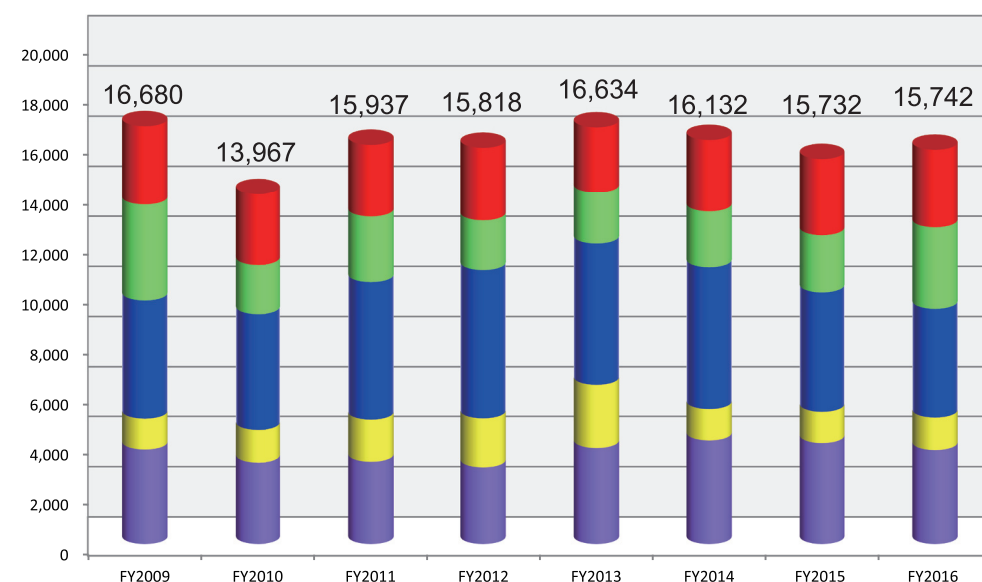
バイオリソースの提供先

The RIKEN BRC Serves Domestic and International Scientific Community



バイオリソース提供の推移

Number of Distribution



As of March 31, 2017

# 受賞

## Awards

2016.5.19 日本実験動物学会安東・田嶋賞／ **Andoh-Tajima Award of Japanese Association for Laboratory Animal Science**

●小倉 淳郎 (遺伝工学基盤技術室) ／ Atsuo OGURA (Bioresource Engineering Division)



2016.7.5 日本微生物資源学会学会賞／ **Japan Society for Microbial Resources and Systematics**

●高島 昌子 (微生物材料開発室) ／ Masako TAKASHIMA (Microbe Division/ Janpan Collection of Microorganisms; JCM)



2016.7.17 **The IMGS Award for an Outstanding Poster Presentation at the TAGC2016**

●牧野 茂 (新規変異マウス研究開発チーム) ／ Shigeru MAKINO (Mutagenesis and Genomics Team)

2016.9.1 **2015 Microbes and Environments 論文賞選考委員会が選んだ優秀論文／ 2015 M & E Selection Committee Excellent Research Papers**

●金城 幸宏 (微生物材料開発室) ／ Yukihiro KINJO (Microbe Division/ Janpan Collection of Microorganisms; JCM)

2016.9.6 日本バイオイメーjing学会ベストイメージ・晝馬賞／ **Best Image Hiruma Award of The Baioimaging Society**

●田村 勝 (マウス表現型解析開発チーム: 日本マウスクリニック) ／ Masaru TAMURA (Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic)

2016.11.16 トムソン・ロイター社 **Highly Cited Researchers 2016** ／ **Thomson Reuters Highly Cited Researchers 2016**

●小林 正智 (実験植物開発室) ／ Masatomo KOBAYASHI (Experimental Plant Division)

2017.3.17 第8回理研技術奨励賞／ **The 8th RIKEN Technology Incentive Award**

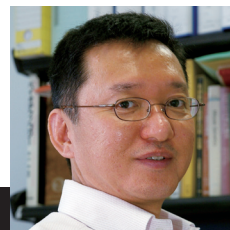
●藤岡 剛 (細胞材料開発室) ／ Tsuyoshi FUJIOKA (Cell Engineering Division)





# 実験動物開発室

Experimental Animal Division



室長 吉木 淳 (農博)  
Atsushi YOSHIKI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

マウスはヒトのモデル動物として遺伝子機能、創薬および病気の治療法の研究・開発などのライフサイエンスに貢献している。実験動物開発室の使命は、マウスリソースの国際拠点として、我が国で開発されたヒト疾患や遺伝子機能の研究に有用なモデルマウスを収集・保存・品質管理・提供するとともに、研究の新たなニーズに応えるマウスシステムを開発し、目標達成に必要な技術開発を実施することである。

Mice have been the most useful animal models for humans and have contributed to life sciences in the study of gene function, drug discovery and the development of therapies. The primary mission of the Experimental Animal Division is to collect, preserve, quality-control, and distribute useful mouse models created in Japan as a global hub of mouse resources. In addition, we develop novel mouse models that meet emerging research needs and relevant technologies to achieve our goal.

Mission

## バイオリソースの収集・保存・品質管理・提供 Collection, Preservation, Quality Control and Distribution

### (1) バイオリソースの収集

国内の大学および研究機関からヒト疾患および遺伝子機能の解析モデルとして、遺伝子ノックアウトマウス、生命現象を可視化した蛍光レポーター、条件付き遺伝子操作を可能にするCre-lox、Flp-FRT、TETシステムを含むマウス系統、さらに、ゲノム編集マウスなど、258系統（生体142系統、凍結113系統、精巣上体組織3系統）を収集し、累計8,076系統を保存した（図1）。

### (1) Collection

We have collected 258 mouse strains (142 live and 113 frozen strains and epididymal tissues of 3 strains) from universities and research institutions in Japan, and archived 8,076 mouse models to study human diseases and gene function (Fig. 1). The mouse models include gene knockouts, fluorescent reporters of biological phenomena, conditional strains containing the Cre-lox, Flp-FRT and TET systems, and genome-edited strains as well.

### (2) 保存

需要の多い系統は生体として維持し、需要の少ない系統は遺伝工学基盤技術室との連携に

より凍結胚・精子として液体窒素中に凍結保存した。急増するゲノム編集系統については精子凍結による効率的な保存を実施した。今年度までに累計6,667系統を胚・精子で凍結保存し、その全凍結保存系統の一部を危険分散、長期安全保存のため播磨研究所バックアップ施設に移管

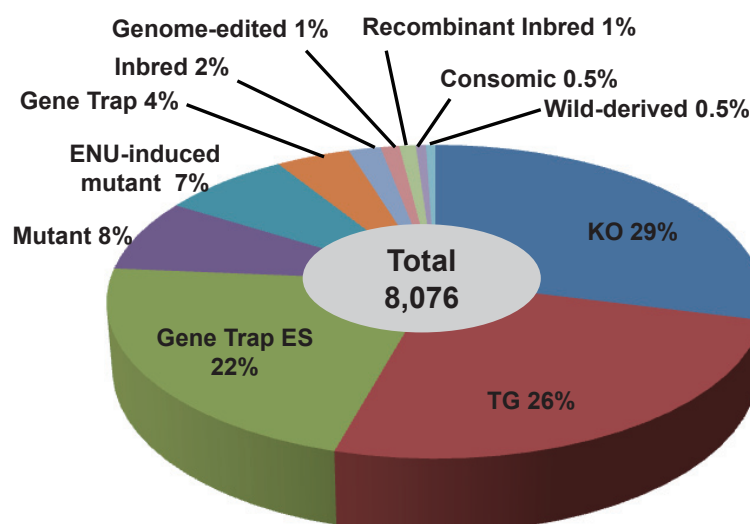


図1 収集マウスリソース  
Fig.1 Archived mouse resources

している。

### (2) Preservation

Mice with a high demand are maintained as live stocks, while mice with a lower demand are preserved as frozen embryos or sperm and stored in liquid nitrogen in collaboration with the Bioresource Engineering Division. So far, we have preserved 6,667 strains as frozen embryos and sperm. Rapidly increasing genome-edited strains have been frozen-stored efficiently by sperm freezing. To protect our stocks from disasters, we have established a complete duplicate of all frozen strains by partial transfer of every frozen strain at the backup facility of Harima Institute.

### (3) 品質管理

寄託マウスの病原微生物検査(2016年1月～12月)の結果、腸管内原虫・蟯虫が36.3%、肝炎ウイルスが0.8%の寄託個体において陽性だった。なお、汚れ床敷暴露方式による飼育動物微生物検査の補完として、生体維持システムマウスの一部で直接拭い検体培養検査を行っているが、本年中に2系統のマウスから肺パスツレラ汚染を検出した。汚染系統はただちにバリアから排除して再清浄化を施し、直接拭い検体培養検査の対象系統を拡大した。本年は52系統を帝王切開、32系統を胚移植によりそれぞれ微生物汚染を完全に除去し、SPFマウスとして保存した。

遺伝子操作系統は、2016年1月～12月、KOサーベイ検査(227系統)に加え、loxP検査(113系統)ならびにFrt検査(99系統)を実施し、最適化したPCRプロトコル(累計1,862系統)と組換え生物の正確な情報をホームページから公開した。さらに、遺伝検査のチェックシートにより354系統の検査結果を確認した。

### (3) Quality control

We tested the deposited live mice for pathogenic microbes (2016 Jan to Dec) and detected intestinal protozoa and pinworms in 36.3% and mouse hepatitis virus in 0.9% of deposited mice. In this year, direct swab culture (DSC) tests against part of live holding strains detected two of them were Pasteurella pneumotropica positive. The tests were performed to complement dirty-bedding sentinel tests especially to find P. pneumotropica. Strains positive for this organism were removed from the barrier and processed for rederivation. From this lesson, we expanded our DSC tests to cover more strains. In this fiscal year, we cleaned up 52 strains by using cesarean section and 32 strains by using embryo transfer, thereby eliminating the pathogens, and archived the deposited strains as specific pathogen-free mice.

We examined the genetically modified mice using Knock-Out- (227 strains), loxP- (113 strains) and Frt- (99 strains) survey tests to confirm their genetic quality and to provide accurate information on the genetic modifications.

We optimized PCR protocols of 1,862 genetically modified strains and made the protocols available on the website. We have revised the web pages regarding the quality of mouse resources for distribution. Moreover, we have confirmed our test results by using a genotyping check sheet.

### (4) 提供

これまでに国内493機関、海外37ヶ国、705機関の利用者にマウスリソースを提供し、718編の優れた論文と32件の特許が発表されている。中でも、アルツハイマー病患者の遺伝子変異をノックインしたC57BL/6-App<sup>tm3(NL-G-F)Tcs</sup> (RBRC06344)は2015年に続き2016年度も最も提供数の多い系統となった。オートファジの可視化モデルGFP-LC3マウス(RBRC00806)は世界249機関に提供されている。提供は主に生体マウスの他、凍結胚・精子、凍結胚・精子から作製した生体マウスおよび臓器・組織として行った。

### (4) Distribution

We have distributed our mouse resources to users at 493 domestic and 705 overseas organizations in 37 countries, resulting in 718 outstanding papers and 32 patents. Among them, the knock-in C57BL/6-App<sup>tm3(NL-G-F)Tcs</sup> (RBRC06344) mice with mutations of Alzheimer's patients have become the most frequently requested strain in FY2016 as well as FY2015. The autophagy reporter, GFP-LC3 (RBRC00806), mice have also been widely distributed and used at 249 organizations worldwide. Our mice have been distributed mainly as live animals, in addition to frozen embryos or sperm, recovered litters from frozen embryos or sperm and organs or tissues.

### (5) 国際連携

寄託系統はマウスリソースセンターの国際的なone-stop shopデータベースInternational Mouse Strain Resource (IMSR)に登録し、世界の研究コミュニティに発信している。マウス表現型解析開発チームおよびマウス表現型知識化研究開発ユニットと共に、IMPCに参画し、定期的な電話会議、国際会議、ワークショップに参加している。さらに、アジアマウス開発・リソース連盟Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA)およびアジアマウス表現型解析コンソーシアムAsian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC)とも連携している。

### (5) International collaboration

We have disseminated mouse resources deposited by Japanese scientists and registered the mice in the International Mouse Strain Resource (IMSR), a one-stop shop database of the international mouse repositories. Our division together with Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis and Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotypes has participated in the



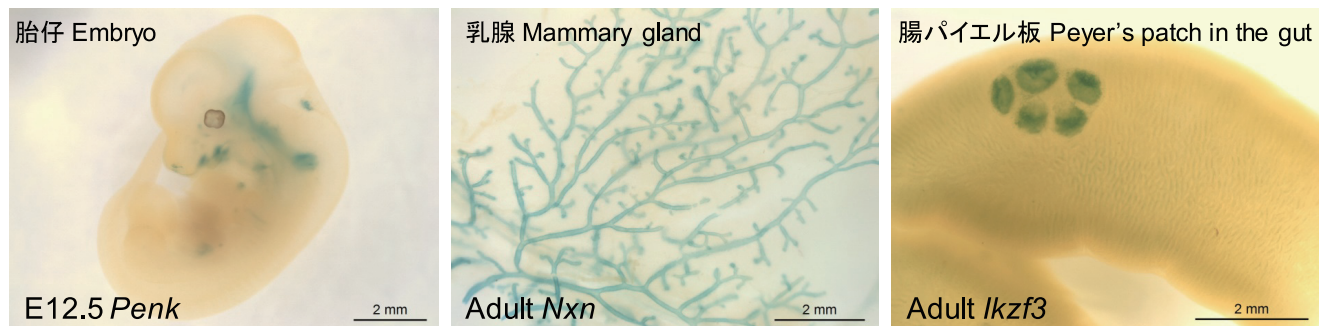


図2 ノックアウトマウスの胎仔および成体の遺伝子発現部位のlacZ解析

Fig. 2 Embryonic and adult lacZ analysis of the gene expression in konckout mice

International Moue Phenotyping Consortium (IMPC) and attended regular teleconference calls, international meetings and workshops. Moreover, we are collaborating with members of the Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA) and Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC).

## 平成28年度の成果 Development of Novel Mouse Strains and Technologies in 2016-2017

### (1) IMPCにおけるノックアウトマウス作製と提供

KOMP (米国) および EUCOMM (欧州) のノックアウト ES細胞を用いて42遺伝子のノックアウト系統を樹立し IMPCのウェブサイトから公開している。また、遺伝子材料開発室と連携して、野生型 Cas9ならびに D10A nickaseを用いた CRISPR/Cas9システムによる効率的なノックアウトマウスの作製方法の検討を開始した。これまでに40遺伝子の欠失変異型ノックアウトマウスの樹立に成功している。既に、国内外の29名の利用者にノックアウトマウスを提供している。lacZレポータを有するノックアウトマウスについては、X-gal染色による遺伝子発現解析を実施した(図2)。

### (1) Production and distribution of IMPC knockout mice

Our division has established germ line transmission knockout lines for 42 genes derived from knockout ES cells of KOMP and EUCOMM repositories and disseminated the mouse lines through IMPC website. Besides, we have started pilot study in collaboration with the Gene Engineering Division, for efficient production of knockout mice by using CRISPR/Cas9 system with wild-type Cas9 or D10A nickase. So far, we have successfully generated germ line transmission-confirmed founder mice with a deletion mutation for 40 genes. We have already distributed knockout mice to domestic and overseas 29 users. Regarding the knockout mice with lacZ reporter gene, we have conducted the gene expression analysis by X-gal staining (Fig. 2).

## 平成28年度のトピックス Topics of 2016-2017

### (1) AMED-NBRP 基盤技術整備プログラム

平成28年度のAMED-NBRP基盤技術整備プログラムにおいて「ゲノム編集による難治疾患モデル整備のための基盤技術開発」が採択され、効率的なゲノム編集ノックイン技術の開発と難治性癌の研究に有用なマウスモデルの開発を行った。

### (1)AMED-NBRP fundamental technology upgrading program

Our grant proposal entitled “Fundamental technology development of genome editing for the establishment of intractable disease models” has been adopted for the FY2016 AMED-NBRP fundamental technology upgrading program. We have started to develop efficient genome editing knock-in technology and generate useful mouse models for refractory cancers.

### (2) 民間企業との連携

ゲノム編集によりノックアウトマウスやノックインマウスを効率的に作製する技術開発を行うことを目的として、日本チャールス・リバー (株)との共同研究「ゲノム編集マウスの効率的作製および遺伝品質検査に関する研究」を遺伝子材料開発室とともに開始した。また、東洋紡 (株)は当室と連携してKOサーベイ検査を基に「マーカー遺伝子検出キット」を開発して発売した。

### (2)Collaboration with commercial companies

We have conducted a collaborative research on mouse production using genome editing technology, “Development and validation of a genome-edited model creation platform”, with Charles River Laboratories Japan, Inc. and Gene Engineering Division of RIKEN BRC. In addition, Toyobo Co., Ltd. has collaborated with us, developed “Marker Gene Detection Kit” based on our knock-out-survey test and made it commercially available.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長[Head of Experimental Animal Division]  
吉木 淳 Atsushi YOSHIKI, Ph.D.
- 専任研究員[Senior Research Scientist]  
池 郁生 Fumio IKE, Ph.D.
- 研究員[Research Scientist]  
綾部 信哉 Shinya AYABE, D.V.M., Ph.D.  
仲柴 俊昭 Toshiaki NAKASHIBA, Ph.D.
- 専任技師[Senior Technical Scientist]  
中田 初美 Hatsumi NAKATA, Ph.D. 平岩 典子 Noriko HIRAIWA
- 客員研究員[Visiting Scientist]  
玉里 友宏 Tomohiro TAMARI 柳澤 永吉 Eikichi YANAGISAWA
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
村上 亜弓 Ayumi MURAKAMI 門田 雅世 Masayo KADOTA  
田中 めぐみ Megumi TANAKA 伊集院 麻衣子 Maiko IJIN  
田熊 究一 Kyuichi TAGUMA 岩間 瑞穂 Mizuho IWAMA  
川合 玲子 Reiko KAWAI 橋本 知美 Tomomi HASHIMOTO  
岡本 裕行 Hiroyuki OKAMOTO
- アシスタント[Assistant]  
酒井 智江 Tomoe SAKAI 中山 百合子 Yuriko NAKAYAMA
- 派遣職員[Agency Staff]  
越山 明美 Akemi KOSHIYAMA 齊藤 昭男 Teruo SAITO  
大久保 千春 Chiharu OKUBO 梶田 亜矢子 Ayako KAJITA  
倉岡 潤子 Junko KURAOKA 廣瀬 真由 Mayu HIROSE  
中山 寿子 Hisako NAKAYAMA 小川 ちいみ Chiimi OGAWA  
坂田 ひろみ Hiromi SAKATA 野田 康剛 Yasutaka NODA  
山村 竜典 Tatsunori YAMAMURA 児玉 穂月 Hozuki KODAMA  
関 幸子 Yukiko SEKI 勝村 寛子 Hiroko KATSUMURA  
石井 誠 Makoto ISHII 長栄 敦 Atsushi CHOEI  
平野 直樹 Naoki HIRANO 山下 能孝 Yoshitaka YAMASHITA  
安井 明美 Akemi YASUI 田口 葉子 Yoko TAGUCHI
- パートタイマー [Part Timer]  
嶋 洋子 Yoko SHIMA 斎藤 英子 Eiko SAITO  
牧野 望 Nozomi MAKINO





# 実験植物開発室

Experimental Plant Division



室長 小林 正智 (農博)  
Masatomo KOBAYASHI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

植物は地球上の生態系を支える存在であり、植物科学の発展は食料や環境など地球規模の課題解決に必要不可欠である。当室はナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) に参加し、代表的なモデル実験植物のシロイヌナズナを中核とした植物個体、遺伝子、細胞リソースの収集・保存・提供事業を行っている。また、国際的に注目されている単子葉の実験植物、ミナトカモジグサの研究基盤整備や、リソースの保存技術の開発、特性情報の付加による価値の向上を試みている。更に研究コミュニティとの連携により、基礎研究から産業化に至るイノベーションのパイプライン上で研究基盤を活用するための戦略を構築し、人間社会の持続的な発展に貢献する。

Global ecosystem is maintained by the photosynthetic activity of plants. Thus, plant science is indispensable for the solution of global problems on food and environment. The Experimental Plant Division joins in National BioResource Project (NBRP) and collects, preserves and distributes *Arabidopsis* seeds, plant DNA and plant cultured cells. We also distribute resources of *Brachypodium distachyon*, a novel experimental plant of monocot that draws attentions from the international research community. Moreover, we develop novel technologies on the preservation and characterization of plant resources. In collaboration with the research communities and industries, we also try to establish research strategies that utilize our resources and lead to innovative outcomes. Through the efforts and activities, we intend to contribute continuous development of human societies by distributing resources, technologies and information to the world.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) 植物リソースの収集

平成28年度はシロイヌナズナの転写因子の発現誘導 (TF-GR) ライン、個別の変異体・形質転換体の収集を進めた。

### (1) Collection of plant resources

In 2016, seeds of *Arabidopsis* transcription factor-glucocorticoid receptor (TF-GR) lines and individual lines (mutant and transgenic lines) were collected.

### (2) 植物リソースの保存

#### ■ 種子リソースの保存

収集後に増殖したシロイヌナズナ種子を低温、低湿の保管庫で保存し、一定期間毎に発芽試験を行っている。平成28年度も引き続き個別の研究グループより寄託された野生株、変異体や形質転換体の増殖と遺伝型の検査を中心に整備を進めた。また増殖が完了した種子を播磨研究所のバックアップ施設に搬入した。

#### ■ 遺伝子リソースの保存

超低温フリーザーによる遺伝子リソースの保存を行っている。その際、寄託者から送られて来たオリジナルプレート

の保存場所を提供用プレートと別の棟で保存している。

#### ■ 培養細胞リソースの保存

保有する細胞株の生細胞による維持を行っている。懸濁培養細胞株については寒天培地上でのバックアップ保存も行っている。平成28年度も定期的な観察をしつつ維持を行うとともに、提供対象株に対して遺伝型の定期検査を実施した。

### (2) Preservation of plant resources

#### ■ Seeds

*Arabidopsis* seeds are stored at 4°C, 20% relative humidity. We continuously operated cultivation and phenotype observation of individual mutant and transgenic lines deposited from the Japanese research community throughout the term. Genetic analysis of the lines was simultaneously carried out. Seeds of natural accessions recently amplified were transferred to the backup facility in the RIKEN Harima Campus.

#### ■ DNA

Plant cDNA clones are stored at -80°C. Original plates deposited from the community were stored separately in the Analysis Laboratory Building.

#### ■ Cultured cells

Cultured cell lines of model plants are continuously



図1 シロイヌナズナ野生株のsjal3700

Fig. 1 One of the natural accessions of *Arabidopsis*, sjal3700.

maintained as living cells. Backup preservation employing an agar culture was expanded to most of the cell lines normally maintained as suspension cultures. During the maintenance, we carefully examined the growth of the cell lines. Every cell line preserved in the Division was subjected to the genotype characterization to confirm the absence of mishandling during the maintenance.

### (3) 植物リソースの提供

#### ■ 種子リソースの提供

各種シロイヌナズナ種子を提供している。平成28年度は、シロイヌナズナ野生系統の交配種子の提供を開始した。このほか前年度に引き続きトランスポゾンタグライン (遺伝子破壊系統)、アクティベーションタグライン (スクリーニング用種子プールセット)、FOXライン (スクリーニング用種子プールセット)、SASSC由来野生系統・近縁種、個別の変異体・形質転換体の提供を続けた。

#### ■ 遺伝子リソースの提供

シロイヌナズナ、ミナトカモジグサ、ヒメツリガネゴケ、ポプラ、キャッサバ、タバコ、ハクサイ、*Thellungiella halophila*、*Striga hermonthica* のDNAリソースを提供している。平成28年度は、シロイヌナズナの転写因子 (TF) クローンのウェブカタログを整備して公開した。

#### ■ 培養細胞リソースの提供

シロイヌナズナ、タバコ、イネ、ミヤコグサなどモデル植物の懸濁培養細胞株を中心に提供を実施している。またミナトカモジグサの形質転換細胞 (embryogenic callus) の提供も続けた。

#### ■ 利用者の利便性向上

ホームページの更新を行うとともに、利用者コミュニティに対するメールニュース発信を行った。またリソースの取扱

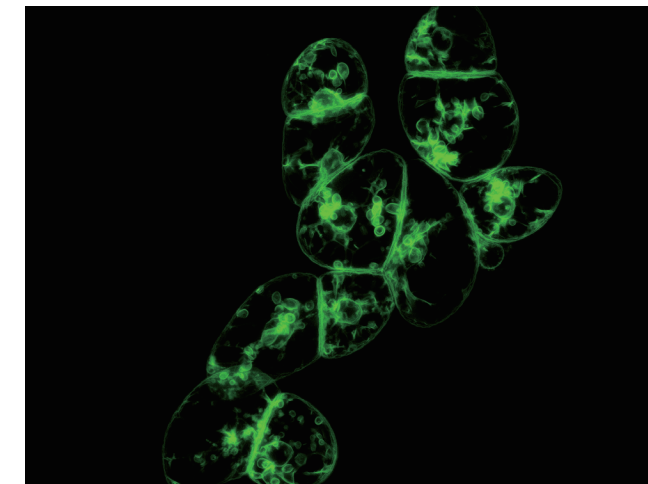


図2 GFP導入により液胞膜が光るタバコBY-2細胞 (GV7株、rpc00039)

Fig. 2 Cultured cells of *Nicotiana tabacum* BY-2 that express GFP in vacuole membranes (GV7, rpc00039).

いに必要かつ正確な情報を提供するため、引き続き技術資料の整備を進めた。

### (3) Distribution of plant resources

#### ■ Seeds

Seeds of *Arabidopsis* lines such as transposon-tagged mutant lines, activation-tagged lines, FOX lines, and natural accessions and individual mutants are distributed to the world. In 2016, we launched a new resource, crossed (F2) lines of *Arabidopsis* natural accessions.

#### ■ DNA

We distribute full-length cDNA clones of *Arabidopsis*, moss, poplar, cassava, tobacco, Chinese cabbage, *Thellungiella halophila* and *Striga hermonthica*. The *Arabidopsis* genomic DNA clones (TAC clone) were also distributed. In 2016, we started the distribution of the ORF clones of *Arabidopsis* transcription factor genes (TF clone).

#### ■ Cultured cells

Cell lines of model plants such as *Arabidopsis*, tobacco, rice and Lotus are distributed. In 2016, the embryogenic callus of *Brachypodium distachyon* was also provided to the crop research community.

#### ■ User service

We conduct E-mail news services for both domestic and foreign user communities regularly. Renewal of website was continuously carried out throughout the year. In 2016, we focused our efforts to prepare technical notes and references necessary for maintenance and characterization of our resources and uploaded them on the website.



#### (4) 植物リソースの品質管理

平成26年度に整備した品質管理に関わる方針に基づき、寄託時及び提供時の検査と検査結果を利用者へ提供している。

#### (4) Quality control of plant resources

Accordance with the Protocols implemented in 2014, we have characterized the quality of plant resources at the acceptance and distribution.

## 平成28年度の成果 Development of Technology in 2016-2017

#### (1) シロイヌナズナ野生系統のデータベースの開発

平成28年度は、シロイヌナズナの国際的な情報ポータルサイトとして新たに位置づけられたAraportと当室のリソースデータベースをリンクするための技術開発を行い、クローンのデータベースについて成果を反映する準備を整えた。また平成27年度までに実施した野生株・近縁種の分子マーカーによる遺伝型解析及び表現型解析の結果をデータベースに搭載した。

#### (1) Development of database for natural accessions of Arabidopsis

We are establishing linkages between our resource databases and the portal site of international Arabidopsis research, namely Araport. In addition, we summarized the genotype and phenotype information of natural accessions and related species of Arabidopsis obtained by last year, and incorporated the information into our database to increase the value of the resource.

#### (2) シロイヌナズナを活用した作物研究戦略の確立

生物学的ストレスの研究にシロイヌナズナを活用するため、理研環境資源科学研究センター、農業・食品産業技術総合研究機構などの機関と共同でモデル研究を進めている。平成28年度は引き続き戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)などの課題により、民間企業や大学などと連携して植物保護技術の開発への取り組みを進め、園芸施設内の試験を行い技術の検証を行った。

#### (2) Establishment of strategy for utilization of Arabidopsis in crop research

We perform collaborative studies with RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS), National Agriculture and Food Research Organization to utilize Arabidopsis in the studies of biotic stress response. Since 2014, we have engaged in the Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (SIP) conducted by the government and have developed novel technologies for plant protection from biotic stresses under the collaboration with industry and academia. In 2016, we evaluated the

effectiveness of our technologies in greenhouses.

#### (3) バイオマス研究の基盤整備

草本のモデル、ミナトカモジグサ (*Brachypodium distachyon*) を穀物遺伝子の機能解析に活用するための基盤整備に取り組んでいる。平成28年度は環境資源科学研究センターとの共同研究において、ゲノム編集技術をミナトカモジグサに適用するための試験を進め、編集の効果を確認した。

#### (3) Establishment of resource infrastructure for biomass research

We develop technologies for utilizing a model grass, *Brachypodium* (*Brachypodium distachyon*) in the functional characterization of crop genes. In 2016, we applied the genome editing technology under the collaboration with CSRS to obtain successful results.

## 平成2016年度のトピックス Topics in 2016-2017

- ① 2016年6月29日から7月3日まで韓国慶州市で開催された第27回国際シロイヌナズナ研究会議(ICAR2016)において、CSRSと共同で理研のブースを出展して利用者コミュニティへの広報活動を行った。また会議ではシロイヌナズナ研究の国際ポータルサイトとして整備が進むAraportの関係者とリソース情報に関する連携の具体策について打ち合わせるとともに、会場内にて開催された国際シロイヌナズナ研究推進委員会(MASC)の議論に参加した。
- ② 第3期NBRPを通じて野生系統を活用するための多様なリソースを整備した結果、2016年~2017年に合計1,800件に達する野生株リソースを提供するに至った。野生系統の多様性を活用した研究への貢献が期待される。

- ① We joined the 27<sup>th</sup> International Conference on Arabidopsis Research (ICAR2016) held in Gyeongju, Korea, and communicated with the user scientists both in the meeting rooms and at the exhibition area. We had discussions with the people from Araport, the portal site of Arabidopsis research, in order to establish a link between Araport and our resource databases. In addition, Masatomo Kobayashi, the head of Division, joined the Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC) to discuss about the future goal of Arabidopsis research.
- ② Through the 3<sup>rd</sup> Term NBRP, we have prepared various types of resources originated from Arabidopsis natural accessions, and 1,800 materials of such resources were distributed in the 2016 fiscal year. We expect much contribution of our resources to the plant science by utilizing the genetic and phenotypic diversities in the materials.



図3 ICAR2016 (6/29~7/3、慶州市、韓国) に設置した理研の展示ブース

Fig. 3 Our exhibition booth at ICAR2016 (Gyeongju, Korea, Jun. 29-Jul. 3, 2016).



図4 形質転換等シロイヌナズナを用いた実験系の構築に関わる技術研修(平成28年8月25日~26日開催)

Fig. 4 Training course for the researcher who is going to study the plant science using Arabidopsis (Aug. 25-26, 2016).

### 職員とメンバー構成 Members

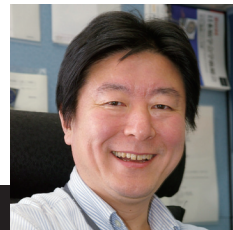
- 室長[Head of Experimental Plant Division]  
小林 正智 Masatomo KOBAYASHI, Ph.D.
- 専任研究員[Senior Research Scientist]  
安部 洋 Hiroshi ABE, Ph.D.  
井内 聖 Satoshi IUCHI, Ph.D.  
小林 俊弘 Toshihiro KOBAYASHI, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
阿相 幸恵 Yukie ASO  
井内 敦子 Atsuko IUCHI  
石山 賀奈子 Kanako ISHIYAMA  
蔀 有里 Yuri SHITOMI  
菅原 真由美 Mayumi SUGAWARA  
森 文江 Fumie MORI
- アシスタント[Assistant]  
太田 しおり Shiori OTA  
松田 厚子 Atsuko MATSUDA
- 客員主管研究員[Senior Visiting Scientist]  
後藤 伸治 Nobuharu GOTO, Ph.D.
- 客員研究員[Visiting Scientist]  
富高 保弘 Yasuhiro TOMITAKA, Ph.D.
- 派遣職員[Agency Staff]  
齊藤 裕子 Hiroko SAITO
- パートタイマー [Part-Timer]  
朝倉 芳子 Yoshiko ASAKURA  
糸川 富美代 Fumiyo ITOKAWA  
木皿 由美子 Yumiko KISARA  
児矢野 裕美 Hiromi KOYANO  
坂倉 まさみ Masami SAKAKURA  
根本 久江 Hisae NEMOTO  
安部 直美 Naomi ABE  
川村 節子 Setsuko KAWAMURA  
午菴 睦美 Mutsumi GOAN  
小山 由美子 Yumiko KOYAMA  
中根 裕美子 Yumiko NAKANE





# 細胞材料開発室

Cell Engineering Division



室長 中村 幸夫 (医博)  
Yukio NAKAMURA, M.D., Ph.D.

## ミッションと事業概要

20世紀初頭の約100年前に開発された細胞培養技術は、生命科学研究に大きな発展をもたらした。特に、長期培養が可能で繰り返し使用できる不死化細胞株の樹立は、より多くの研究者が共通して同質の研究材料を使用できるという画期的な状況を産み出した。加えて、多分化能を有する不死化細胞株を容易に作製できるiPS細胞技術の開発は、細胞を利用した研究分野を飛躍的に大きく広げた。当室では、研究者コミュニティで樹立された不死化細胞株を中心に収集し、品質管理検査を厳密に実施し、実験再現性のある細胞材料を、広く国内外の研究者に提供する業務を遂行している。Methods for culturing cells in vitro were first developed approximately 100 years ago in the beginning of 20th century and they have been vital for many studies that have contributed very considerably to the development of the life sciences. In particular, establishment of immortalized cell lines has enabled the repeated use of defined cell types by many scientists as a common research resource. In addition, the development of technology to generate induced Pluripotent Stem (iPS) cells, which can differentiate to any and all kinds of tissue, tremendously extended the fields of research to which cell lines can contribute. Our division is principally concerned with collecting and providing such immortalized cell lines. We perform the important function of quality control of the cell lines so as to ensure the reproducibility of experimental results using these cell lines.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) バイオリソースの収集

研究には複数種類の細胞材料が必要となることが多いが、必要となる細胞を多数の研究者又は機関から個別に調達しなければいけない状況は、研究の迅速な発展の妨げとなる。そこで、様々な細胞材料を一括して集中的に管理する細胞バンク事業が重要な役割を果たすことになる。また、細胞株を樹立した研究者が現役を退いた後には、樹立研究者に代わって細胞を管理する組織が存在しなければ、貴重な細胞株材料は消滅することになってしまう。従って、貴重な細胞材料の恒久的な利用という観点からも細胞バンク事業が必須である。加えて、近年の医学を含む生命科学分野の急速な発展に伴う研究の細分化に伴って、研究に必要な細胞材料はきわめて多岐にわたることとなったため、益々もって細胞バンク事業の役割が重要となっている。近年最も重要性を増しているのはiPS細胞である。

上記のような研究者コミュニティのニーズに応えるべく、理研細胞バンクでは、より多くの細胞材料を収集する努力を続けている。従来の細胞バンク事業の中心は上述した不死化細胞株であったが、近年隆盛している再生医学研究分野においては、体性幹細胞のようなプライマリー細胞のニーズも高くなっており、そうした細胞材料の収集・提供にも取り組んでいる。現在は、ヒト臍帯血細胞（未培養）及びヒト間葉系幹細胞（短期培養）を提供している。また、ヒト由来の

体性幹細胞のようなプライマリー細胞の利用には倫理的な対応も重要であるため、こうした対応を含めて一般の研究者がヒト細胞をより迅速に使用できる体制の整備に努めている。

### (1) Collection of bioresources

In many types of research, multiple different cell lines are required. The gathering of these resources from other scientists or institutes can be a laborious process and can cause significant delay to the research. Thus, a Cell Bank that holds a wide range of preserved cell lines offers a considerable benefit to the life sciences research community. In addition, in the absence of such a facility, it is likely that many precious cell lines might be lost, for example, after retirement of the scientists who originally established the cell lines. The Cell Bank is therefore also essential for the sustainable preservation of cell materials. Furthermore, due to the current diversity of research topics across the whole spectrum of biological sciences, the cell materials required by the life sciences research community are increasing exponentially. Thus, the role of the Cell Bank is expanding and becoming increasingly more important. The most important recent topic relating to cell materials is iPS cells.

In order to respond to the high demands of the life sciences research community, the RIKEN Cell Bank is enthusiastically

collecting new cell materials. Until recently, the main cell materials were immortalized cell lines, such as human cancer cell lines. However, researchers in the fields of regenerative medicine and developmental biology now have increasing need of primary cells (non-cultured cells or cells cultured for a short term), such as somatic stem cells. Therefore, the RIKEN Cell Bank has established a system for collecting such cells and is now able to provide human umbilical cord blood cells and human mesenchymal stem cells. Needless to say, the appropriate ethical issues have been considered and taken into account in our use of such human cell materials. All of the procedures relating to human cells received the approval of the ethical committee of the RIKEN Tsukuba Institute before their initiation.

### (2) バイオリソースの保存・整備

科学とは、時と場所を超えて再現可能な「事実（真理）」や「技術」を発見したり開発したりすることである。従って、科学材料である細胞自身にも材料としての再現性が要求される。細胞バンク機関が細胞を保存・整備することは、実験再現性の担保された細胞を確認し、これを維持する、ということに他ならない。

細胞の基本的な品質管理として、「微生物汚染」と「他の細胞との誤認」に関する検査がある。微生物汚染としては、細菌、真菌、ウイルスなどのありとあらゆる微生物汚染の可能性があるが、最も注意を払わなければいけないのが、マイコプラズマ汚染である。何故ならば、マイコプラズマ汚染を起こした細胞のほとんどは死滅することなくそのまま増え続けるからである。細胞バンクでは古くからマイコプラズマ汚染検査をルーチン検査として取り入れ、マイコプラズマ汚染のない細胞を提供している。

細胞は形態的にはきわめて類似した細胞が多く、ほとんどの細胞に関して形態観察のみでは区別が不可能である。それ故に、遺伝子レベルでの識別検査が開発される以前の段階で、細胞誤認（他の細胞株との取り違い）ということが多発してしまった。現在では、遺伝子多型解析を用いた検査により、細胞誤認を検出可能であり、当該検査は世界の主要な細胞バンクにおいてルーチン検査となっている。

### (2) Preservation of bioresources

The aim of science is to discover fundamental truths and, as a direct or indirect consequence, new technologies may be developed. The insights and technologies derived from scientific research must be reproducible in time and space. To ensure such reproducibility, the quality of experimental materials is very critical. The most important contribution of the Cell Bank to ensuring reproducibility is the stringent quality control of cell materials.

There are two characteristics of cell materials that are essential for maintenance of quality: freedom from contamination by microorganisms; and free of misidentification. Many different microorganisms, such as bacteria, fungi, viruses, and mycoplasmas, can infect cell cultures. Contamination by bacteria or fungi is less of a problem since they tend to overwhelm the culture and cause it to be discarded. In contrast, mycoplasmal infection is very problematic, since infected cells can survive, usually without any effects on cell growth. Therefore, cell banks around the world routinely carry out examination of cell cultures for mycoplasmal infection.

Most cultured cells share a similar range of morphologies irrespective of their origin. For example, adherent cells can be separated into a small number of categories, e.g. fibroblast-like

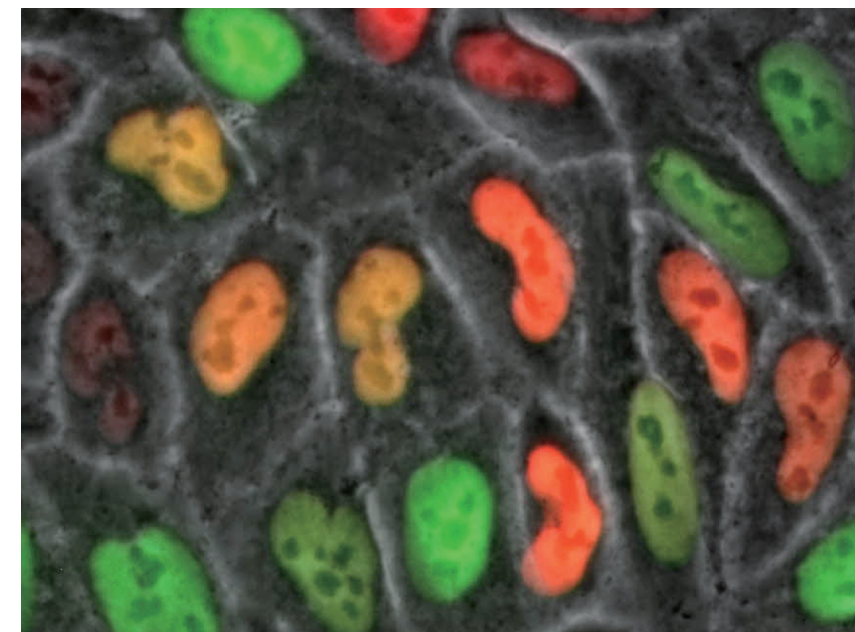


図1. HeLa.S-Fucci (細胞周期マーカーであるFucciを発現しているHeLa細胞)  
Fig.1 HeLa.S-Fucci, a subline of HeLa expressing a cell cycle indicator, Fucci.



cells, epithelial-like cells, etc. Thus, it is impossible to distinguish cell lines solely by morphology. This characteristic of cultured cells has resulted in many cases of misidentification of cell lines. Nowadays, molecular genetic techniques have been established to enable detection of misidentification and the major cell banks around the world routinely perform these analyses to ensure provision of cells free of misidentification.

### (3) バイオリソースの提供

細胞バンクが細胞を一括管理することの意義は、研究に必要な細胞材料のすべてを研究者は細胞バンクから一度に入手できることである。「一度に入手できる。」とは、言い換えれば、必要な細胞を即座に入手できるということである。幸いなことに、細胞材料（特に不死化細胞株）はほぼ例外なく凍結保存が可能であるため、即時提供可能な状態に整備することが可能である。理研細胞バンクでは、これまでに2,100種類以上の細胞を即時提供可能な状態に整備している。その数は、今後も順次増やしていく予定である。ここ数年の年間提供総数は4,000件以上に達しており、国の内外、非営利機関・営利機関を含め、広く多くの研究者に細胞材料を提供し、生命科学研究分野に貢献している。

### (3) Distribution of bioresources

One requirement of a Cell Bank is to provide all of the cell lines requested by researchers at the same time, i.e., to produce and dispatch the requested cell lines in as short a time as is feasible. Fortunately, the vast majority of cell lines can be easily cryopreserved, and thus it is a relatively straight forward process to prepare cells for immediate supply. At the moment, the RIKEN Cell Bank possesses more than 2,100 cell lines as immediately available cells, and the number of lines is gradually increasing. In the recent several years, the RIKEN Cell Bank has provided more than 4,000 cell samples in a year to institutes around the world, including not-for-profit and commercial

institutes. Thus, our service provides an essential infrastructure for sustainable and rapid development of the life sciences.

## 平成28年度の成果 Development of Technology in 2016-2017

### 疾患特異的iPS細胞の整備

京大山中伸弥教授が開発した人工多能性幹細胞（induced Pluripotent Stem cells: iPS細胞）樹立技術は、生命科学研究分野に新しいページを開く画期的な技術であり、山中教授は2012年のノーベル生理学医学賞を受賞した。理研細胞バンクは、山中教授グループが樹立したiPS細胞に関する世界で唯一の細胞バンク機関として、その整備・提供を実施している。iPS細胞技術は、再生医学研究分野のみならず、疾患研究への応用も期待されている。例えば、脳神経疾患の患者から脳神経を採取することは不可能であるが、患者の皮膚細胞等からiPS細胞を樹立し、そのiPS細胞から脳神経細胞を作成（分化誘導）すれば、これを「疾患細胞」として疾患研究に応用することが可能である。また、創薬研究等の応用分野での活用も可能である。最近では末梢血中の細胞を用いてiPS細胞を樹立することも可能となっており、疾患患者からiPS細胞を樹立することが益々容易になってきた。理研細胞バンクでは、急増するヒト疾患特異的iPS細胞の寄託に迅速に対応するべく、品質管理や大量培養に係る技術開発に取り組んでいる。

### Development of technologies for iPS cells

The technology for establishing iPS cells was developed by Dr. Yamanaka of Kyoto University, Japan, and was a landmark breakthrough in life sciences. Dr. Yamanaka won the Nobel Prize in 2012. The RIKEN Cell Bank is providing all of the iPS cell lines that Dr. Yamanaka has established and has described in publications in major scientific journals such as Nature, Science, and Cell. The technology for establishing iPS cell lines is attracting the attention of researchers not only in the field of

regenerative medicine but also in the field of disease research. For example, it is possible to obtain neural cells from iPS cells established using cells from patients with neural disease. Such iPS cells are termed disease-specific iPS cells. The RIKEN Cell Bank is developing technologies for efficient culture and quality control of iPS cells so as to prepare many iPS cell lines as short a time as possible in a good quality.

## 平成28年度のトピックス Topics in 2016-2017

### 細胞株の由来動物種検査の徹底

当室では細胞バンク発足当初から、細胞株の由来動物種を検査する一般的な方法として他の細胞バンク（米国ATCC等）でも実施していたアイソザイム（同位酵素）検査を、2種類のアイソザイム lactate dehydrogenase 及び nucleotide phosphorylaseを対象として実施していた。アイソザイム検査とは、多種類の動物が共通して持っている同じ酵素でも動物種によって構造が異なり、電気泳動によって移動度が異なることを利用して、動物種を判定する生化学的な検査方法である。近年、細胞が由来した動物種のより精度が高い検査法として、ミトコンドリアDNAを対象とした分子生物学的な種の同定法（ミトコンドリアDNA同定検査）が開発された。そこで2011年より、新規に寄託を受けた細胞株については、ミトコンドリアDNA同定検査を実施してきた。2015年、利用者からの連絡により、2011年以前に寄託を受けていた細胞株の中に、由来動物種が誤っている細胞株が存在することを発見した。この事例を踏まえ、2011年以前に寄託を受けた細胞株のすべてに関して、ミトコンドリアDNA同定検査を実施することとした。2016年、そのすべての検査を終了し、由来動物種が誤っている細胞株は存在しないことを確認した。

### Authentication of the origin of animal species

In relation to the origin of animal species from which each cell line was derived, we have examined it by the conventional isozyme analysis of two different isozymes, lactate dehydrogenase and nucleotide phosphorylase, similarly to other cell banks such as ATCC in USA. The isozyme analysis depends on the biochemical feature of certain enzymes that are common to several animal species, but show different pattern in electrophoresis. Recently, a more robust molecular method, the species-specific PCR analysis of mitochondria DNA, was established to identify the origin of animal species of cell lines. We have used this molecular method to test and confirm the origin of deposited animal cell lines since 2011. In 2015, by information from a user we noticed that one cell line deposited before 2011 was misidentified relating to the origin of animal species. Based on this incident, we decided to apply the species-specific mitochondria DNA analysis to all animal cell lines that have been deposited before 2011. In 2016, we finished the analysis for all those cell lines and fortunately we did not find any misidentified cell line.

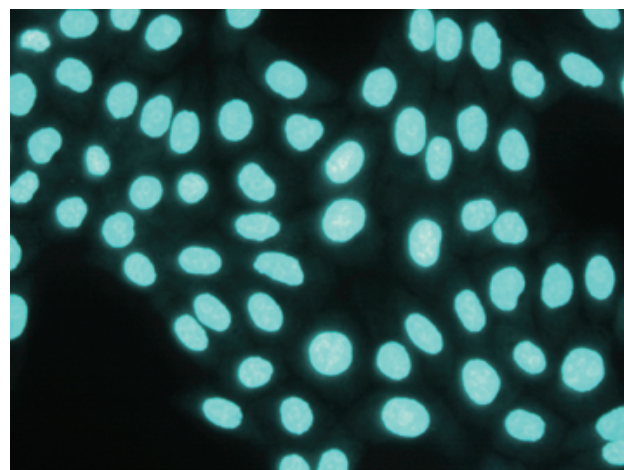
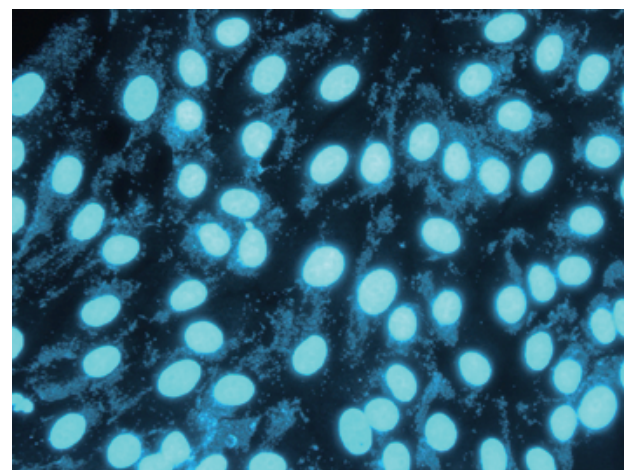


図2. マイコプラズマ汚染検査。陰性細胞（左）と陽性細胞（右）。

Fig.2 Mycoplasma infection. Negative cells (left) and positive cells (right)



## 職員とメンバー構成

### Members

- 室長 [Head of Cell Engineering Division]  
中村 幸夫 Yukio NAKAMURA, M.D., Ph.D.
- 事業推進ユニットリーダー [Unit Leader of Resource Advancement Unit]  
西條 薫 Kaoru SAIJO
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
寛山 隆 Takashi HIROYAMA, Ph.D.
- 技師 [Technical Scientist]  
藤岡 剛 Tsuyoshi FUJOKA
- 協力研究員 [Contract Researcher]  
須藤 和寛 Kazuhiro SUDO, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
野口 道也 Michiya NOGUCHI, Ph.D.
- テクニカルスタッフII [Technical Staff II]  
飯村 恵美 Emi IIMURA 栗田 香苗 Kanae KURITA  
小川 早英里 Saeri OGAWA 磯村 尚子 Naoko ISOMURA  
桐谷内 純恵 Sumie TOGAYACHI
- アシスタント [Assistant]  
高井 則子 Noriko TAKAI 江原 多賀子 Takako EHARA
- 研究生 [Research Fellow]  
中村 由美子 Yumiko NAKAMURA, Ph.D. 杉浦 朝治 Tomoharu SUGIURA, Ph.D.  
栗田 良 Ryo KURITA, Ph.D. 船戸 興自 Kouji HUNATO
- 研修生 [Student Trainee]  
浜野 由花子 Yukako HAMANO, M.D.
- 派遣職員 [Agency Staff]  
内山 幸子 Sachiko UCHIYAMA 浜田 裕子 Yuko HAMADA  
杉山 孝子 Takako SUGIYAMA 新倉 潤子 Jyunko NIKURA  
穴戸 牧子 Makiko SHISHIDO 小野木 成美 Narumi ONOGI  
岡田 奈緒子 Naoko OKADA 福田 龍樹 Tatsuki FUKUDA  
羽鳥 真功 Masanori HATORI 須田 教子 Kyoko SUDA  
水越 久美子 Kumiko MIZUKOSHI 井上 循 Jun INOUE  
加納 千比呂 Chihiro KANO 岡 千寿子 Chizuko OKA  
田村 真利 Mari TAMURA
- パートタイマー [Part-Timer]  
永吉 真利子 Mariko NAGAYOSHI 小平 洋子 Yoko KODAIRA  
中村 真理子 Mariko NAKAMURA 青木 ひろみ Hiromi AOKI





# 遺伝子材料開発室

Gene Engineering Division



室長 小幡 裕一 (理博)  
Yuichi OBATA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

近年の塩基配列決定能力の向上により、ヒトおよび種々の生物の全ゲノム配列が解読され、膨大な遺伝情報が蓄積されつつある。また、急速に普及したゲノム編集技術は、研究対象とする生物の範囲を格段に拡大した。近年のライフサイエンスにおいては、高次生命現象及び疾患発症機序の解明研究、疾患の治療法及び治療薬の開発研究、バイオマス・エネルギーの環境研究等を、これらの進展に基づいて実施することが中心的なアプローチとなっている。これらの研究では、最先端でかつ即利用可能な遺伝子材料が求められている。

当室では、ヒト、動物および微生物由来の重要かつ有用な遺伝子材料を国内外の研究コミュニティから収集し、厳格な品質管理を行い、実験の再現性を確保した信頼性の高い研究材料として国内外に提供している。このことにより、基礎学術研究からライフイノベーション・グリーンイノベーションまでの幅広い分野の研究開発の発展に貢献することを目指している。

Enormous amount of genome information of human and various organisms has been accumulating because of the dramatic improvement of the DNA sequencing ability in last few years. In addition, rapid spread of genome editing technology has expanded remarkably varieties of species as research materials. The main approach in the life science research is now based on these advancements. Cutting-edge and ready-to-use genetic materials are essential in researches to elucidate underlying mechanisms of sophisticated biological phenomena, to discover causes of diseases, and to develop therapeutic methods, drug discovery and biomass production.

The Gene Engineering Division collects important and valuable genetic materials of human, animal and microbe origins developed in Japanese and international scientific community, and distributes these materials to scientists after rigorous quality control in order to ensure the reproducibility of experimental results. By these activities, we aim to contribute to both the basic academic research and the innovation for improvement of human health and environment.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

### (1) 遺伝子材料の収集

研究動向を的確に把握し、国内外の大学・研究機関の研究者が開発した遺伝子材料の収集を行っている。平成26年以来、90,396報の論文から日本人著者の学術論文10,160報を抽出し、遺伝子材料を開発した744報について寄託願いを送付した。送付した約13%にあたる98通の寄託可の返事をいただいた。これらのリソースは、基礎研究のみならず、医療・創薬、遺伝子やタンパク質を用いた診断方法開発等のイノベーションの発展も期待でき、また研究コミュニティ

からも要望が大きい。

今年度は、寄託願いに応じて頂いた埼玉医科大学の岡崎康司先生が構築したiPS細胞樹立効率検討用の遺伝子組み込み済みレトロウイルスベクター、論文公開前に寄託していた国立遺伝学研究所の鐘巻将人先生が開発したタンパク質の分解による発現制御法（オーキシンデグロン法）に使用するノックインベクター群等を収集した。さらに、オリンパス株式会社の小江克典先生らによって開発されたそれぞれ緑、黄、赤の発光を持つホタル由来ルシフェラーゼ（図1）とウミサボテン由来pHセンサー GFP遺伝子クローンも寄託され、それぞれ提供可能とした。

これまでの研究コミュニティの理解と支援により、遺伝子材料の保存数は今年度末までに3,808,700株に達した。

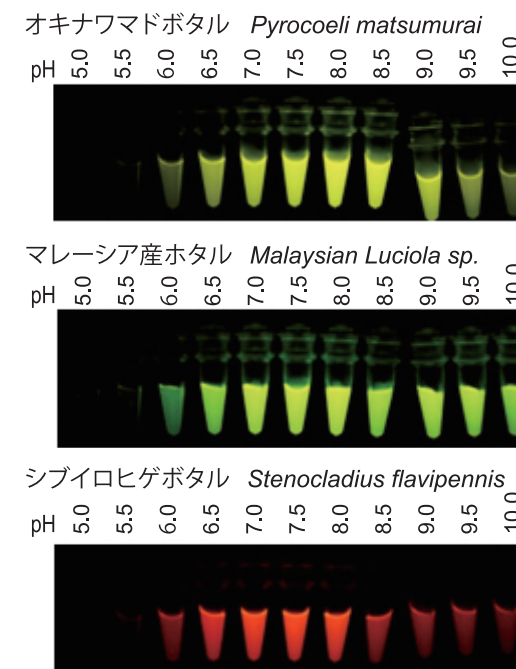


図1 ホタル由来組換えルシフェラーゼタンパク質の発光例。一般的な北米産ホタル由来のルシフェラーゼと比較し、2~4倍の明るさがあり、pHが変化しても色の変化が少ない。さらに、緑、黄、赤の3色の発光が得られ、多色観察に応用可能。  
Figure 1. Examples of green-, yellow- and red-luminescence of recombinant firefly luciferases. They have two to four times brighter luminescence than that of widely used a common North American firefly and are less susceptible of color change by different pH. Green-, Yellow- or Red-emission can be obtained and allow multicolor monitoring.

### (1) Collection of Genetic Materials

By comprehending the trends and the needs in the life science community, we have been collecting valuable genetic materials developed by Japanese and international researchers. Since 2014, we have extracted 10,160 articles written by Japanese researchers from 90,396 articles of scientific journals and have asked directly authors of 744 papers for deposition of their materials. We received 98 (13%) positive responses of their deposition. These resources provide valuable opportunities for progress not only in basic sciences but also in the fields of medical sciences, drug discovery, development of diagnostic technology. These bioresources have been frequently requested and utilized by scientists all around the world.

In this fiscal year, Dr. Yasushi Okazaki of the Saitama Medical University deposited his retrovirus mouse gene expression vectors for testing efficient production of iPS cells, responding to our request. Knock-in vectors for the regulation technology of protein expression by the Auxin degron method were

deposited by Dr. Masato Kanemaki of the National Institute of Genetics (NIG) before his publication. In addition, green-, yellow- and red-luciferase genes of fireflies (Fig. 1) and pH sensor GFP of a seacactus were deposited by Dr. Katsunori Ogoh of Olympus Corporation

By continuous support from the scientific community, genetic materials have been accumulated to a total of 3,808,700 items by the end of this fiscal year.

### (2) 遺伝子材料の保存・整備

個々の研究者から収集した遺伝子材料は増殖性、制限酵素地図、塩基配列などの品質を確認した後、保存した。アデノウイルスについては力価測定、自律増殖可能アデノウイルスの存在否定試験等の品質管理を行い、超低温槽へ保存した。一方、クローンセット等の一括大量寄託されたリソースについては、一旦保存し、提供依頼が発生した後、依頼クローンについて上記の品質検査を行い提供することとしている。平成26年9月より、提供中のバイオリソースの利用および品質にかかわる不具合、付随情報の追加・修正、提供形態の変更等をウェブに表示し、収集時ならびに提供前に実施する品質検査項目をウェブに表示、検査結果をウェブカタログから公開している。収集したリソースには約10%に誤り（取違え、付随情報の食い違い等）が存在している。これは研究コミュニティで流通、利用されているリソースにおける誤りが反映されているものであり、我が国だけではなく世界的な問題であり、放置されれば研究費、労力、時間の10%が無駄に費やされていることを意味する。平成28年度は、検査した寄託リソース661のうち74のリソース（約11%）に誤りを検出した。このうち31（約5%）のリソースを排除し、43（約7%）のリソースについては是正を行い提供を可能とした。遺伝子材料開発室では、品質を確認し、実験の再現性を保証するリソースの整備を進め、研究の質の向上と効率化に貢献している。

### (2) Preservation and Maintenance of Genetic Materials

The genetic materials deposited by individual scientists are examined for their qualities by the growth rate, restriction enzyme mapping and nucleotide sequencing, prior to preservation. Recombinant adenoviruses are examined by their infectious titer and contamination of replication competent adenoviruses. On the other hand, for large clone sets and numerous clones as a package deposition, materials are stored first without quality tests. Only when request comes, the quality tests on the requested individual clone are performed. Since September 2014, we have posted in our web site the announcements about corrections in usage, quality and relevant information of distributed bioresources. The items of quality control tests performed at deposition and before provision are shown in the web site and results of the quality control test of clones are also shown in the web catalog. In our records,



approximately 10% of collected clones have some errors such as mis-identification or wrong information. These errors reflect the fact that resources used in research community contain 10% of errors. This is a problem not only in Japan but also in the world. In other words, more than 10% of time, effort and funds are wasted because of these defects. In this year, we detected errors in 74 (11%) out of tested 661 deposited resources. We removed 31 (5%) and corrected 43 (7%) resources of these. Our Division provides materials with ensured reproducibility under rigorous quality control to contribute to the quality and efficiency of scientific researches.

### (3) 遺伝子材料の提供

当室では、ヒトの全遺伝子の80%をカバーするcDNAクローン及びヒトの全遺伝子の50%をカバーする発現cDNAクローンを整備しており、利用しやすいリソースとなっている。代表的なリソースは、文部科学省「ゲノムネットワークプロジェクト」及び国立障害者リハビリテーションセンター研究所の加藤誠志先生のヒトFull-Length cDNAクローンである。ヒトcDNAが利用される研究分野は、非常に多岐にわたっており、利用が拡大している。各々の遺伝子のクローンは当開発室検索ページ<http://dna.brc.riken.jp/en/search.html>や、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を介して検索することが可能である。

今年度は、前述した国立遺伝学研究所の鐘巻将人先生が開発したオーキシンドェグロン法に使用するクローンのpMK243 (RDB13919)、pMK287 (RDB13930)、昨年度収集した大阪大学の真下知士先生ならびに国立遺伝学研究所の吉見一人先生等のゲノム編集効率を向上させたCas9-poly (A) 発現プラスミド (RDB13130) ならびに大阪大学の佐々木洋先生が開発したHippoシグナル活性のレポーター8x3'Gli-BS-delta51-LucII (RDB08061)等の提供依頼が多かった。今年度の提供は、1,150件、23カ国、延べ450機関に達した。

### (3) Distribution of Genetic Materials

We have cDNA clones and expression cDNA clones corresponding to 80% and 50% of all human genes, respectively. They are ready to be used. The majority are the full-length human cDNA clones developed by the MEXT Genome Network Project, and by Dr. Seishi Kato of the Research Institute of National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities. These clones have provided excellent opportunity for studies in various fields. The clones can be searched in the Human Gene A to Z List at <http://dna.brc.riken.jp/en/search.html> and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) database.

In this fiscal year, frequently requested resources are newly collected pMK243 (RDB13919) and pMK287 (RDB13930) for the Auxin degron method developed by Dr. Kanemaki of NIG as mentioned above, an expression vector of Cas9-poly(A) with improved efficiency of the genome editing (RDB13919) developed by Dr. Tomoji Mashimo of the Osaka University and Dr. Kazuhito Yoshimi of the NIG collected last year and Hippo signal reporter 8x3'Gli-BS-delta51-LucII (RDB08061) developed by Dr. Hiroshi Sasaki of the Osaka University. In this fiscal year, 1,150 items of

genetic materials were distributed to 450 institutions in 23 countries.

## 平成28年度の技術開発の成果 Development of Technology in 2016-2017

植物バイオマスを原材料として新材料を創造するバイオプロセス開発ならびにエネルギー生産が必要とされている。理研の環境資源科学研究センター (CSRS) の連携の下、当センターの微生物材料開発室 (JCM) と共同で、木質バイオマスを分解する糖化酵素について、これまでに12種の微生物に由来する84種類の酵素のプラスミドクローン207株を構築した。今年度は、リグノセルロースの分解を促進すると考えられているグルクロノイルエステラーゼ (CIP2) 様タンパク質やキシラナーゼ-キシナンデアセチラーゼを含む10種の遺伝子を収集し、発現ベクターの構築を進めた。また、アルカリ性域で生育するシロアリ腸内共生生物 (Paenibacillus sp. strain JCM 10914) の12種のセルラーゼとキシラナーゼ遺伝子を大腸菌で異種発現の検討をおこなった。遺伝子材料に加えて、それらに付随する特性情報並びに技術情報もホームページで公開し提供している ([http://dna.brc.riken.jp/ja/biomass\\_resource](http://dna.brc.riken.jp/ja/biomass_resource))。

組換えアデノウイルスは効率の高い遺伝子導入法であるが、高い感染力価を持つウイルスの調製が難しい。この技術的難点を克服するため、Cre-loxP発現制御型アデノウイルスベクターを開発した (Kurihara, C. et al., Biotechnol. Rep. 12, 26-32, 2016)。このベクターは、高い力価のウイルスが得られるのみならず、蛍光によりウイルスの増殖が観察でき、初心者でも容易に取り扱える工夫を施した。また、アデノウイルス技術の応用系としてアデノウイルスを用いたCRISPR/Cas9による細胞内ゲノム編集系や、遺伝子導入による細胞分化誘導系の開発を行っている。

実験動物開発室と連携し平成26年度に開始したCRISPR/Cas9システムを利用したゲノム編集ノックアウトマウスの作製では、これまでに45遺伝子の欠失変異体および2遺伝子の点変異体マウスを樹立した。これらのマウスは国際連携であるIMPC (International Mouse Phenotyping Consortium) の一環として表現型解析を行い、順次、公開されている (実験動物開発室のホームページからCRISPR/Cas9で検索可能)。遺伝子材料開発室は各種プラスミドクローンの構築、ガイドRNAの作成、マウス産仔のジェノタイピングを担当し、実験動物開発室は標的遺伝子の選定、受精卵へのガイドRNAの注入変異マウス作出を担当している。より多くのマウス系統を作出するため、電気穿孔法による受精卵への遺伝子導入を検討している。遺伝子材料開発室では、大量RNAの作成法や純度の高い精製法等、電気穿孔法に適した調整法を確立した。

Needs and interests in the development of bioprocess for novel materials and energy production from plant biomass have been growing. We have constructed total 207 plasmid clones of 84 enzymes originated from 12 microbes for utilization in the bioprocess such as saccharification of plant biomass by the collaboration with RIKEN BRC Microbe Division (Japan

Collection of Microorganisms: JCM) and the RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS). In this fiscal year, we collected newly 10 genes including glucuronoyl esterase CIP2 like protein and xylanase-chitin deacetylase that are considered as a cofactor for lignocellulose degradation. We are also analyzed the protein production using E. coli as a host and expression vectors of 12 cellulase and xylanase genes obtained from Paenibacillus sp. strain JCM 10914, intestinal symbiotic alkaliphilic bacteria in termites and assayed enzymatic activity of the recombinant enzymes. These genes are available from us and associated information and technical comments can be found at our web site (<http://dna.brc.riken.jp/en/biomass.html>).

The recombinant adenoviral system is a powerful tool for gene transduction. On the other hand, it is difficult to obtain infectious virus with high titer. To overcome this problem, we generated a Cre-loxP regulated fluorescent adenoviral expression vector (Kurihara, C. et al., Biotechnol. Rep. 12, 26-32, 2016). This vector allows to produce recombinant adenoviruses with high titer and also to monitor their proliferation, so that even beginners can handle without difficulty. In addition, we are developing new applications of adenovirus, including the CRISPR/Cas9 genome editing system and the induction of cell differentiation by introducing defined groups of genes.

We have been participating in the project of the CRISPR/Cas9 genome editing mouse construction together with the Experimental Animal Division for three years. 45 gene-knock-out and 2 point-mutation strains have been successfully generated so far. These mice will become available after phenotypic analysis by the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) pipeline. You may find these mice by searching with "CRISPR/Cas9" as a keyword at the website of the Experimental Animal Division. Our Division has been carrying out plasmid constructions, production and purification of RNAs and genotyping of candidate offspring, while the Experimental Animal Division takes parts of selection of targeting gene, injection of RNA into mouse eggs and care of mutant mice. In order to accelerate production of mutant mice, we have already established the method to prepare a large amount of RNA with high purity for electroporation. We are now examining an electroporation method using fertilized mouse eggs.

## 平成28年度のトピックス Topics in 2016-2017

本年度は、東京工業大学栄誉教授大隅良典先生の2016年ノーベル生理学・医学賞受賞に関連し、オートファジーに関わるリソースのウェブページを特設し、遺伝子クローンのみならずマウス系統ならびに培養細胞の情報宣伝を行った。今後とも、リソース関連情報の発信に努め、利用の拡大につなげていきたい。

The 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine is awarded to

### 職員とメンバー構成 Members

- 室長 [Head of Gene Engineering Division]  
小幡 裕一 Yuichi OBATA, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
村田 武英 Takehide MURATA, Ph.D.
- 協力研究員 [Contract Researcher]  
中出 浩司 Koji NAKADE, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
岸川 昭太郎 Shotaro KISHIKAWA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
久次米 夕佳里 Yukari KUJIME  
栗原 千登勢 Chitose KURIHARA  
益崎 智子 Satoko MASUZAKI  
酒寄 めぐみ Megumi SAKAYORI  
山崎 孝仁 Takahito YAMASAKI
- アシスタント [Assistant]  
上野 和子 Kazuko UENO
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
潘 建治 Jianzhi PAN, Ph.D.
- 派遣職員 [Agency Staff]  
金藤 由希子 Yukiko KANETO  
中村 宣篤 Nobuatsu NAKAMURA, Ph.D.  
中島 謙一 Kenichi NAKASHIMA, Ph.D.  
笹沼 俊一 Shunichi SASANUMA
- パートタイマー [Part-Timer]  
勝谷 敦子 Atsuko KATSUYA 平栗 麻奈美 Manami HIRAGURI  
高原 祐子 Yuko TAKAHARA 古谷 昭江 Terue FURUYA  
中島 緑 Midori NAKAJIMA 服部 ひとみ Hitomi HATTORI  
木村 明子 Akiko KIMURA





# 微生物材料開発室

Microbe Division: Japan Collection of Microorganisms



室長 大熊 盛也 (農博)  
Moriya OHKUMA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

当室は、学術・研究に重要な微生物資源の確保とその利活用の促進を目的として、細菌・アーキア・真菌などの多様な微生物を対象とし、特に社会のかかえる課題の解決のためにニーズの高い「環境と健康の研究に資する微生物」に焦点をあて、世界最高水準をめざしたバイオリソース整備事業を推進している。新規微生物リソースの開発や微生物の系統分類・同定技術、極限環境・難培養微生物の取扱・解析技術などの先導的な微生物リソース関連の技術開発研究も行っている。

The Microbe Division in RIKEN-BRC known as Japan Collection of Microorganisms (JCM) has been collecting, preserving, and distributing microbial cultures. Our mission is contribution to scientific communities in a variety of research fields with microbial resources useful for researches related to environmental and human health issues as well as for general microbial studies. As a research and development laboratory, we are working to continuously improve our function as a microbial resource center, to exploit new microbial resources, and to develop techniques investigating diversity and function of extremophiles and yet-uncultured microbes.

## バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation, and Distribution

1981年にJCM (Japan Collection of Microorganisms)として発足した当室は、2004年のバイオリソースセンターへの統合後、「環境」と「健康」のための研究に役立つ微生物材料の整備に焦点をあてている。放線菌、乳酸菌をはじめとする各種好気性・嫌気性細菌、極限環境細菌、アーキア(古細菌)、酵母、糸状菌など多様な微生物を対象として、微生物材料の収集・保存・品質管理・提供事業を推進している。ナショナルバイオリソースプロジェクト「一般微生物」の中核機関として、国内外の研究開発の動向を把握しつつ、世界最高水準の微生物リソースを整備して、学術・研究の発展に貢献することをめざしている。

Since established in 1981, JCM collects, preserves and distributes microbial strains representing a wide variety of species of aerobic and anaerobic bacteria including actinomycetes and lactic acid bacteria, extremophiles, archaea, yeasts, and filamentous fungi. After integrating into BRC in 2004, JCM has been focusing on microbial strains that are useful for researches for environmental and human health science. JCM has been engaged in the National BioResource Project of Japan as a core facility of “general microbes”, and aims to strategically establish biological resources of the highest level in the world.

### (1) 微生物材料の収集

2016年度も19カ国以上の国から、数多くの微生物株の寄託を受けた。これらには、バイオマスや環境汚染物質を分解する微生物、生態系の物質循環に働く微生物などの環境の研究に有用なもの、ヒトの常在微生物や発酵食品に付加価値をもたらす微生物など健康の研究に有用なものが含まれる。収集数の2/3が国外からの寄託であった。

当室ではこれまでに、微生物種の標準となる株である「基準株」とそれに由来する株の収集を積極的に推進し、特に細菌・アーキアの基準株の整備で世界最高水準の地位を築いている。基準株は、様々な性状や遺伝情報が解析されており、付加価値の高い優れたリソースでもある。微生物の特徴は多機能性にあるが、これは様々な機能をもった多種多様な微生物種が存在していることによる。多様な微生物種の標準リソースが当室に整備されており、生物多様性の保全にも重要な役割を果たしている。

### (1) Collection

JCM annually accessions a large number of microbial strains deposited by researchers in various countries. These depositions included strains very useful for researches related to environmental and human health issues, such as degraders of biomass or environmental pollutants, species involving carbon or nitrogen cycling in ecosystems, isolates from

commensal or symbiotic microbiota associated with human body, and value-adding strains for fermented foods. Approximately two-thirds of the deposited strains came from abroad.

A typical feature of the JCM collection is abundance of type strains and their derivatives, which are very important for researches in general microbiology as well as microbial systematics. Concerning the collection of type strains particularly of bacteria and archaea, JCM has received the world-wide reputation for one of the highest positions as microbial resource centers. Therefore, JCM greatly contributes to the conservation of biological diversity. Type strains are well characterized physiologically and genetically and valuable microbial resources for researches in various fields of science.

### (2) 微生物材料の保存・品質管理

収集した微生物株は、混入微生物の汚染検査、各種性状試験、rRNA遺伝子配列の解析等により徹底した受入検査を実施している。約12%の受入微生物株で、株の取り違えを含む不適合性が見出され、このうちの約半数を是正して登録・保存した。これにより、正確性や再現性など微生物リソースを利用する研究の質的向上と効率化に貢献を果たしている。このような微生物株の品質管理については、品質マネジメントの国際規格であるISO9001:2015の認証を継続取得し、その認証下で一定の品質基準を満たすための運営体制により事業を実施して、高い信頼性を得るために努めている。収集した微生物株は原則、凍結法、凍結乾燥法などの少なくとも2種類の保存法を用いて安全確実な保存を実施している。

### (2) Preservation and quality control

On receiving a deposited strain, JCM extensively checks its viability, purity, and authenticity. Near 12% of strains deposited to JCM unfortunately found to be unacceptable and

JCM asked the depositor for resubmission of the strains in order to pursue high quality of the JCM collections and to ensure the accuracy and reproducibility of the researches using JCM strains. JCM has been accredited by an international standard of quality management system, ISO9001:2015, and tries to improve the system continuously. JCM basically employs two preservation methods, freezing and freeze-drying, in order to maintain microbial strains safely and stably.

### (3) 微生物材料の提供

これまでに16,000を超える微生物株を即時提供可能な状態とし、毎年平均で約4,000の微生物株を提供している。このうちの1/4以上は国外への提供で、2016年度は33カ国以上へ提供している。約2割は営利機関への提供である。微生物系統分類学のみならず一般の微生物学研究にも重要な基準株は、提供数の7割を占める当室の特色となっている。依頼に応じて微生物株を培養して提供をしている他、微生物のゲノムDNAも理研BRC遺伝子材料開発室と共同で提供している。当室の微生物株を利用した論文は、毎年平均で560報が発表されている。年平均80件の公開特許にも当室の微生物株が利用された。

当室では、微生物株の基本的情報や系統分類、特性情報、ゲノム情報、微生物株を利用した論文を含む論文情報などをオンラインのカタログデータベースとして公開し、常時更新をしている。遺伝情報や関連論文情報等が豊富なNCBIデータベースにおける当室のリソースのウェブページへのリンクも充実させている。これらの情報は、リソースの利用を促進するばかりでなく、リソースを利用する研究の質的向上にもつながる。

### (3) Distribution

More than 16,000 JCM strains are now ready for distribution. Every year, an average of 4,000 strains are distributed, and more than one-fourth of them are distributed abroad. This year we distributed JCM



図1 左：液体窒素下での微生物株の保存 右：提供用の微生物株の凍結乾燥標品

Fig. 1 Left, Preservation of microbial cultures in liquid nitrogen tank. Right, Ampoules of freeze-dried microbial cultures used for distributions.



strains to over 33 countries. Near 70% of distributions from JCM corresponded to type strains. JCM also distributes microbial genome DNA in collaboration with the Gene Engineering Division of RIKEN-BRC. Using JCM strains, 560 original scientific papers have been annually published in these years. JCM strains are also used in 80 published patent applications annually. Through our on-line catalogue database, JCM exhibits not merely basic information, taxonomic classification, and characteristics of JCM strains but also related publications including those using JCM strains. The catalogue database is continuously updated. We set the links to web pages corresponding to JCM strains in the NCBI database, if available, where information of many related publications and genes is further linked. We also tried to enrich the information of genome sequence, useful characters such as assimilation abilities in yeast strains, and so on. The information related to microbial resources contributes to the improvement of research quality as well as the enhancement of the use of them.

## 平成28年度の成果 Development of Technology in 2016-2017

以下の微生物リソース関連の技術開発に取り組んでいる。

- (1) 環境と健康の研究に資する新規微生物リソースの開発
- (2) 微生物の分類・同定技術、リソース利用関連技術の開発
- (3) 難培養・極限環境微生物の解析・資源化技術の開発

地球環境や人の健康に関連する課題解決等の研究に有用な新規の微生物リソースとして、各種環境から微生物株を分離して系統分類・同定を行い、毎年20以上の新種を提唱している。また、より精度の高い分子系統解析や微生物群集構造の解析、シングルセルでのゲノム解析技術を適用した難培養の共生微生物の機能解明も実施している。

We aim the followings as our research and developments.

- (1) Exploitation of new microbial strains as beneficial biological resources
- (2) Development of efficient methods for microbial identification and techniques using microbial resources
- (3) Development of analytical and handling techniques for extremophiles and uncultured microbes

As new microbial resources for researches in environmental and health science, we isolated a number of microbial strains from various sources, identified, and proposed more than 20 novel species annually. We inferred highly resolved molecular phylogeny, investigated structures of microbial

communities, and analyzed single-cell genome sequences of yet-uncultured microbial symbionts.

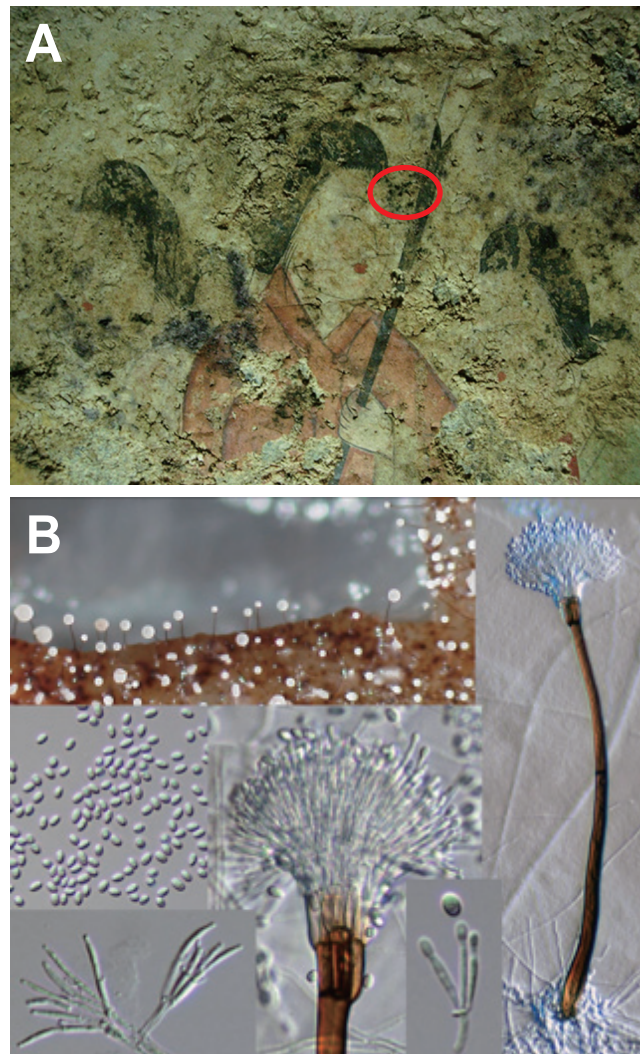


図2

(A) 高松塚古墳壁画(西壁女子群像)の上に発生した暗色の微生物の斑点。暗色の微生物コロニーが赤い円で囲んだ部分の中に見える。写真は文化庁提供。(B) キトラ古墳から分離された *Kendrickiella phycomyces* JCM 18027 のポテトデキストロース寒天培地上の分生子柄、分生子形成細胞、および、分生子。この糸状菌は、壁画が描かれた漆喰や石材表面の生物劣化に関与していると考えられている。

Fig. 2. (A) Microorganisms (dark spots in red circle) have been found colonizing on ancient murals in Takamatsuzuka Tomb. Photo, courtesy of the Agency for Cultural Affairs. (B) *Kendrickiella phycomyces* JCM 18027, isolated from the Kitora Tomb, and its conidiophores, conidiogenous cells, and conidia, on Potato Dextrose Agar. This fungus is supposed to be associated with biodeterioration of the plaster and plaster walls.

## 平成28年度のトピックス Topics in 2016-2017

当室では、研究室などで維持されてきた微生物リソースの存続が危惧される場合、学術・研究的に貴重な微生物株を移管して救済する取り組みを行ってきました。今年度、文化庁と国立文化財機構東京文化財研究所(東文研)らの研究グループによって、高松塚古墳およびキトラ古墳の壁画上やその周辺環境から採取した試料から分離された微生物(カビ、酵母、細菌)約730株を移管して利用可能としました。研究グループからは、古墳石室内という稀有な環境を分離源とする希少な微生物リソースで、新種として記載されたものも数多く寄託されています。これらの微生物リソースは、壁画の劣化メカニズムの解明や壁画等の保存科学の研究上に極めて貴重なものです。

JCM has rescued endangered valuable microbial resources, for instance, when a laboratory is closed. This year, JCM received the transfer of a collection of 730 microbial strains (filamentous fungi, yeasts, and bacteria), which were isolated from wall paintings and their surrounding environments in two ancient burial mounds, Takamatsuzuka and Kitora Tombs, by researchers from the Agency for Cultural Affairs and the National Research Institute for Cultural Properties, Tokyo. These microbial strains, now available from JCM upon request, are rare with respect to the isolation sources, and valuable for elucidation of the cause of biodeterioration of the wall paintings and for studies of conservation science.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長 [Head of Microbe Division]  
大熊 盛也 Moriya OHKUMA, Ph.D.
- 事業推進ユニットリーダー [Unit Leader of Resource Advancement Unit]  
高島 昌子 Masako TAKASHIMA, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
岡田 元 Gen OKADA, Ph.D. 工藤 卓二 Takuji KUDO, Ph.D.  
伊藤 隆 Takashi ITOH, Ph.D. 飯田 敏也 Toshiya IIDA, Ph.D.
- 研究員 [Research Scientist]  
坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO, Ph.D. 飯野 隆夫 Takao IINO, Ph.D.
- 専任技師 [Senior Technical Scientist]  
大和田 勉 Tsutomu OHWADA
- 協力研究員 [Contract Researcher]  
遠藤 力也 Rikiya ENDO, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
押田 祐美 Yumi OSHIDA 鈴 幸二 Koji SUZU
- アシスタント [Assistant]  
草桶 佳代 Kayo KUSAOKE  
岩城 志乃 Shino IWAKI
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]  
雪 真弘 Masahiro YUKI, Ph.D. (バイオマス研究基盤チーム/Biomass Research Platform Team)  
李 哲揆 Chol Gyu LEE, Ph.D. 西村 祐貴 Yuki NISHIMURA, Ph.D.
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
井上 潤一 Jun-ichi INOUE, Ph.D.
- 大学院生リサーチアソシエイト [Junior Research Associate]  
金城 幸宏 Yukihiro KINJO
- 研究生 [Research Fellow]  
Sineenath KUNTHIPHUN, Ph.D.
- 研修生 [Student Trainee]  
長森 麻衣 Mai NAGAMORI 三浦 樹 Tatsuki MIURA  
土屋 伸晃 Nobuaki TSUCHIYA 小笠原 綾香 Ayaka OGASAWARA  
Patcharaporn HOONDEE
- 派遣職員 [Agency Staff]  
北村 恵子 Keiko KITAMURA 森下 羊子 Youko MORISHITA  
清水 美紀子 Mikiko SHIMIZU 沼田 洋子 Hiroko NUMATA
- パートタイマー [Part-Timer]  
小船 友子 Tomoko KOBUNE 矢内 直美 Naomi YANAI  
宮本 明子 Akiko MIYAMOTO 中村 小百合 Sayuri NAKAMURA  
山本 由利子 Yuriko YAMAMOTO 櫻井 直美 Naomi SAKURAI  
後藤 由美子 Yumiko GOTOH 神戸 一美 Kazumi KOBE  
伊藤 未央 Mio ITO 水野 美咲 Misaki MIZUNO  
李文娟 Wenjuan LI 分嶺 和歌子 Wakako BUNRYO  
池山 菜緒 Nao IKEYAMA 堀山 麻衣子 Maiko HORIYAMA  
清水 美智留 Michiru SHIMIZU





# 情報解析技術室

Bioresource Information Division

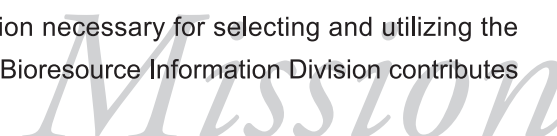


室長 深海 薫 (学術博)  
Kaoru FUKAMI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

情報解析技術室では、理研BRCが収集、維持、保存、提供しているバイオリソースを中心に、その所在情報ならびに特性情報を収集し、データベース化し、ウェブカタログなどのデジタルコンテンツとして公開することを、各リソース開発室と連携して行っている。研究目的に適ったバイオリソースを選び活用するために必要な情報を研究者コミュニティに発信することで、ライフサイエンスの発展に貢献している。

The Bioresource Information Division collects information on the whereabouts and characteristics of bioresources preserved in RIKEN BRC, constructs databases, and offers bioresource information to research communities in the form of “bio-digital-contents” such as web-based catalogs, in cooperation with the BioResource Divisions. By disseminating information necessary for selecting and utilizing the bioresources suitable for respective research purposes, the Bioresource Information Division contributes to the advancement of life science.



## 平成28年度の成果

### Development of Technology in 2016-2017

#### (1) バイオリソース情報の収集・管理・発信とデータベース開発・運用 (図1)

情報解析技術室ではBRCリソースの所在情報・特性情報を、随時更新や大量情報の伝達が可能なデジタルコンテンツとして、ウェブカタログの形に整備し、インターネット上に公開している。ウェブカタログとは、オンラインで研究目的に適ったリソースを検索し、各リソースの特性情報や入手する場合に必要な条件・手続きなどの情報を閲覧できるように、インターネット上に公開されたデータベースシステムである。

平成28年度は平成27年度に引き続き、各リソース開発室がそれぞれの室のウェブページのコンテンツ更新作業を行う体制を拡充するための支援を行った。IMSR、NBRP、KEGGなど他データベースからウェブカタログの詳細ページへのリンク設置について、掲載するリソース種ならびにリソース数を拡充した。それらのリンク経由でのBRCリソースへのアクセス数を解析し、結果を各リソース開発室にフィードバックした。また、ウェブカタログのデータ更新を行い、常に最新の情報を研究者コミュニティに提供した。

この他に情報解析技術室が取り扱っているバイオリソース情報として、提供情報と利用者情報がある。利用者のニーズや個々の利用者の把握のためにも提供情報や利用者情報は重要である。情報解析技術室では、リソース提供業務を行うためのデータベースシステムの管理・運用を行っている。

海外向け提供手数料への前払い制導入に伴い、平成28年度はこのシステムでの処理フローの見直し、改修を行った。また、利用者情報を用いて、各リソース開発室から利用者へのメールニュース配信の支援を行った。

#### (1) Collection/management/distribution of bioresource information and development/operation of databases (Fig.1)

The Bioresource Information Division opens the newest information on the whereabouts and characteristics of BRC bioresources to the public on the internet in the form of bio-digital-contents such as web-based catalogs, which can be updated whenever necessary and can transmit large amounts of information. The web-based catalog is a database system with user-friendly search engines to retrieve bioresource suitable for each research purpose and to look up its characteristics and the necessary condition and procedure for ordering.

In the 2016 fiscal year, following the previous fiscal year, the division supported for the BioResource Divisions to expand the system which works on the contents update of the web pages of each division. Concerning the hyperlink setting from other databases such as IMSR, NBRP and KEGG to the detailed pages of the web-based catalogs, the division increased the kinds of the bioresources equipped with the hyperlinks as well as the total number of the hyperlinks. The division also analyzed the number of accesses to BRC resources via those links and fed back the results to each

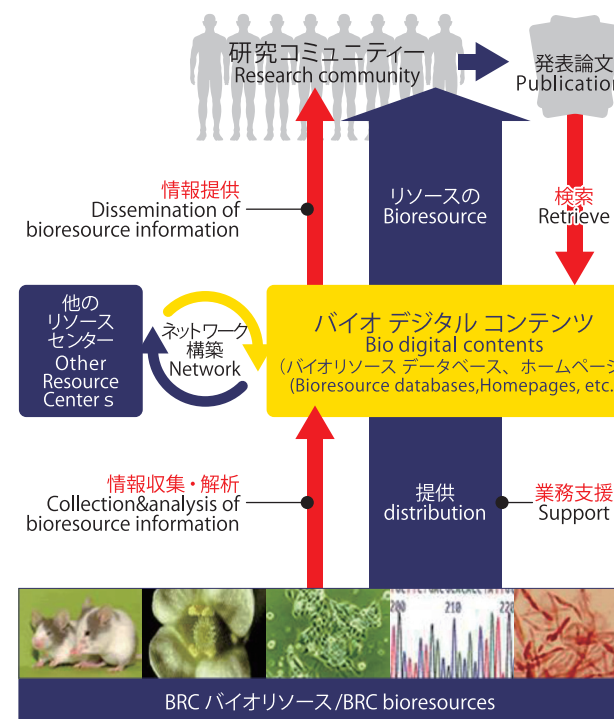


図1 事業のフローチャート

Fig. 1 Flow Chart

BioResource division. In parallel with these developments, the division continually updated the web-based catalog data and provided the latest information to BRC users. The division also handles distribution information and user information of BRC bioresources. The distribution information and user information are important also for the grasp of BRC users and their needs. The division maintains a database system for performing the bioresource distribution. With the introduction of a prepayment system for overseas distribution fee, the division reviewed and revised the processing flow in this system in the 2016 fiscal year. The division also assisted distribution of mail news from each BioResource division to users by using the user information.

#### (2) 実験用マウスの筋骨格計算モデルの開発

実験用マウスの運動機能を生体力学的に解析するため、仮想空間内にマウスの物理モデルをコンピュータ・グラフィックスなどで構築するための技術開発を行っている。平成28年度は実験用マウス生体力学モデル作成のための筋付着部位の推定法を開発した。また、マウスの地面反力を計測するためのツールの開発にも取り組んでいる。

#### (2) Development of a musculoskeletal model of laboratory mouse

To analyze motor functions of laboratory mice, the Bioresource Information Division develops a physics-based methodology. In the 2016 fiscal year, the division developed a method for estimation of muscle origin and insertion sites for the development of a

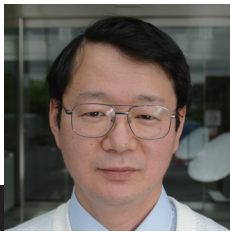
laboratory mouse musculoskeletal model. The division is also working on development of tools to measure ground force reactions of mice.

## 職員とメンバー構成 Members

- 室長 [Head of Bioresource Information Division]  
深海 薫 Kaoru FUKAMI, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
岩瀬 秀 Shigeru IWASE, Ph.D. 太田 聡史 Satoshi OOTA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
湯原 直美 Naomi YUHARA 本庄 恵 Megumi HONJO  
栗原 恵子 Keiko KURIHARA
- アシスタント [Assistant]  
横田 早苗 Sanae YOKOTA
- 派遣職員 [Agency Staff]  
大久保 利一 Toshikazu OHKUBO 塚崎 勝央 Katsuo TUKAZAKI  
安倍 令容 Rena ABE 大久保 慎一 Shin-ichi OHKUBO  
村上 弘美 Hiromi MURAKAMI 坂入 美樹 Miki SAKAIRI  
並木 由理 Yuri NAMIKI 湯原 夏紀 Natsuki YUHARA  
大野 幹紀 Miki OHNO
- パートタイマー [Part-Timer]  
一石 美栄子 Mieko ICHISHI 宮本 きみ Kimi MIYAMOTO







ユニットリーダー 茂木 久雄  
Hisao MOTEGI

# バイオリソース 品質管理支援ユニット

Support Unit for Quality Management

## ミッションと事業概要

ISOは、国際標準化機構（International Organization for Standardization）が策定する国際統一規格で、ISO 9001は品質に関するマネジメントシステムの規格である。ISO 9001の認証は、理研BRCが高品質のバイオリソースやサービスを一貫して提供できる能力があることを実証するとともに、業務プロセスの合理化、利害関係者の満足、継続的な成長のための確固たる基盤を提供するものである。当支援ユニットは、ISO 9001マネジメントシステム、総合的品質管理や信頼性設計に関する取り組みをリードし、ISO進活動を通して人材を育成している。

ISO stands for an internationally uniform standard promulgated by the International Organization for Standardization, and ISO 9001 is ISO's flagship management system standard for quality. Getting the ISO 9001 certification does help RIKEN BRC (BRC) demonstrate to the interested parties that we, BRC, can securely distribute biological resources and services with consistently the highest quality on time. It acts as an active system to streamline our processes and make us more efficient at what we do. Furthermore, it endorses BRC to raise stakeholder satisfaction, and provides a coherent framework for growth and sustained success.

We, “the Support Unit for Quality Management (QMU)” will endeavor to take all possible measures for Quality Management System (QMS), Total Quality Management and Reliability Engineering, and also encourage human resources development through facilitating some ISO promotion programs.

## 平成28年度の成果 Activities in 2016-2017

### (1)ISO 9001 複合審査（再認証・2015 アップグレード）

ISO 9001:2008は、情報通信技術の飛躍的な進歩やビッグデータの時代を背景に、平成27年9月に大改正され、リスクに基づく考え方によるPDCAサイクル及びマネジメントシステム共通構造を軸とする新ISO 9001:2015規格として発行された。理研BRCはISO 9001:2015規格のドラフト段階からQMSの移行に計画的に取組み、審査登録機関であるビューローベリタスジャパン株式会社によるISO 9001 複合審査（再認証・2015 アップグレード）を、平成28年5月31日及び6月1日に受審し（図1a,b）、不適合なしの好成績で合格した。その結果、是正処置及びそのフォローアップを受けることなく、ISO 9001 認証を更新し、ISO 9001:2015 適合の新認証書（有効期限：平成31年7月19日）を最短期間で取得した（図2）。同審査報告書の概要は次のとおりである。

【審査日程】平成28年5月31日及び6月1日  
【適用規格】ISO 9001:2015（JIS Q 9001:2015）  
【認証範囲】バイオリソース（生物遺伝資源）の収集・保存・提供  
【産業分類】38. 医療及び社会事業  
【審査員】（チームリーダー）BVJC 水島 智昭 主任審査員  
（チームメンバー）BVJC 河田 早苗 主任審査員  
【審査対象部門】BRCセンター長、管理責任者及び支援ユニット  
細胞材料開発室、微生物材料開発室  
【審査対象品質マニュアル】BRC品質マニュアル第12版  
【審査の総評（抜粋）】

#### a. 審査の結論

今回の審査範囲において貴組織のマネジメントシステムに不適合事項はなく、規格要求事項等の審査基準に適合している事が検証された。また、システム/プロセスの運用状況、有効性/妥当性についても認証を阻害する重大事案はなく、本報告書をもって再認証及びアップグレードの推薦をする。

#### b. 内部監査の有効性、信頼性

新規格に準拠した内部監査は2016年3月に実施。内部監査のチェックリストは各監査チームがオリジナル版で作成し、内容も詳細であった。不適合や改善の機会の指摘も多く、効果的な実施である。監査チームリーダーは審査員補資格の保有者がアサインされており、信頼性を担保している。

#### c. マネジメントレビューの有効性

内部監査の結果を受け2016年4月にマネジメントレビューが実施されていた。マネジメントレビューのインプットは適度に要約されておりレビューに適した内容であった。アウトプットは法令遵守と即時提供可能数増の2項目が各DGへ指示されていた。各DGの品質目標にはレビューのアウトプットが踏襲されており、レビューは有効性をもって運用されている。

#### d. 方針、目的・目標達成システムの有効性、活動状況

品質方針並びにマネジメントレビューのアウトプットを踏襲した目標がDG毎に策定されていた。目標の題目毎に主担当が定められ個人目標となっている。目標書には活動計画が策定されており、新規の要求事項である「必

要な資源」、「責任者」、「達成期限」、「結果の評価方法」が明確であった。

#### e. 法令・規制要求事項順守を含むコンプライアンスの状況

順守すべき法令・規制要求事項は識別されており、順守の仕組みがマネジメントシステムに包含され運用されていた。

#### f. 2015年版適合の所見

- 2015年版との差異について分析、検討は国際規格案（DIS）発行頃から実施され、計画に基づいて関連文書やプロセスもそれに適合するように変更・改訂されていた。
- 内部監査員は監査員資格を有しており、その資格を2015対応にアップグレードしていた。全体へは研修やOJTなどを通じて新規格、新品質マニュアルの内容を周知。内部監査などを通じて徹底していた。
- 組織の状況を十分考慮したマネジメントシステムが計画され、運用も有効であった。
- 密接に関連する利害関係者は特定され、適切に管理されていた。
- マネジメントシステムの適用範囲は適切に決定されており、問題はなかった。
- プロセスアプローチが理解され、システムの中で十分に生かされていた。
- マネジメントシステムに形骸的な部分は見られず、事業との統合がなされていた。
- トップマネジメントによるQMSの有効性に関する説明責任は十分に果たされていた。
- リスク、機会に対して一覧の様式等を用いて抽出活動がされており、それに基づいて評価等も実施されていた。
- 組織が獲得した知識は適切に評価され、有効に機能していた。
- 製品・サービスのパフォーマンス評価は十分されており、改善活動に寄与していた。
- 2015年版との差分部分について不適合は発見されなかった。2015年版への移行が適切にシステムに適用・実施されている。

### (1)ISO 9001 Hybrid Examination Audit (renewal and 2015 edition upgrade)

ISO 9001:2008 was completely amended in September 2015 in the context of the drastic advancement of ICT and the age of big data. It was reborn as a new standard, the 2015-year edition of ISO 9001, which makes PDCA cycle with risk-based thinking and management system common structure absolutely essential. BRC had tackled the upgrading of QMS with a careful plan since the draft stage of the 2015 edition, and took ISO 9001 Hybrid Audit (renewal and 2015 edition upgrade) by Bureau Veritas Japan Co., Ltd. (BVJC) on May 31



図1a,b ISO 9001複合審査の場面 / Fig.1a,b ISO 9001 Hybrid

& June 1, 2016 (Fig.1a,b). BRC successfully passed this audit without any nonconformity. As a result, the renewal of ISO 9001 certification and the upgrading to 2015 edition were achieved without any Corrective Action and follow-up visit. In extreme short time BRC has just acquired the new certificates which are valid until July 19, 2019 (Fig.2). The following is the summary of this audit report.

【Audit dates】May 31 & June 1, 2016.

【Standard conducted against】ISO 9001:2015 (JIS Q 9001:2015).

【Scope of supply】Collection, Preservation and Distribution of Biological resources.

【Industrial classification code】38. Health and social work.

【Auditor】BVJC chief auditor Mr. Chiaki MIZUSHIMA (Team Leader).

Ms. Sanae KAWADA (Team Member).

【Object departments】BRC Director, Management Representative and QMU,

Cell Engineering Division, Microbe Division.

【Object Quality Manual】BRC Quality Manual 12<sup>th</sup> edition.

【Integrated evaluation of the audit findings (extract)】

#### a. Conclusion of the audit

Any non-conformity was not found in BRC QMS this time in the scope of this examination audit, and it was verified that it was conformable to the criteria for the examination audit such as standard requirement items. Moreover, there was no serious problem to obstruct ISO 9001 certification as for the practical use conditions of the system/process, and the effectiveness/validity as well. As a result, the renewal and upgrading of certification were recommended.

#### b. Effectiveness and reliability of internal audit

The internal audit based on the new standard ISO 9001:2015 was carried out in March, 2016.

Each inspection team made the check list of the internal audit by the original version, and its contents were detailed, too. There were many non-conformities and opportunities for improvement, too, and this indicated effective execution. The internal audit was led by the inspection staffs qualified as ISO provisional auditor. This assured the reliability of the audit.

#### c. Effectiveness of the management review

The management review was being enforced in April, 2016 after the result of the internal audit. The inputs of the management review were summarized in moderation, and they were the contents which were suitable for the review. The outputs of the review included, but were not limited to, two instructions from BRC Director to each Development Group (DG), regarding i) the increase in the delivery number to be possible and ii) the regulatory compliance. These outputs were followed by the quality objective of each DG, and the management review was conducted with effectiveness.

#### d. Effectiveness and progress of the system to meet the policy and objectives

The objective that considered the quality policy and the output of the management review was settled on in each DG. A main charge person is decided for every subject of the objective, and it worked as an individual objective. Activity plans were settled on, and "what source will be required", "who will be responsible", "when it will be completed" and "how the results will be evaluated" which are the new requirements under ISO 9001:2015 were definite in the objective document.

#### e. Compliance including statutory and regulatory requirements

The statutory and regulatory requirements which should be observed were distinguished, and the structure of the observance was installed in the management system and implemented.

#### f. Audit findings on conformity to the 2015 edition

- A Fit-Gap analysis between the 2015 edition and the previous one, and its study were carried out from about the draft issue of the 2015 edition, and the related documents and processes were changed and modified to conform to the 2015 edition based on the plan.
- All audit staffs had the qualification as ISO internal auditor, and upgraded their qualification for addressing the 2015 edition. The contents of the new standard and the new quality manual were known well through education and training and so on to the whole. The new quality manual was fully understood through the internal audit and so on.
- The management system that were fully taking into consideration the conditions of the organization was planned, and its practical operation was effective, too. The interested party who related closely was specified and managed suitably.
- The scope range of the management system was determined suitably, and there was no problem.
- Process approach was understood, and it was fully making use of it in the management system.
- A part concerning formalization in the management system was not found, and integration with the business process was made.
- Top management, i.e. BRC Director, was sufficiently taking accountability for the effectiveness with respect to BRC QMS.
- Extraction activities to address risks and opportunities in the organization were being done by using the style of the list. Based on it, the evaluation was being enforced as well.
- The knowledge that BRC had got was evaluated suitably, and it worked effectively.
- The performance evaluation of the products and services was fully being done, and it contributed to the improvement activities.
- In conclusion, any nonconformity was not found about the part for the difference with the 2015 edition. The upgrading to the 2015 edition is being carried out and implemented in BRC QMS.

### (2)内部監査、及びマネジメントレビュー

第16回内部監査及び第17回内部監査を、ISO 9001:2015の新要求事項（リスク及び機会、組織の知識、ヒューマンエラーの防止などの取組み）を考慮し、平成28年3月及び平成29年2月に実施した。BRCセンター長が、第17回マネジメントレビューを平成28年4月15日、第18回マネジメントレビューを平成28年11月10日に開催し、QMSの改善の機会及び変更の必要性の評価を実施した。

### (2) Internal Quality Audit, and Management Review Conference

Considering the new requirements under ISO 9001:2015 (for example, actions to address risks and opportunities, to leverage organizational knowledge, and to prevent human error), we carried out the 16th Internal Quality Audit in March 2016, and the 17th one in February, 2017. And BRC Director reviewed BRC QMS on April 15, 2016 (the 17th conference) and November 10, 2016 (the 18th conference) in order to assess the opportunities for improvement and the need for changes of BRC QMS.

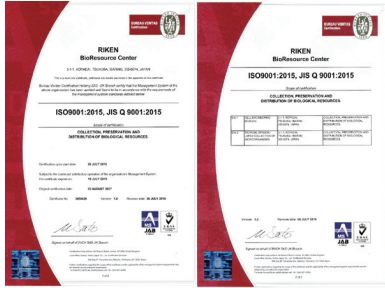


図2 ISO 9001:2015適合の認証  
Fig.2 ISO 9001:2015 certificate

### (3)マネジメントシステム概念の水平展開

『ISO 9001 改訂規格 解釈研修（平成28年5月17日、19日及び23日）』、及びISO基礎知識研修を実施した。また、ISOの技術委員会TC276（バイオテクノロジー）に、国内審議委員として平成28年7月から参加し、将来のBRC事業に影響する国際規格の開発動向を所内関係者に情報提供した。

### (3) Horizontal deployment of Management Systems framework

We conducted "ISO 9001 Amended Standard Interpretation Education (May 17, 19 and 23, 2016)", and ISO 9001 Basic Knowledge Education. Moreover, we have taken part in the technical committee "TC 276 Biotechnology" of ISO as a national mirror member since July 2016, and have shared its latest movements of the development trend of the international standards that will influence BRC business in the future to the persons concerned.

### (4)総合的品質管理の推進、及び人材開発

IATA認定航空危険物の判定資格者3名、ICTスキルを有した内部監査員資格者3名を育成した。さらに、支援ユニット兼務者の増員やISO審査員資格者の継続的職能開発研修への積極的な参画など、ISO 9001:2015の確実な定着に向けた人材開発を行った。

### (4) Acceleration of Total Quality Management, and staff development

We cultivated 3 staffs as IATA (International Air Transport Association) accredited Dangerous Goods Regulations expert, and 3 staffs with ICT competence as an internal quality auditor. Moreover, in order to have the 2015 edition of ISO 9001 securely take root in BRC, we have engaged the human resources development such as increase in QMU staff and active participation in "ISO Continuous Performance Development Education" for the staffs qualified as a provisional auditor.

## 職員とメンバー構成 Members

### ●ユニットリーダー [Unit Leader]

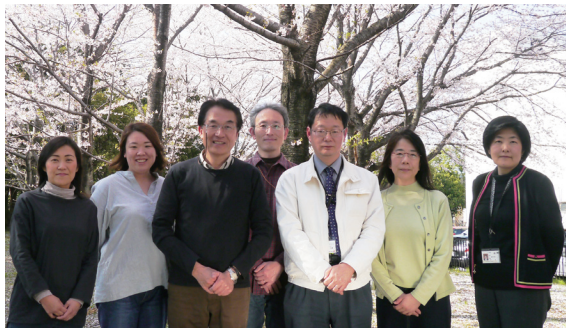
茂木 久雄 Hisao MOTEGI

### ●管理責任者 [Management representative]

阿部 訓也 Kuniya ABE, Ph.D.

### ●メンバー [Member]

飯村 恵美 Emi IIMURA, M.P.H. 高島 昌子 Masako TAKASHIMA, Ph.D.  
飯田 敏也 Toshiya IIDA, Ph.D. 栗田 香苗 Kanae KURITA  
磯村 尚子 Naoko ISOMURA 押田 祐美 Yumi OSHIDA  
湯原 直美 Naomi YUHARA 本庄 恵 Megumi HONJO  
栗原 恵子 Keiko KURIHARA





# 遺伝工学基盤技術室

Bioresource Engineering Division



室長 小倉 淳郎 (農博)  
Atsuo OGURA, D.V.M., Ph.D.

## ミッションと事業概要

当研究室では、理研BRCが各リソース、特に実験動物および幹細胞をより高度なクオリティにて維持供給するために必要な遺伝関連技術開発を行う。また、これらの技術が広く研究コミュニティに活用されるべく、研修事業を行う。

To develop genetics-related techniques, especially those essential for maintenance and supply of laboratory mice and stem cell lines at a high quality in RIKEN BioResource Center.

Activities:

- I. Development of mouse somatic nuclear transfer techniques
- II. Development of microinsemination techniques
- III. Development of reliable cryopreservation techniques for mouse embryos or gametes
- IV. Development of new stem cell lines and mouse strains

Mission

## 平成28年度の成果 Development of Technology in 2016-2017

### (1) 体細胞核移植クローン技術の開発

体細胞クローン胚で起こる胎盤形成異常の原因を探る目的で、これまで行った網羅的遺伝子発現解析で同定した責任候補因子の機能解析を進めた。まず候補因子のうちインプリント遺伝子 *Slc38a4*、および *Sfmbt2* 遺伝子中に存在するマイクロRNA クラスター領域、それぞれのノックアウトマウスをCRISPR/Cas9法によって作出した。その結果、予想通りこれらの因子は胎盤形成に重要な機能を持つことが明らかになった(図)。今後はノックアウトマウスの胎盤形成異常の詳細を解析するとともに、このノックアウトマウスの体細胞をドナーとして体細胞クローン胚を作成することで、体細胞クローン胚の胎盤形成異常と上記因子の関連を明らかにする予定である。



図 野生型(左)および *Sfmbt2* miRNA クラスターノックアウトの妊娠末期胎盤。miRNAのノックアウトは、胎盤のspongiotrophoblast層(矢印)の発生不全が顕著となる。

Figure. Term placentas of fetuses with the wild type (left) or *Sfmbt2* miRNAs knockout genotype (right). By the miRNA deletion, development of the placenta, especially the spongiotrophoblast layer (arrow), was clearly impaired. Scale bar = 1 mm.

### (1) Development of mouse somatic cell nuclear transfer (SCNT) techniques

To understand the molecular mechanisms underlying the large placental phenotype of SCNT embryos, we investigated the functions of candidate genes identified by our global gene expression analyses of SCNT placentas. We focused on two imprinted gene/cluster, *Slc38a4* and a micro RNA cluster located within the *Sfmbt2* gene, and generated knockout mouse lines for each candidate by using the CRISPR/Cas9 system. As a result, both knockout lines showed placental abnormalities (Figure), suggesting that these two genes play important roles during placental development. We will further characterize the details of these two knockout mouse lines, and will perform SCNT using their somatic cells as donors to reveal the relationships between the candidates and the large placental phenotype following SCNT.

### (2) 顕微授精技術の開発

マーモセットにおける世代間隔の短縮を目標として、マーモセット伸長精子細胞および精巣精子をマーモセット未受精卵に顕微注入を行った。それぞれ8細胞期および胚盤胞までの胚発生が確認された。また、貴重な遺伝資源を繰り返し利用するため、マーモセット精細胞の凍結保存条件を検討した。マウス等の精細胞凍結液である7.5% Glycerolおよび7.5% ウシ胎仔血清を含むPBS (Ogura et al., 1996)に0.25M Sucroseを加えた液と市販のCELLBANKERを1:1で混合した液を用いることで、融解後の生存率が70-80%と良好であった。凍結融解後の精子細胞をマウス卵子へ注入したところ、新鮮精子細胞と同様の卵子活性化の傾向を示した。以上の結果より、顕微授精技術を用いることにより、マー

モセット精子細胞を配偶子として利用できることが明らかになった。

### (2) Development of microinsemination techniques

The present study was undertaken to see the possibility of shortening the generation turnover in marmosets by sperm (or spermatid) injection. When marmoset elongated spermatids and testicular spermatozoa were injected into marmoset oocytes, fertilized oocytes developed to 8-cell and blastocyst stage, respectively. Next, we attempted to determine whether marmoset male germ cells could be cryopreserved for effective use of valuable genetic resources. The best result was obtained when the cells were cryopreserved in 1:1 mixture of the basic medium for mouse testicular cell freezing (7.5% glycerol + 7.5% serum in PBS; Ogura et al., 1996) supplemented with 0.25M sucrose and CELLBANKER. About 70-80% of male germ cells survived freezing and thawing. The frozen-thawed male germ cells showed the oocyte-activating capacities similar to those of fresh cells.

### (3) 効率的な胚・配偶子の凍結保存法の開発

マウスでは精子が精巣上体尾部へ35～37日齢で到達し、40日齢以降で体外受精に利用可能なことから、実際に体外受精による遺伝子改変マウスのコンジェニック化を行った。1世代を62-70日間とし、マイクロサテライトマーカーでの選択も併用することで、N0からN4世代獲得(98%の組換え)までを215日と通常の約1/4に短縮できた。また、プロゲステロンの2日間連続投与による性周期同期化の後に、雄と3日間同居することで、69%および74%の確率で偽妊娠および妊娠マウスを作出できた。この方法によって予備マウスの飼育匹数を約1/6へと大幅に削減することが可能となった。

### (3) Development of reliable cryopreservation techniques for mouse embryos or gametes

We performed high-speed congenic experiment by IVF with sperm from immature male at 42-50 days old, and N4 mice were successfully obtained in 215 days, about quarter of the standard term, from N0 by selection of microsatellite markers. When females were treated the estrous cycle synchronization by two injections of progesterone and paired with vasectomized or intact males for three days, 69% and 74% of females were mated, and could be used for recipients of embryo transfer and for breeding, respectively.

### (4) 新規幹細胞およびマウス系統の開発

体細胞クローン由来trophoblast stem cellのゲノム刷込み状態を解析した。その結果、胎盤特異的刷込み遺伝子 *Slc38a4*、*Gab1*、*Sfmbt2* の両アレル発現が観察され、刷込み記憶が消去されていることが示された。また、父方アレルメチル化であるIG-DMRの母方アレルの高メチル化が観察された。これらは、体細胞クローンの胎盤が形成初期よりエピジェネティクス異常を有していることを示唆する。

## 職員とメンバー構成 Members

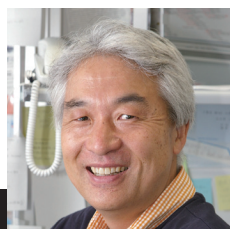
- 室長[Head of Bioresource Engineering Division]  
小倉 淳郎 Atsuo OGURA, D.V.M., Ph.D.
- 専任研究員[Senior Research Scientist]  
井上 貴美子 Kimiko INOUE, Ph.D.
- 専任技師[Senior Technical Scientist]  
持田 慶司 Keiji MOCHIDA 越後 貴成美 Narumi OGONUKI
- 研究員[Research Scientist]  
的場 章悟 Shogo MATOBA, D.V.M., Ph.D.
- 開発研究員[Research and Development Researcher]  
Helena FULKOVA, Ph.D.
- 特別研究員[Postdoctoral Researcher]  
畑中 勇輝 Yuki HATANAKA, Ph.D.
- テクニカルスタッフII [Technical Staff II]  
廣瀬 美智子 Michiko HIROSE 長谷川 歩未 Ayumi HASEGAWA  
富島 俊子 Toshiko TOMISHIMA
- アシスタント[Assistant]  
塚原 文乃 Ayano TSUKAHARA
- 客員研究員[Visiting Scientist]  
神沼 修 Osamu KAMINUMA, D.V.M., Ph.D. 本多 新 Arata HONDA, Ph.D.  
水谷 英二 Eiji MIZUTANI, Ph.D. 佐伯 真弓 Mayumi SAEKI, Ph.D.
- 国際プログラムアソシエイト[International Program Associate]  
刘 金莎 Jinsha LIU
- 研修生[Student Trainee]  
井上 弘貴 Hiroki INOUE
- 訪問研究員[Visiting Researcher]  
Domenico IUSO, Ph.D.
- パートタイマー [Part-Timer]  
百々 由希子 Yukiko DODO 京極 竜之助 Ryunosuke KYOGOKU





# 疾患ゲノム動態解析技術開発チーム

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics



チームリーダー 阿部 訓也 (理博)  
Kuniya ABE, Ph.D.

## ミッションと事業概要

当技術開発チームでは、バイオリソースセンターに収集された生物遺伝資源の genotype, phenotype, epigenotype を解析するための新しい技術・リソースの開発を行い、これを基礎として、ゲノム修飾による生物の発生・成長の制御機構や、生体システムが破綻した状態である疾患発症との関連を解析するための技術、モデル系の開発を行う。その応用として、環境要因・ストレスがゲノム修飾に与える影響やエピジェネティック変異の実態、生物学的意義、疾患発症との関連を追究する。

Aim of our team is to develop technologies and experimental tools/ resources for characterization of 'genotype, phenotype and epigenotype' of biological resources. Through these efforts, we will extend utilities of bioresources collected at RIKEN BRC. Based on these technologies and resource development, we will establish analytical platform for analyses of dynamic nature of mammalian genome in response to changes in various environmental factors. Using this platform, we will explore how environmental factors influence on development and growth of organisms, or on the onset of disease condition.

## 平成28年度の成果 Development of Technology in 2016-2017

### ヒト子宮内膜癌における新規エピメューテーション候補の同定

エピメューテーションは、細胞世代、あるいは個体の世代間を伝達される異常なゲノム修飾であり、ヒト疾患を始めとし、様々な現象に関与している可能性がある。例えば、癌抑制遺伝子の発現がエピメューテーションによって抑制されることにより、癌が発症する可能性がある (Fig.1)。しかし、エピメューテーションの実態やその発生機構は殆ど未知である。我々は子宮体癌の発症に関与する異常 DNA メチル化領域を探索するために、子宮体癌患者の正常組織 (抹消血) と癌部のゲノムワイド DNA メチル化解析を行った。その結果、通常は DNA メチル化が認められないゲノム領域に、癌患者の正常組織で異常なメチル化がみとめられた (25 人中 2 例)。この領域はマイクロ RNA をコードする mir663a 遺伝子の発現制御領域に相当し、健康人の調べられた全ての組織でメチル化されていないことが知られていた。癌部では、この領域は高度にメチル化を受けていた (Yanokura ら, 2017)。mir663a と子宮体癌の関係はこれまで知られていないが、他の癌に関与することが示唆されており、今後、mir663a の異常メチル化と子宮体癌発症、エピメューテーションとの関連が明らかになることが期待される。

### 幹細胞の挙動を自動追跡する画像処理技術の開発

細胞の培養系における細胞特性、細胞の表現型を定量的に記述することは、細胞リソースの標準化、品質管理に重要だが、細胞表現型 (細胞集団中の分化状態の異なる細胞の検出、その割合の変動、細胞形態や運動性等々) を非侵襲的かつ客観的に把握する技術は未だに確立されていない。そこで、幹細胞集団の画像や動画から、培養下の細胞コロニー、コロニー中の個々の細胞、細胞集団中のマーカー遺伝子発現細胞それぞれを検出、同定し、その挙動や細胞分裂パターンを追跡・記述する画像処理技術の開発を行った (Fig.2) (Chang ら, 2016a; 2016b)。この技術は、今後、細胞の品質管理や細胞分化過程の客観的評価技術の開発等に資する基盤となることが期待される。

### ナীব型-プライム型幹細胞転換過程におけるエピゲノム形成とその機能解析

我々は Wnt 阻害剤を利用し、プライム型幹細胞であるマウス EpiSC 細胞の作製効率を飛躍的に高める技術を開発したが (Sugimoto ら, 2015)、この培養技術を応用することにより、ナীব型幹細胞である ES 細胞から EpiSC 細胞への変換を効率良く行うことに成功した。現在、単一細胞レベルの遺伝子発現解析技術、微量エピゲノム解析技術、および 1 分子イメージング技術等の先端技術による解析により、この細胞変換過程に起きる大規模な遺伝子発現とエピゲノム変動の詳細を明らかにしつつある。また、その生物学的意義の解明を目指し、各種転写因子やエピジェネティック制御因子のノックアウト細胞を用いた機能解析も進行している。

### Identification of novel epimutation candidate in human endometrial cancer

Epimutation is a form of aberrant epigenetic modification on the genome, inherited from generation to next generation of cells or organisms. Epimutation is thought to be involved in a number of biological phenomena including human diseases. For example, suppression of tumor suppressor expression by epimutation may result in loss of heterozygosity, leading to tumorigenesis. However, nature of epimutation or the mechanism of epimutation generation remain elusive. To identify aberrant DNA methylation possibly involved in formation of human endometrial cancer, we have investigated genome-wide DNA methylation patterns in normal tissues (peripheral blood cells) and cancer tissues of endometrial cancer patients. The analysis disclosed an aberrantly methylated region in the cancer patients. This region corresponds to regulatory region of mir663a gene encoding micro RNA. According to public database, this region is not methylated in any tissues tested of healthy individuals, but methylated in non-cancerous tissues (peripheral blood cells) and cancer tissues of the cancer patients

(Yanokura et al., 2017). Although involvement of mir663a in endometrial cancer is not known, it is suggested that mir663a is involved in other type of tumors. This finding should provide clues to significance and relationship of the aberrant DNA methylation in mir663a with etiology of human endometrial cancer.

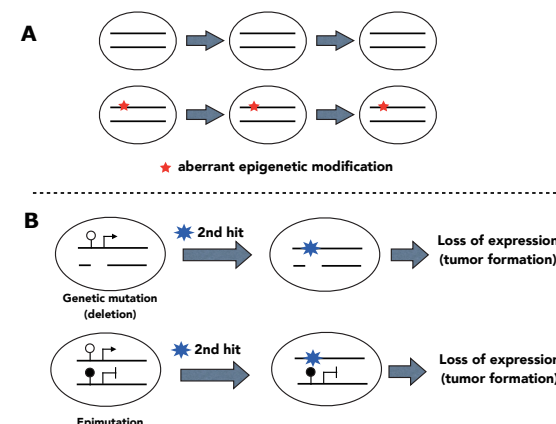


Fig. 1 What is epimutation?  
A. Epimutation is aberrant epigenetic modification(s) inherited from cell generation to the next.  
B. Epimutation may cause disease phenotype. Epimutation could act similarly to the genetic mutation (upper panel). For example, epimutation in tumor suppressor gene leads to loss of gene expression. If 2nd hit disrupts another allele of the same gene, expression of both alleles will be lost (lower panel), resulting in tumorigenesis.

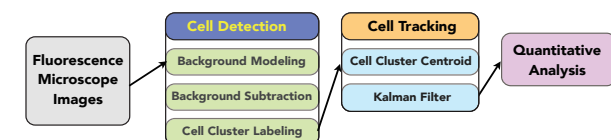
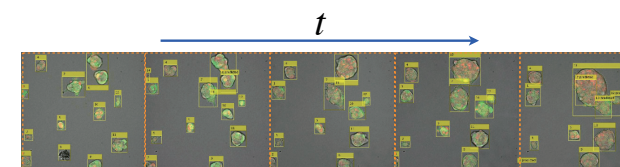


Fig. 2 Image analysis techniques for capturing and tracing behavior of mammalian pluripotent stem cells in culture. Automatic tracking of ES cell colonies (upper panel). Flow of the image analysis steps for cell tracking (lower panel).

### Development of image analysis techniques for capturing and tracing behavior of mammalian pluripotent stem cells in culture

Quantitative descriptions of characteristics or phenotypes of cells under culture should be essential for standardization and/or quality control of cellular resources. However, such techniques for non-invasive phenotyping of cells, e.g. morphology or motility of cells or colonies, detection of cells with distinct differentiation state, or temporal dynamics of cell differentiation, etc, have not been available. Toward this end, we have developed image analysis techniques of images or movies of cells under culture for detection and identification of cell colonies, cells within colonies, reporter-expressing cells in populations. These techniques could trace cellular behavior or patterns of cell proliferation in culture (Chang et al, 2016a; 2016b). These techniques should serve as basis for advanced methods for quality control of cells or for establishment of

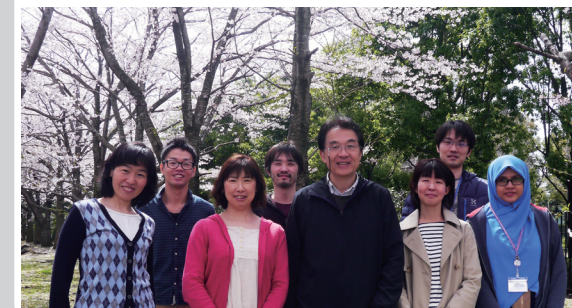
unbiased and quantitative analytical platform of cell differentiation processes.

### Analysis of developmental transition from naïve to primed pluripotent states using cutting edge technologies and functional analysis of epigenomic changes during the transition

We recently developed a robust method for derivation of mouse primed pluripotent stem cells, i.e. EpiSCs, using Wnt inhibitor (Sugimoto et al., 2015). We modified the method and succeeded to establish a highly efficient technique for conversion of naïve-type stem cells, i.e. mouse ES cells, to EpiSCs. Currently, this conversion process is being scrutinized by various cutting edge technologies such as single cell RNA-Seq, single cell CAGE (cap analysis gene expression), small scale DNA methylation analysis, other epigenome analyses or single molecule imaging, revealing details of large-scale changes in gene expression and epigenomic status occurring during the transition. Also, to understand significance of these changes, functional analyses using various knockout stem cell resources are currently underway.

## 職員とメンバー構成 Members

- チームリーダー [Team Leader]  
阿部 訓也 Kuniya ABE, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
浦 大樹 Hiroki URA, Ph.D.
- 基礎科学特別研究員 [Special Postdoctoral Researcher]  
鈴木 伸之介 Shinnosuke Suzuki, Ph.D.
- 基礎科学特別研究員 [Special Postdoctoral Researcher]  
志浦 寛相 Hirotsuke SHIURA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
近藤 昌代 Masayo KONDO 古賀 裕美子 Yumiko KOGA
- アシスタント [Assistant]  
草山 美和子 Miwako KUSAYAMA
- 客員研究員 [Visiting Scientist]  
杉本道彦 Michihiko SUGIMOTO, Ph.D. 志浦寛相 Hirotsuke SHIURA, Ph.D.
- 研究生 [Research Fellow]  
三瀬 名丹 Natan MISE, Ph.D. 曹 麗琴 Liqin CAO, Ph.D.
- 研修生 [Student Trainee]  
諸山 恵 Megumi MOROYAMA Sonia TAMANNA  
Damini Sharma
- 実習生 [Intern]  
Maisarah AB SAMAD









# 疾患モデル評価研究開発チーム

Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models



チームリーダー 野田 哲生 (医博)  
Tetsuo NODA, M.D., Ph.D.

## ミッションと事業概要

ヒト疾患モデルマウスをリソースとして役立てるためには、原因となる遺伝子変異の解析と、発症機構・病態の分子基盤に関する情報が必須である。我々はマウス変異体を用い、新規ヒト疾患遺伝子の同定と、発症メカニズムの解明を進め、更に新しい表現型解析技術としてメタボローム解析技術を応用した方法の開発を進めている。また、発がんモデルマウスでの解析を基礎とし、ヒトがんの治療薬や治療方法の開発に向けてより直接的な応用ができるリソースとして、ゼノグラフトモデルの開発に取り組んでいる。

In augmenting the value of human disease model mouse as a resource for research and development, the identification and analysis of causal gene is indispensable process. Detailed information on phenotypes based on molecular mechanisms that may correspond to the conditions of human diseases brings both basic and practical values. As human cancer model mice that can be directly applied to novel therapies for human cancer, we continue efforts to establish human cancer-derived xenograft models. To meet those objectives our team is developing advanced phenotype analytical technologies based on NMR spectroscopy and metabolomics.

## 平成28年度の成果

### Development of Technology in 2016-2017

#### (1) 新たなヒト疾患モデルマウスを開発し、その発症機構を解明する

今期は、マウスの食道癌の発症に関与し、ヒト Darier 病の原因遺伝子として知られる Serca2 遺伝子の新規変異マウスを用い、遺伝子変異部位の違いによるがん発症・進展の長期的差異について解析し、その結果を報告した。また、ヒト遺伝性難聴のモデルとなるマウスの難聴系統から遺伝子変異を検出し、新規難聴遺伝子を検索すると共に、その機構解析により、ヒト難聴の発症機構解明に資すると共に、治療法開発のためのリソースとして有用なモデルの開発を進めている。

#### (1) Establishment and analysis of novel model mouse for human disease

This fiscal year we continued our effort to develop novel mouse model for human disease by investigating RIKEN mutant resources. We have analyzed Serca2 mutants with novel allelic mutations, which are of use for understanding the long-range effect of Serca2 gene mutation on tumor development. Further for mutant resources, a variety of deafness mutant mouse lines that were isolated in RIKEN have been subjected to phenotypic and molecular analysis. They consist of those with identified causative gene mutations and also with mutations still unknown. In the latter mutants, there are several carrying putative novel gene mutations for that so far no function in auditory system has been identified. Establishment of novel deafness mutant will provide resource for research on clinical application as well as in basic investigation of essential auditory function left still unclear.

#### (2) モデルマウスからヒトがん治療への橋渡しに必要なリソースを充実させる

がん治療の標的となる新たな遺伝子の探索及びその有効性評価に不可欠な、ヒト病態を反映するマウスモデルを開発し、その解析系を確立する。今期は新たに腎臓がん、胃がん、卵巣がんなど各種のヒトがん由来細胞全7株について、マウス皮下移植モデル（ゼノグラフトモデル）を開発し、これまでに45株のゼノグラフトモデルを確立した。さらにヒト由来がん細胞の移植腫瘍組織における有効性の評価のために、がん細胞の増生、細胞死、腫瘍構築及び悪性化（浸潤・転移抑制）のメカニズムに関する基礎的な12項目並びに詳細解析マーカーを加えた評価システムを整備した。また、より人に病態を正確に反映する実験系の構築の試みとして、（公財）がん研究所との共同研究により、患者由来のがん組織をマウス皮下に移植する、ダイレクトゼノグラフトモデルを用いた実験系を確立し、有効性評価の検討を進めている。

#### (2) Establishment of novel mouse models for development of innovative cancer therapy and drugs

To develop in vivo models showing actions of therapeutic target gene under the consistent conditions with human cancer, we have established 45 xenograft models using human-derived cancer cell lines, including newly established 7 lines with renal, stomach, and ovarian cancers. To analyze these model systems, for proving the effectiveness of human cancer cell lines in transplanted tumor tissue, 12 basic markers on the mechanism of cancer cell proliferation, cell death, cellular architecture and malignancy (invasion / metastasis suppression) and several detailed analysis markers were added to the entire evaluation system. To facilitate further progress for novel cancer therapies, under joint research basis with Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research providing with advanced human cancer diagnostic technologies we started to establish

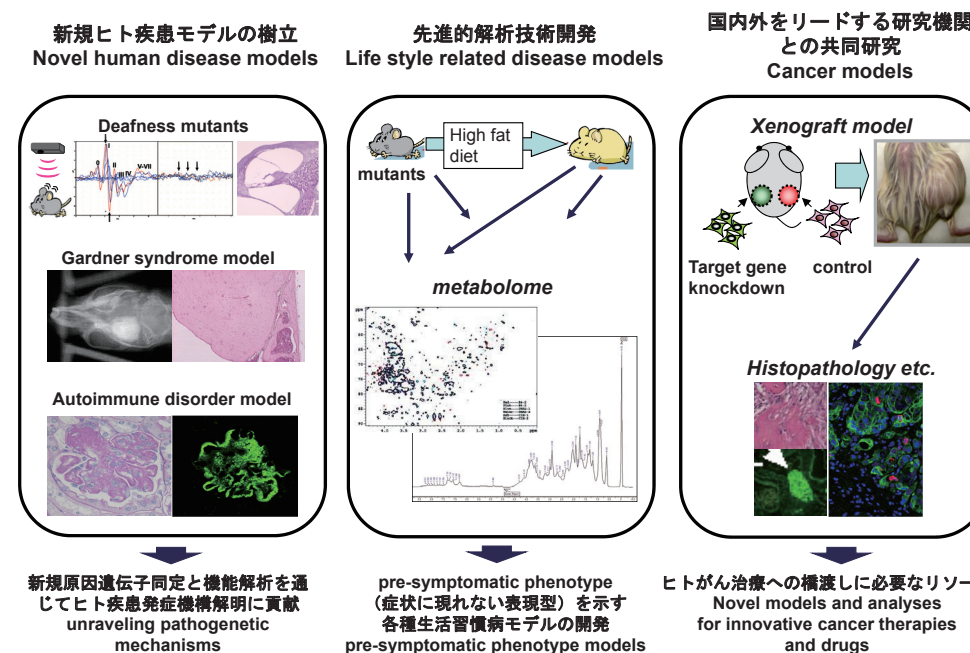


図 先端解析技術開発と疾患治療への橋渡しに必要なリソース開発  
Fig. Development of advanced mouse phenotype analysis technologies

the patient-derived xenograft model. Analyses of these models greatly facilitate the establishment of resources that contribute to the development of innovative cancer therapies and drugs.

resource for research on clinical application as well as in basic investigation of essential auditory function left still unclear.

#### (3) メタボロミクスによるバイオマーカー探索へ向けて

疾患を事前に予測するバイオマーカー探索を目的として、生体内の代謝物を網羅的に調べるメタボローム解析技術を開発している。一般的な $H^1$ -NMRと同時に、 $H^1$ - $C^{13}$ -NMR計測を用いて物質の同定を行い、また、これまでにメタボローム解析に用いられている様々なデータ解析方法を検討した。近年開発された解析法のMCR-ALS法を更に発展的に改善できないかを検討し、多群かつ定量的な解析を可能とする独自の手法を開発し、報告した。この新手法、Cluster aided MCR-ALS法は、NMRメタボローム解析において、従来の5倍以上の解析能力を示し、更に他のスペクトル解析においても多面的な応用が期待できる。なお本研究は植物科学研究中心・先端NMRメタボミクスチームとの共同研究である。

#### (3) NMR metabolomic analysis aiming novel biomarker development

Metabolomic analysis is a prospective approach to identify the marker of pre-symptomatic phenotype. We introduced  $H^1$ - $C^{13}$ -NMR spectroscopy that bring in highly enhanced detection sensitivity. Using these techniques, we have tried to discover atherosclerosis and/or aging related biomarker(s). We have also attempted to augment the data analysis power by using MCR-ALS (multivariate curve resolution alternating least squares) method to obtain quantitative NMR data profile of multi-components. Developed new method named "Cluster aided MCR-ALS" exhibits more than 5-fold power of analysis compared with those conventional methods. This study is collaboration research with Advanced NMR Metabonomics Research Team, RIKEN Yokohama Institute and molecular analysis. They consist of those with identified causative gene mutations and also with mutations still unknown. In the latter mutants, there are several carrying putative novel gene mutations for that so far no function in auditory system has been identified. Establishment of novel deafness mutant will provide

## 職員とメンバー構成

### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
野田 哲生 Tetsuo NODA, M.D., Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
美野輪 治 Osamu MINOWA, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
土岐 秀明 Hideaki TOKI
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
池田 亜美 Ami IKEDA 松井 純子 Junko MATSUI  
辛島 裕子 Yuko KARASHIMA 佐賀 彩子 Ayako SAGA  
平山 妙子 Taeko HIRAYAMA 加賀美 智子 Tomoko KAGAMI  
野口 茜 Akane NOGUCHI
- 派遣職員 [Agency Staff]  
岡 英治 Eiji OKA 大島 正 Tadashi OSHIMA  
大塚 智恵子 Chieko OTSUKA 尾崎 真央 Mao OZAKI  
張 靈逸 Zhang Lingyi 根井 麻衣 Mai NEI  
葛 丹 Ge Dan





# 新規変異マウス研究開発チーム

## Mutagenesis and Genomics Team



チームリーダー 榎藤 洋一 (Ph.D.)  
Yoichi GONDO, Ph.D.

### ミッションと事業概要

理研変異マウスライブラリーの利用可能な変異総数が5,000を超えた。発がん変異系統などヒト疾患モデルに加え、遺伝子間相互作用を示す変異系統も確立した。また、ゲノム編集技術の利用にあたり計画どおりのフレーム変異が導入されながらタンパク質が発現されてしまうという「定型外翻訳」を発見し、注意を喚起するとともにヒト疾患発症にも定型外翻訳が大きく関わっている可能性を明らかにした。

The available point mutations in RIKEN Mutant Mouse Library exceeded 5,000. New disease models as well as gene-to-gene interaction models have been established. We newly discovered unexpected "illegitimate translation" by genome editing, which have been reflected in human diseases as well.

## 平成28年度の成果

### Development of Technology in 2016-2017

理研変異マウスライブラリーのカタログ化を進める一方で、肺がんや扁平上皮がんなどのモデルマウスの確立と解析も進んだ。また、遺伝子間相互作用モデルマウスとして、劣性致死変異性を強化する修飾変異や、体重など量的形質を左右する変異群をもつ系統の確立も進んだ。

さらに、ゲノム配列を自在に変えるゲノム編集技術にも着

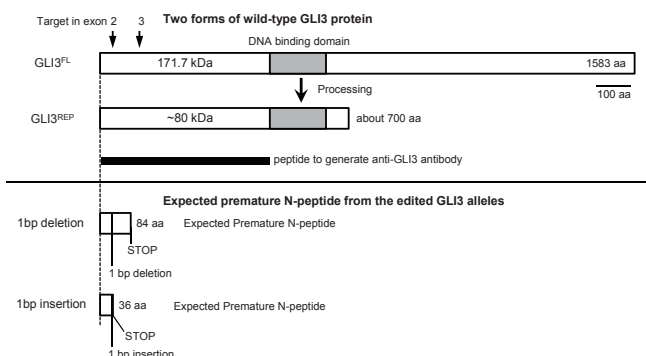


図1. 野生型およびゲノム編集変異から発現するGLI3。上：野生型GLI3タンパク質は翻訳後修飾を受け、全長GLI<sup>FL</sup>とN末側GLI<sup>REP</sup>の2つシグナルが検出される。下：ゲノム編集によって1塩基欠失/挿入されたフレームシフト変異では、すぐ下流に終止コドンが現れ、極短いタンパク質のみ発現する。ナンセンス変異依存mRNA分解が起こればGli3 mRNAそのものが消失するのでその極短いタンパク質すら発現されない。

Fig 1. Wild type and genome-edited GLI3 proteins. Upper: Due to the posttranslational processing, the wild-type Gli3 gene expresses two forms of GLI3 proteins, GLI<sup>FL</sup> and GLI<sup>REP</sup>. Lower: Genome editing give rise to two different out-of-frame mutations by 1 bp deletion and 1bp insertion. In either case, a stop codon appears just 3' to the site of the mutation; thus, only a short premature N-peptide was anticipated even if the Gli3 mutant mRNA had escaped the nonsense-mediated decay.

手し、Crispr-Cas9系を用いてヘッジホグシグナル伝達系の鍵を握る転写因子Gli3遺伝子にフレームシフト変異を標的導入した。ノックアウト株を得るため翻訳開始コドンのすぐ下流を標的とした。効率よく11株を樹立し、しかも、すべて両アリル共に変異が生じていた。そのうち、ゲノム編集によって両アリルとも終止コドンがすぐに現れるノックアウト候補株が8系統樹立できていた。

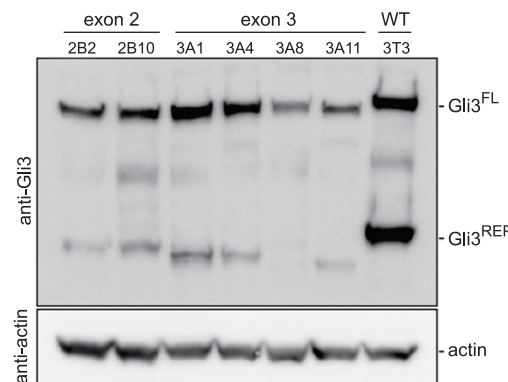


図2. ゲノム編集細胞株におけるGLI3タンパク質の発現。Exon2変異2株、Exon3変異4株をウェスタンブロッティング法を用いてタンパク質発現を検証した。WTは、野生型株における発現でありGLI<sup>FL</sup>とGLI<sup>REP</sup>の2つのシグナルが認められる(図1上)。ゲノム編集変異細胞株からは、極短いGLI3か、全く発現しないと想定していたものの、GLI<sup>FL</sup>とはほぼ同等の、また、解像度の高い泳動領域に認められるGLI<sup>REP</sup>とも、明らかに短いながらも、フレームシフト変異から想定されるサイズよりは遥かに大きいGLI<sup>REP</sup>に相当するタンパク質がすべての変異株で発現していた。

Fig 2. Western blotting analysis of GLI3 expression in the genome edited cell lines. WT is wild type cell line as a positive control. As expected, the WT Gli3 gene expressed two forms of GLI3 protein (GLI<sup>FL</sup> and GLI<sup>REP</sup>). We anticipated no GLI3 signals from the 6 genome-edited biallelic out-of-frame mutant cell lines as shown in Fig 1 (Lower panel); however, all the 6 mutant lines clearly exhibited nearly the full sizes of both the GLI<sup>FL</sup> and GLI<sup>REP</sup> proteins, unexpectedly.

このように、タンパク質コーディング配列 (open reading frame; ORF) にフレームシフト変異が生じ、途中で終止コドンが現れると短いタンパク質しかできない。さらには、ナンセンス変異依存mRNA分解によってmRNAそのものが分解されることが多く「完全なノックアウト変異」が期待できる(図1)。念のために、樹立した8系統のうち6細胞株のGli3タンパク質発現を解析したところ驚いたことに、すべての6細胞株からはほぼ全長に近いGli3タンパク質が発現していた(図2)。詳細な解析から、本来の翻訳開始コドンからではなく、変異ゲノム配列のORF上に存在する別のATGコドンから「定型外翻訳 illegitimate translation」が生じ、本来の終止コドンまではほぼ全長のGli3タンパク質が発現していた。

この解析に使用したGli3抗体がN末側を抗原として作製されたもの(図1)であったにも拘らず、定型外翻訳Gli3タンパク質にも結合できるという幸運にも恵まれ、ゲノム編集を利用するにあたって、新しく注意すべき発見につながった。とはいえ、ゲノム編集による予想外のタンパク質発現を検証する場合、それぞれ標的とする遺伝子の抗体を予め準備するのは、とくに多くの遺伝子をゲノム編集しようとする場合など、容易ではない。そこで、どの遺伝子においても、ゲノム編集を行う前に「定型外翻訳」の有無を検証できる「試験管内発現確認ベクター」も構築し利用を呼びかけている。

定型外翻訳は、ヒト疾患の原因として個々の報告があり、また、近年は「上流ORF: uORF」という本来のORFの上流に短いORFがあつて、遺伝子発現を制御しているという報告もあるので、ゲノム編集という人為的な改変によってだけ生じる現象ではなく、広く自然界でもおこっている。分子生物学の教科書で必ず紹介される「セントラルドグマ」の転写翻訳によって遺伝子発現は生じ、長年にわたってその分子機構まで明らかにされてきたが、今回の定型外翻訳の発見は、このセントラルドグマそのものにパラダイムシフトをもたらす可能性がある(Makino, Fukumura, Gondo, Sci Rep 2016)。

While the cataloguing of mutations in RIKEN mutant mouse library has advanced, new mouse models encompassing lung cancer or squamous carcinoma also analyzed and established. We also identified two mutant strains that exhibited gene-to-gene interactions; one was a modifier to enhance embryonic lethality and the other was polygenes affecting complex traits like body weight.

We also have conducted genome editing to create new mutations in the mouse. We designed Crispr-Cas9 vectors to introduce frameshift mutations just 3' to the initiation codon either in exon 2 or exon 3 in the Gli3 gene that is a key transcription factor in Hh signaling. We have succeeded in effectively establishing a total of 11 cell lines carrying frameshift mutations to both two alleles in the mouse genome. Sequencing analysis revealed that a total of 22 independent frameshift mutations were obtained, in which 8 lines had out-of-frame mutation in both alleles.

Anticipating the 8 lines were the knockout mutations that express only a small-truncated protein (Fig 1) or no proteins by nonsense mediated decay, we assessed 6 lines if any Gli3 protein expressed. As shown in Fig 2, however, we clearly identified nearly full size of Gli3 proteins. The molecular analysis Further molecular analysis revealed the unexpected Gli3 expression was due to an illegitimate translation (ITL)

from the other in-frame ATG codons close to the original ATG codon to the authentic stop codon in the Gli3 gene.

Conventionally, the assessment for the protein expression is conducted with a specific antibody to each protein; however, it is cumbersome to prepare antibodies particularly when a large-scale genome editing is planned. We thus developed a dual tagged in-vitro expression vector, which is applicable to any target gene to assess the illegitimate translation from out-of-frame mutations created by the genome editing. With this in vitro assay system, it becomes possible to pre-examine the ITL prior to the practical manipulation of the genome editing.

ITL has been reported several human diseases. More recently, upstream ORF (uORF) has been found in many 5' UTR of human and mouse genes, some of which were regulating the expression of the gene. ITL is, therefore, not merely the artefact due to the genome editing manipulation but the common phenomena occurring in nature. Our finding and the Gli3 out-of-frame mutations should shed light to elucidate the molecular mechanisms of ITL, which may lead to a paradigm shift in the Central Dogma (Makino, Fukumura, Gondo, Sci Rep 2016).

### 職員とメンバー構成

#### Members

●チームリーダー [Team Leader]  
榎藤 洋一 Yoichi GONDO, Ph.D.

●開発研究員 [Research & Development Scientist]  
福村 龍太郎 Ryutaro FUKUMURA, Ph.D.  
牧野 茂 Shigeru MAKINO, Ph.D.

●開発技師 [Technical Scientist]  
中井 祐治 Yuji NAKAI

●テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
小瀧 逸人 Hayato KOTAKI  
石塚 祐一 Yuichi ISHITSUKA

●パートタイマー [Part-Timer]  
根本 秀子 Hideko NEMOTO  
釣賀 雅子 Masako TSURUGA  
寺越 祐香 Yuka TERAOKA





# マウス表現型知識化研究開発ユニット

Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype



ユニットリーダー 梶屋 啓志 (理博)  
Hiroshi MASUYA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

科学技術・イノベーションの礎であるバイオリソースの情報発信は極めて重要な課題である。当ユニットでは、バイオリソース特性に関連する多様な情報分かりやすく発信し、リソースの利活用を高めるための情報技術開発を行っている。また、国際連携を通じてリソース情報の共有と標準化を推進し、ライフサイエンスの知的基盤を向上させることを目指している。

Dissemination of biological data is crucial issue to improve use of bio-resources, foundations of the scientific technologies and innovation. We aim to develop technologies for dissemination and use of phenotype data of bio-resources. We promote standardization and common use of bio-resource information through international cooperation toward improvement of intellectual infrastructure in life sciences.

## 平成28年度の成果

### Development of Technology in 2016-2017

#### (1) バイオリソース特性情報収集のための基盤整備

2015年度に引き続き、国際マウス表現型解析コンソーシアム：International Mouse Phenotyping Consortium: IMPCの参画機関としてマウス網羅的表現解析データの収集、および疾患特異的iPS細胞データベースのシステム改良作業を、マウス表現型解析開発チーム、及び細胞材料開発室と共同で行った。

マウス網羅的表現解析では、基盤データベースシステム「RIKEN Laboratory Information Management System (LIMS)」の機能修正を行った。これにより、マウス体重測定、アレル管理、検査結果アップロード、表現型解析方法の定義の機能性が向上した。また、引き続きRIKEN LIMSによる表現型データの集積を行い、新たに今年度は20系統、データポイント数にして約66万件を送付した。これにより、現在までにIMPC送付したデータは、合計で60系統、約200万データポイントとなった。この成果は、IMPCのウェブサイト <http://www.mousephenotype.org> より公開されている。

IMPCのデータを利活用性を向上させるため、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) と連携して、120万件に及ぶ表現型データを、ウェブの国際標準規格に沿った「RDF (Resource Description Framework) データ」として公開した ([http://metadb.riken.jp/metadb/db/IMPC\\_RDF](http://metadb.riken.jp/metadb/db/IMPC_RDF))。RDFとすることで、表現型データを、他のデータベースで管理されている多様な生命科学データと関係づけて利活用することが可能となる。

疾患特異的iPS細胞データベースのシステム改良作業で

は、リソースデータシート出力機能、在庫検索機能を改良した。約6500件の培養細胞管理用データを作成し、本データベースに格納した。また、このデータの整形を行うシステムを作成し、ワークフローを確立させた。これらの作業に基づき、今後細胞材料開発室でのデータベース運用を開始する予定である。

#### (1) Establishment of informational infrastructure for data capturing of biological properties of bio-resources

We continued data capturing of comprehensive phenotype data produced from Technology and development team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic (JMC), and development to improve iPS management software in collaboration with Cell Engineering Division.

We captured 660,000 comprehensive phenotype data of 20 mutant strains (2,000,000 data point of 60 mutants in total) which is available at <http://www.mousephenotype.org>.

Aiming to expand usability, we released a converted version of IMPC data into the data format, Resource Description Framework (RDF) which is a standard of data integration over Web ([http://metadb.riken.jp/metadb/db/IMPC\\_RDF](http://metadb.riken.jp/metadb/db/IMPC_RDF)). The RDF version of IMPC data can be easily integrated with another RDF version of biomedical datasets available on the Web.

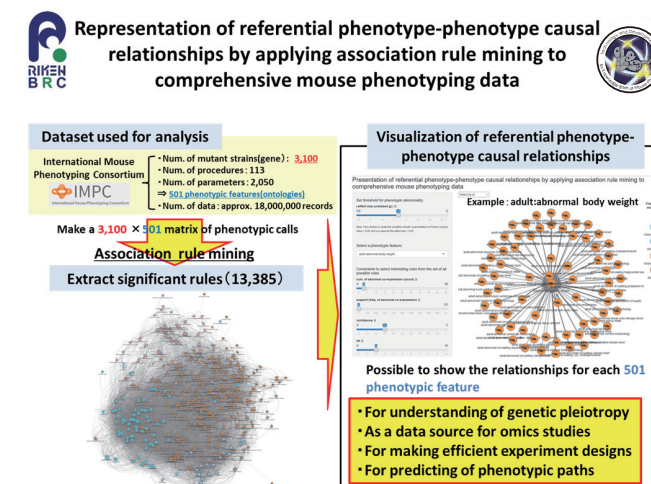
For the management of the disease-specific iPS cells, we modified the database system for iPS management and composed basic data essential for database operations. We established data cleaning workflow of cell line data management. We will start the operation of the database next year.

#### (2) 網羅的表現型データ解析による表現型特性間の因果関係の提示

IMPCのウェブサイトからダウンロードした3,100変異系統の網羅的表現型データを用いて、表現型特性間の因果関係を提示するワークフローを検討した。本解析で用いたデータは、113種類の検査、2,050種類の測定項目で構成され、オントロジーを用いて501種類の測定項目 (表現型特性) に整形した。これら501種類の表現型特性間の関係性について、アソシエーション分析により調査した。即ち、表現型特性間のすべての組み合わせで相関ルールを算出し、有意な13,385ルールを選出した (リフト値  $\geq 2$ )。さらに、各表現型特性格で、ルールの可視化を可能にするアプリを開発した。本解析で得られたデータリソースは、遺伝子の多面的発現やヒト疾患の病態の理解を深めることに役立つとともに、現在進展しているマルチオミックスの研究分野でのフェノームのリアレンスデータリソースとしての利活用が期待される。

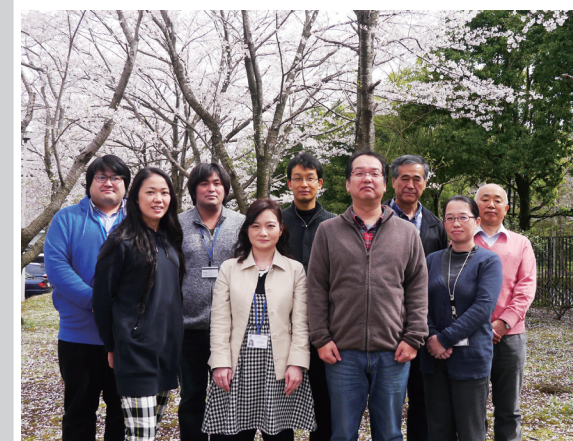
#### (2) Representation of phenotype-phenotype causal relationships by analyzing comprehensive mouse phenotype data

We aimed to represent referential phenotype-phenotype causal relationships by applying association rule mining to comprehensive mouse phenotype data from the IMPC. The phenotypic data used for this analysis were derived from 3,100 mutant strains, consisting of unique 113 procedures, and 2,050 parameters. The parameters were organized into unique 501 phenotypic features by ontological terms. By applying association rule mining to the data set, we showed data set about co-expressions between abnormal phenotypes, which includes the causality between phenotypes, and developed an application enabling the graph visualization of the data set for each phenotype. The data resource obtained is expected to be highly useful for promoting better understanding of gene pleiotropy and pathological conditions on human disease, and is also expected to be utilized as a referential resource in the field of currently progressing multi-omics studies.



## 職員とメンバー構成 Members

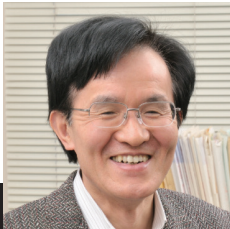
- ユニットリーダー [Unit Leader]  
梶屋 啓志 Hiroshi MASUYA, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
田中 信彦 Nobuhiko TANAKA, Ph.D.
- 開発研究員 (兼務) [Research & Development Scientist (concurrent)]  
小林 紀郎 Norio KOBAYASHI, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
高月 照江 Terue TAKATSUKI
- 派遣職員 [Agency Staff]  
渡口 清太 Kiyota TOGUCHI  
宮城 哲 Tetsu MIYAGI  
入沢 幸代 Yukiyo IRISAWA  
大城 望 Nozomu OHSHIRO
- パートタイマー [Part-timer]  
高山 英紀 Eiki TAKAYAMA  
佐藤 道比古 Michihiko SATO  
谷川 紀子 Noriko TANIKAWA





# 石井連携研究グループ (石井分子遺伝学研究室)

Ishii Research Collaborative Group



ラボラトリーヘッド 石井 俊輔 (理博)  
Shunsuke ISHII, Ph.D.

## ミッションと事業概要

すべての生命現象の根幹にあるのが、遺伝子の発現制御、特に「転写制御」である。この「転写制御」の分子メカニズムと生理的役割を理解するため、私達は、発生・生体防御・疾患などに関連する転写制御因子の機能をマウスやショウジョウバエの個体レベルで研究している。具体的には、がんや各種疾患、発生分化などに関与する転写制御因子の機能を、変異マウスなどを用いて個体レベルで解析し、バイオリソースの高度化に寄与することを目指している。

Regulation of transcription, a process of mRNA synthesis from DNA, is a basis of biological phenomena. Our group aims to solve the mechanism of transcriptional control via analyzing transcriptional regulators, which are involved in development, immunity, and various diseases, using whole animal body system. These studies using KO mice and Drosophila genetics are expected to contribute to an increase in the quality of biological materials of BioResource Center.

## 平成28年度の成果 Research and Development in 2016-2017

**クロマチン構造制御因子 ATF7 の代謝系における役割**

ATF7 はヒストン H3K9 メチル化酵素を標的遺伝子にルクルートして、固いクロマチン構造であるヘテロクロマチン構造を形成する。そして熱などの外部環境要因、精神ストレス、病原体感染、栄養条件等に応答して、ATF7 がストレス応答性リン酸化酵素 p38 でリン酸化されると、標的遺伝子から遊離し、ヘテロクロマチン構造が壊れ、転写が誘導される。このような環境要因によるエピゲノム変化の影響は長期間持続し、世代を超えて遺伝することが分かりつつある。ATF7 の生理機能を明らかにするため、ATF7 ノックアウトマウスの表現型を詳細に解析した。ATF7 ノックアウトマウスは一見正常であるが、代謝系にいくつかの異常が認められた。ATF7 ノックアウトマウスは野生型に比べ、体が少し小さく、太りにくいことが示された。また、血清中のトリグリセリドや脂肪組織が野生型に比べ少なく、インスリン感受性が高かった。さらに高脂肪餌を与えると、エネルギー消費も高いことが示された。以上の結果から、ATF7 は脂肪組織の分化や機能に重要な役割を果たすことが示され、肥満やインスリン抵抗性の創薬ターゲットになりうることが示された。

**Role of the Chromatin Structure Regulator ATF7 in Metabolic Processes**

ATF7 recruits histone H3K9 methyltransferases to the target genes to form heterochromatin structure. In response to various environmental factors, including heat shock, psychological stress, pathogen infection, and nutritional condition, ATF7 is phosphorylated by the stress-responsive kinase p38, and is released from the target genes, leading to the disruption of heterochromatin and transcriptional induction. Effect of such epigenome changes induced by environmental factors is maintained for long period and in some cases inherited to the next generation. To further understand the physiological role of ATF7, we have extensively analyzed the phenotype of ATF7 knockout mice. ATF7-deficient mice exhibited lower body weight and resisted diet-induced obesity. Serum triglycerides and adipose tissue mass were significantly lower in ATF7-deficient mice. Systemic insulin sensitivity was increased by ablation of ATF7. Increased energy expenditure was observed in ATF7-deficient mice on a high-fat diet. Hence, ATF7 ablation may impair the development and function of adipose tissue and result in elevated energy expenditure in response to high-fat-feeding obesity and insulin resistance, indicating that ATF7 is a potential therapeutic target for diet-induced obesity and insulin resistance.

## 職員とメンバー構成 Members

- 主任研究員 [Laboratory Head]  
石井 俊輔 Shunsuke ISHII, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]  
品川 敏恵 Toshie SHINAGAWA, D.V.M., Ph.D





# 篠崎連携研究グループ (機能開発研究グループ)

Shinozaki Research Collaborative Group



ラボラトリーヘッド 篠崎 一雄 (理博)  
Kazuo SHINOZAKI, Ph.D.

## ミッションと事業概要

当グループは、モデル植物の変異体や完全長 cDNA などのリソース開発および変異体の形質評価系の開発を通じてバイオリソースセンターのリソース業務に貢献している。また、収集したリソースを活用し、メタボロームやホルモノーム、プロテオームなどの網羅的解析によって得られた情報と統合することで、ストレス耐性などの植物の生産性に関わる有用因子の探索と機能解明を進めている。さらに、得られた有用因子を作物育種やバイオマス増産に応用することで環境・食料問題に取り組んでいる。

This research group contributes to BioResource Center through collection of full-length cDNAs from various plants and Arabidopsis mutant lines and their phenotype analysis. In combination with transcriptome, holmonome, metabolome or proteome analyses, we utilize the resources of the BRC to discover Arabidopsis genes of which functions are linked to quantitative improvements in plants and those with new functions for minimizing the effects of the environmental stresses to achieve maximum productivity. We are also trying to apply the stress related genes for molecular breeding of drought tolerant crops and biomass production.

## 平成28年度の成果 Research and Development 2016-2017

### (1) 環境ストレス応答に関わる制御因子およびシグナル伝達因子の探索と解析

本研究グループでは、温暖化、乾燥化の進む地球環境での安定した農業生産やバイオマス生産を目指し、環境ストレス応答に関連した遺伝子探索と機能解析を中心に以下の研究を行っている。

- 乾燥ストレス下における植物ホルモンの蓄積量をホルモノームにより網羅的に解析した結果、アブシジン酸 (ABA) が乾燥ストレス下でジャスモン酸合成の調節に関わることを明らかにした (Urano et al., in press) (図1)。
- 環境応答制御に重要な役割を果たす ABA に注目し、ABA 生合成および分解に関わる酵素遺伝子の発現制御機構に関する研究を進めた。植物の変異体プールを用いた探索により、ABA 合成に関わる *NCED3* 遺伝子の乾燥誘導性に重要な役割を持つトランス因子を同定し、単離された候補因子の解析を進めた。
- 異なる葉面蒸散量を示す二つの野生エコタイプに注目し、これらの交配 F2 集団を用いた解析から、葉面蒸散量の低下に関わるメジャーな QTL (量的形質座位) を発見し、原因遺伝子の探索を進めている。

### (1) Exploration and analysis of regulatory and signaling factors in environmental stress responses

Our research group aims to discover Arabidopsis genes whose functions are linked to quantitative improvements in plants and those with new functions for minimizing the effects of the environmental stresses to achieve maximum productivity.

- To understand molecular mechanisms driving dehydration responses and drought tolerance, we clarified an overview of plant hormone metabolism and signaling in plants under

drought stress conditions (Urano et al., in press)(Figure.1).

- Abscisic acid (ABA) is one of the major phytohormones, and it has a pivotal role in plants' responses to environmental conditions. We screened an *Arabidopsis* mutant library and identified novel trans-acting factors that are involved in drought stress induction of the *NCED3* gene encoding an ABA biosynthetic enzyme.

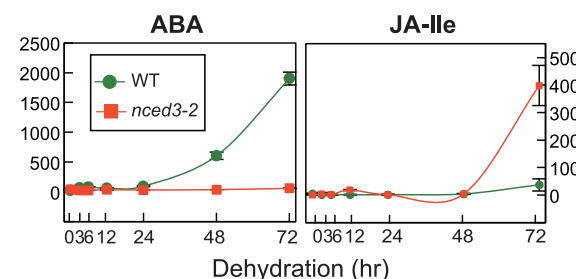


図1. 乾燥ストレス下の野生型シロイヌナズナ (WT) と ABA 合成遺伝子欠損変異体 (*nced3-2*) における、ABA と JA-Ile の変動

Figure.1 Temporal changes in ABA and JA-Ile levels in WT and ABA biosynthetic mutant (*nced3-2*) in response to moderate dehydration stress

- We are searching for novel genes contribute different transpiration ratio in two wild ecotypes. From genetic approaches with the 1,000 F2 population, we discovered a major QTL contributes to the reduced transpiration. We continue to dissect the causal gene(s) for this QTL. stress and ABA signaling, we focused the ABA-mediated SnRK2 protein kinases, and analyzed the substrates of SnRK2 with phosphor-proteomics approach.
- To understand environmental stress response, we analyzed natural variation of resistance to environmental stresses in Arabidopsis accessions distributed by RIKEN BRC.

### (2) ストレス耐性遺伝子の作物への応用

本研究グループではこれまでに、環境ストレス耐性獲得に関与する遺伝子を多く単離してきた。本研究では、これら有用遺伝子を利用して、ストレス耐性植物の実用化に向けた基盤整備を行っている。また、水利用効率向上を目指した植物評価系の開発を行っている。

- 国際農林水産業研究センター、IRRI, CIAT, CIMMYT、EMBRAPA など、国際的な農作物研究機関との共同研究により、環境ストレス耐性付与を示す有用遺伝子や、有用プロモーターをイネやコムギ、ダイズなどの作物品種に導入し、劣悪環境においても生育できるストレス耐性作物の開発を行っている。EMBRAPA との共同研究において、シロイヌナズナのガラクチノール合成遺伝子を導入したダイズは、灌漑地、非灌漑地において収量が増加することを明らかにした (Honna et al., 2016)。また、ガラクチノール合成酵素 *Gols2* を遺伝子導入したコロンビア陸稲系統 Curinga と、アフリカ陸稲系統 NERICA は、圃場試験において乾燥耐性を示し、収量の増加を示すことを明らかにした。
- 植物の環境ストレス応答および水利用効率を詳細に解析するため、植物の水環境を精密にコントロールする装置を開発し、様々なカメラによる画像解析を活用した表現型解析システムの構築を進めた (図2)。



図2. 植物自動育成観察システムRIPPS  
Figure.2 RIPPS (RIKEN Phenotyping System)

- 植物のストレスホルモン ABA (アブシジン酸) の膜輸送体 AtABCG25 を過剰発現する植物を作製して表現型解析を行い、過剰発現体においては気孔における ABA シグナルが活性化し、水利用効率が向上していることを明らかにした。

### (2) Research for the application of the stress genes for molecular breeding of drought tolerant crops

- Development of environmental stress resistance crops: To develop stress tolerant crops, we are introducing stress-resistant genes into wheat, rice, and soybean varieties and the field evaluation of stress tolerances in collaboration with international institutes such as IRRI, CIAT, CIMMYT,

and EMBRAPA. We demonstrated that soybean lines transformed with a galactinol synthesis gene, *AtGols2* showed higher yield under irrigated (IRR) and non-irrigated (NIRR) conditions (Honna et al., 2016). We also generated galactinol synthetic gene, *Gols2*, transgenic upland rice in both Curinga from Colombia and NERICA from Africa, and showed that those transgenic rice enhance dehydration stress resistance and grain yield in the field.

- To elucidate plant growth response to water stresses in detail, we constructed an automatic growth system that control pot soil moisture precisely. Development of imaging systems utilizing various type of camera is in progress (Figure 2).
- We constructed transgenic plants overexpressing an ABA transporter gene, ABCG25. We demonstrated that the transgenic plants showed activated ABA signaling in stomata and exhibited higher water use efficiency.

## 職員とメンバー構成 Members

- ラボラトリーヘッド [Laboratory Head]  
篠崎 一雄 Kazuo SHINOZAKI, Ph.D.
- 研究員 [Research Scientist]  
藤田 美紀 Miki FUJITA, Ph.D.  
浦野 薫 Kaoru URANO, Ph.D.  
高橋 史憲 Fuminori TAKAHASHI, Ph.D.  
(バイオマス研究基盤チーム Biomass Research Platform Team)
- 特別研究員 [Special Research Scientist]  
佐藤 輝 Hikaru SATO, Ph.D.
- 基礎科学特別研究員 [Special Postdoctoral Researcher]  
金 俊植 June-Sik KIM, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
水門 佐保 Saho MIZUKADO (特任職員)  
小林 裕子 Hiroko KOBAYASHI (特任職員)  
(バイオマス研究基盤チーム Biomass Research Platform Team)
- アシスタント [Assistant]  
正代 初代 Hatsuyo SHODAI  
(環境資源科学センター CSRS)  
小澤 久美子 Kumiko OZAWA (特任職員)  
(バイオマス研究基盤チーム Biomass Research Platform Team)
- 研究支援パートタイマー [Research Support Part Timer]  
下田 美裕子 Fuyuko SHIMODA
- パートタイマー [Part Timer]  
衛藤 美智江 Michie ETO  
(バイオマス研究基盤チーム Biomass Research Platform Team)  
松尾 久美子 Kumiko MATSUO  
(バイオマス研究基盤チーム Biomass Research Platform Team)





# 研究発表

## Publications

### Experimental Animal Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Hasegawa Y, Hoshino Y, Ibrahim AE, Kato K, Daitoku Y, Tanimoto Y, Ikeda Y, Oishi H, Takahashi S, Yoshiki A, Yagami KI, Iseki H, Mizuno S, Sugiyama F, “Generation of CRISPR/Cas9-mediated bicistronic knock-in Ins1-cre driver mice” *Experimental Anim* 65 319-27 (2016)

Horie M, Mekada K, Sano H, Kikkawa Y, Chiken S, Someya T, Saito K, Hossain MD, Nameta M, Abe K, Sakimura K, Ono K, Nambu A, Yoshiki A, Takebayashi H, “Characterization of novel dystonia musculorum mutant mice: implications for central nervous system abnormality” *Neurobiolo Dis* 96 271-283 (2016)

Mary E. Dickinson et al., “High-throughput discovery of novel developmental phenotypes” *Nature* 537 508-514 (2016)

International Conferences (Invited)

Yoshiki A, “The role of international hub for the mouse resources”, “Quality control of mouse resources for the reproducibility”, The Opening Symposium of DGIST-Laboratory Animal Resource Center, Korea, November 2016

Yoshiki A, “Quality control of mouse resources for the reproducibility” The Opening Symposium of DGIST-Laboratory Animal Resource Center, Korea, November 2016

Yoshiki A, “Mouse resources for the brain sciences and the quality control” Korean Brain Research Institute, Korea, November 2016

Ayabe S, “Mouse resources to understand human disease pathogenesis” 2016 AFLAS 7th congress meeting, Singapore, November 2016

Ike F, “The importance of basic research in infections diseases of laboratory animals” 2016 AFLAS 7th congress meeting, Singapore, November 2016

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

池郁生 “現場からみた微生物検査におけるイノベーション” 第63回日本実験動物学会総会, 川崎, 2016年5月

Domestic Conferences (Participants): 9

### Experimental Plant Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Kobayashi Y, Sadhukhan A, Tazib T, Nakano Y, Kusunoki K, Kamara M, Chaffai R, Iuchi S, Sahoo L, Kobayashi M, Hoekenga OA, Koyama H, “Joint genetic and network analyses identify loci associated with root growth under NaCl stress in *Arabidopsis thaliana*” *Plant Cell Environ* 39 918-934 (2016)

Saeki N, Kawanabe T, Ying H, Shimizu M, Kojima M, Abe H, Okazaki K, Kaji M, Taylor JM, Sakakibara H, Peacock WJ, Dennis ES, Fujimoto R, “Molecular and cellular characteristics of hybrid vigour in a commercial hybrid of Chinese cabbage” *BMC Plant Biol* 17 16-45 (2016)

Narusaka M, Toyoda K, Shiraishi T, Iuchi S, Takano Y, Shirasu K, Narusaka Y, “Leucine zipper motif in RRS1 is crucial for the regulation of Arabidopsis dual resistance protein complex RPS4/RRS1” *Sci Rep* 6 18702 (2016)

Monda K, Araki H, Kuhara S, Ishigaki G, Akashi R, Negi J, Kojima M, Sakakibara H, Takahashi S, Hashimoto-Sugimoto M, Goto N, Iba K, “Enhanced Stomatal Conductance by a Spontaneous Arabidopsis Tetraploid, Me-0, Results from Increased Stomatal Size and Greater Stomatal Aperture” *Plant Physiol* 170 1435-1444 (2016)

Maruyama K, Ogata T, Kanamori N, Yoshiwara K, Goto S, Yamamoto YY, Tokoro Y, Noda C, Takaki Y, Urawa H, Iuchi S, Urano K, Yoshida T, Sakurai T, Kojima M, Sakakibara H, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “Design of an optimal promoter involved in the heat-induced transcriptional pathway in Arabidopsis, soybean, rice and maize” *Plant J* 89 671-680 (2017)

International Conferences (Participants): 3

Domestic Conferences (Invited)

Kobayashi M, “Prospects of crop research in the genome editing technology era - utilization and development of resources and technologies of model plants and Pooideae” The 11th Triticeae Meeting of Japan 2016” Kurashiki, November 2016

Domestic Conferences (Participants): 9

### Cell Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Masuda T, Wang X, Maeda M, Canver MC, Sher F, Funnell APW, Fisher C, Suciu M, Martyn GE, Norton LJ, Zhu R, Kurita R, Nakamura Y, Xu J, Higgs DR, Crossley M, Bauer DE, Orkin SH, Kharchenko P, Maeda T, “Transcription factors LRF and BCL11A independently repress expression of fetal hemoglobin” *Science* 351, 285-289 (2016)

Traxler EA, Yao Y, Wang YD, Woodard KJ, Kurita R, Nakamura Y, Hughes JR, Hardison RC, Blobel GA, Li C, Weiss MJ, “A genome-editing strategy to treat  $\beta$ -hemoglobinopathies that recapitulates a mutation associated with a benign genetic condition” *Nat Med* 22, 987-990 (2016)

Kondo A, Fujiwara T, Okitsu Y, Fukuhara N, Onishi Y, Nakamura Y, Sawada K, Harigae H, “Identification of a novel putative mitochondrial protein FAM210B associated with erythroid differentiation” *Int J Hematol* 103, 387-395 (2016)

Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Takahashi A, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, Danjoh I, Shimizu S, Abe J, Kawamura Y, Terashige S, Ogata H, Tatsukawa S, Yin G, Okada R, Morita E, Naito M, Tokumasu A, Onoue H, Iwaya K, Ito T, Takada T, Inoue K, Kato Y, Nakamura Y, Sakurai Y, Suzuki H, Kanai Y, Hosoya T, Hamajima N, Inoue I, Kubo M, Ichida K, Ooyama H, Shimizu T, Shinomiya N, “Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes” *Ann Rheum Dis* 75, 652-659 (2016)

International Conferences (Invited)

Nakamura Y. “Quality control and standardization of cultured cell materials” The 8th ANRRC International Meeting, Kyoto, September 2016

Domestic Conferences (Participants): 2

### Gene Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Kurihara C, Nakade K, Pan J, Huang J, Wasylyk B, Obata Y, “An easy method for preparation of Cre-loxP regulated fluorescent adenoviral expression vectors and its application for direct reprogramming into hepatocytes” *Biotechnol Rep* 12 26-32 (2016)

International Conferences (Participants): 2

Domestic Conferences (Participants): 2

### Microbe Division Japan collection of Microorganisms

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Tanimura A, Takashima M, Sugita T, Endoh R, Ohkuma M, Kishino S, Ogawa J, Shima J, “Lipid production through simultaneous utilization of glucose, xylose, and L-arabinose by *Pseudozyma hubeiensis*: a comparative screening study” *AMB Express* 6 58 (2016)

Sriswasdi S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T, Iwasaki W, “Global deceleration of gene evolution following recent genome hybridizations in fungi” *Genome Res* 26 1081-1090 (2016)

Izawa K, Kuwahara H, Kihara K, Yuki M, Lo N, Itoh T, Ohkuma M, Hongoh Y, “Comparison of intracellular “*Ca.Endomicrobium trichonymphae*” genomovars illuminates the requirement and decay of defense systems against foreign DNA” *Genome Biol Evol* 8 3099-3107 (2016)

Igai K, Itakura M, Nishijima S, Tsurumaru H, Suda W, Tsutaya T, Tomitsuka E., Tadokoro, K, Baba J, Odani S, Natsuhara K, Morita A, Yoneda M, Greenhill AR, Horwood PF, Inoue J, Ohkuma M, Hongoh Y, Yamamoto T, Siba PM, Hattori M, Minamisawa K, Umezaki M, “Nitrogen fixation and *nifH* diversity in human gut microbiota” *Sci Rep* 6 31942 (2016)

Tomihama T, Nishi Y, Mori K, Shirao T, Iida T, Uzuhashi S, Ohkuma M, Ikeda S, “Rice bran amendment suppresses potato common scab by increasing antagonistic bacterial community levels in the rhizosphere” *Phytopathology* 106 719-728 (2016)

Hamana K, Furuchi T, Hayashi H, Itoh T, Ohkuma M, Niitsu M, “Occurrence of two novel linear penta-amines, pyropentamine and homopyropentamine, in extremely thermophilic *Thermus composti*” *J Gen Appl Microbiol* 62 334-339 (2016)



Ike F, Sakamoto M, Ohkuma M, Kajita A, Matsushita S, Kokubo T, “*Filobacterium rodentium* gen. nov., sp. nov., a member of *Filobacteriaceae* fam. nov. within the phylum *Bacteroidetes*; includes a microaerobic filamentous bacterium isolated from specimens from diseased rodent respiratory tracts” Int J Syst Evol Microbiol 66 150-157 (2016)

Tanasupawat S, Phongsopitanun W, Suwanborirux K, Ohkuma M, Kudo T, “*Streptomyces actinomycinicus* sp. nov., isolated from soil of a peat swamp forest” Int J Syst Evol Microbiol 66 290-295 (2016)

Phongsopitanun W, Matsumoto A, Inahashi Y, Kudo T, Mori M, Shiomi K, Takahashi Y, Tanasupawat S, “*Actinoplanes lichenis* sp. nov., isolated from lichen” Int J Syst Evol Microbiol 66 468-473 (2016)

Itoh T, Onishi M, Kato S, Iino T, Sakamoto M, Kudo T, Takashina T, Ohkuma M, “*Athalassotoga saccharophila* gen. nov., sp. nov., isolated from an acidic terrestrial hot spring, and proposal of *Mesoaciditogales* ord. nov. and *Mesoaciditogaceae* fam. nov. in the phylum *Thermotogae*” Int J Syst Evol Microbiol 66 1045-1051 (2016)

Daroonpunt R, Itoh T, Kudo T, Ohkuma M, Tanasupawat S, “*Bacillus piscicola* sp. nov., isolated from Thai fish sauce (*Nam-pla*)” Int J Syst Evol Microbiol 66 1151-1155 (2016)

Kunthiphun S, Endoh R, Takashima M, Ohkuma M, Tanasupawat S, Akaracharanya A, “*Trichosporon heliocopridis* sp. nov., a ureasenegative basidiomycetous yeast associated with dung beetles (*Heliocopris bucephalus* Fabricius)” Int J Syst Evol Microbiol 66 1180-1186 (2016)

Irisawa T, Saputra S, Kitahara M, Sakamoto M, Sulistiani S, Yulineri T, Dinoto A, Ohkuma M, “*Bacteroides caecicola* sp. nov. and *Bacteroides gallinaceum* sp. nov., isolated from the caecum of an Indonesian chicken” Int J Syst Evol Microbiol 66 1431-1437 (2016)

Daroonpunt R, Tanasupawat S, Kudo T, Ohkuma M, Itoh T, “*Virgibacillus kapii* sp. nov., isolated from Thai shrimp paste (*Ka-pi*)” Int J Syst Evol Microbiol 66 832-1837 (2016)

Tanasupawat S, Phongsopitanun W, Suwanborirux K, Ohkuma M, Kudo T, “*Nocardia rayongensis* sp. nov., isolated from Thai peat swamp forest soil” Int J Syst Evol Microbiol 66 1950-1955 (2016)

Phongsopitanun W, Kudo T, Ohkuma M, Pittayakhajonwut P, Suwanborirux K, Tanasupawat S, “*Micromonospora sediminis* sp. nov., isolated from mangrove sediment” Int J Syst Evol Microbiol 66 3235-3240 (2016)

Songsumanus A, Kudo T, Ohkuma M, Phongsopitanun W, Tanasupawat S, “*Actinomadura montaniterrae* sp. nov., isolated

from mountain soil” Int J Syst Evol Microbiol 66 3310-3316 (2016)

Phongsopitanun W, Kudo T, Ohkuma M, Pittayakhajonwut P, Suwanborirux K, Tanasupawat S, “*Streptomyces verrucosisorus* sp. nov., isolated from marine sediments” Int J Syst Evol Microbiol 66 3607-3613 (2016)

Harada T, Dang VC, Nguyen DP, Nguyen TA, Sakamoto M, Ohkuma M, Motooka D, Nakamura S, Uchida K, Jinnai M, Yonogi S, Kawahara R, Kanki M, Kawai T, Kumeda Y, Yamamoto Y, “*Enterococcus saigonensis* sp. nov., isolated from retail chicken meat and liver” Int J Syst Evol Microbiol 66 3779-3785 (2016)

Tohno M, Sakamoto M, Ohkuma M, Tajima K, “*Paenibacillus silagei* sp. nov. isolated from corn silage” Int J Syst Evol Microbiol 66 3873-3877 (2016)

Klykleung N, Phongsopitanun W, Pittayakhajonwut P, Ohkuma M, Kudo T, Tanasupawat S, “*Streptomyces phyllanthi* sp. nov., isolated from the stem of *Phyllanthus amarus*” Int J Syst Evol Microbiol 66 923-3928 (2016)

Sujarit K, Kudo T, Ohkuma M, Pathom-Aree W, Lumyong S, “*Streptomyces palmae* sp. nov., isolated from oil palm (*Elaeis guineensis*) rhizosphere soil” Int J Syst Evol Microbiol 66 3983-3988 (2016)

Minegishi H, Shimogaki R, Enomoto S, Echigo A, Kondo Y, Nagaoka S, Shimane Y, Kamekura M, Itoh T, Ohkuma M, Nunoura T, Takai K, Usami R, “*Halopiger thermotolerans* sp. nov., a thermo-tolerant haloarchaeon isolated from commercial salt” Int J Syst Evol Microbiol 66 4975-4980 (2016)

Iino T, Ohkuma M, Kamagata Y, Amachi S, “*Iodidimonas muriae* gen. nov., sp. nov., an aerobic iodide-oxidizing bacterium isolated from brine of a natural gas and iodine recovery facility, and proposals of *Iodidimonadaceae* fam. nov., *Iodidimonadales* ord. nov., *Emcibacteraceae* fam. nov. and *Emcibacterales* ord. nov.” Int J Syst Evol Microbiol 66 5016-5022 (2016)

Kondo Y, Minegishi H, Echigo A, Shimane Y, Kamekura M, Itoh T, Ohkuma M, Tanaka A, Takahashi-Ando N, Fukushima Y, Yoshida Y, Ihara K, Usami R, “*Haloparvum alkalitolerans* sp. nov., alkali-tolerant haloarchaeon isolated from commercial salt” Int J Syst Evol Microbiol 66 5314-5319 (2016)

Gao F, Al-Saari N, Rohul Amin AKM, Sato K, Mino S, Suda W, Oshima K, Hattori M, Ohkuma M, Hargreaves PI, Meirelles PM, Thompson FL, Thompson C, Gomez-Gil B, Sawabe T, Sawabe T, “*Vibrio ishigakensis* sp. nov., in *Halioticoli* clade isolated from seawater in Okinawa coral reef area, Japan” Syst Appl Microbiol 39 330-335 (2016)

Cho O, Ichikawa T, Kurakado S, Takashima M, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T, “Draft genome sequence of the causative antigen of summer-type hypersensitivity pneumonitis, *Trichosporon domesticum* JCM 9580” Genome Announc 4 e00651-16 (2016)

Masuya H, Manabe R, Ohkuma M, Endoh R, “Draft genome sequence of *Raffaelea quercivora* JCM 11526, a Japanese oak wilt pathogen associated with the platypodid beetle, *Platypus quercivorus*” Genome Announc 4 e00755-16 (2016)

Wu L, Sun Q, Desmeth P, Sugawara H, Xu Z, McCluskey K, Smith D, Alexander V, Lima N, Ohkuma M, Robert V, Zhou Y, Li J, Fan G, Ingsriswang S, Ozerskaya S, Ma J, “World data centre for microorganisms: an information infrastructure to explore and utilize preserved microbial strains worldwide” Nucleic Acids Res 45 D611-D618 (2017)

International Conferences (Invited)

Itoh T, “Challenges of a new era for culture collections: a curator's view” The 50th Anniversary of World Data Center for Microorganisms, Beijing China, September 2016

Takashima M, Manabe R, Sriswasdi S, Iwasaki W, Endo R, Ohkuma M, Sugita T, “Upgrading a sequence-based yeast classification system: a genome-wide phylogenetic study of the order Trichosporonales” 14th International Congress on Yeasts, Awaji Island Japan, September 2016

Endo R, Ohkuma M, “Transport of yeast consortium by the forest pest ambrosia beetle *Platypus quercivorus* (Platypodidae, Coleoptera)” 14th International Congress on Yeasts, Awaji Island Japan, September 2016

Ohkuma M, “Recent activities of RIKEN BRC-JCM” The 8th ANRRC International Meeting, Kyoto Japan, September 2016

International Conferences (Participants): 5

Domestic Conferences (Invited)

Endo R, Manabe R, Kinjyo Y, Suzu K, Takashima M, Ohkuma M, “Draft genome sequencing of various eukaryotic microbes and refinement of JCM online strain catalogue” 11th Meeting of Industrial Non-Conventional Yeasts Japan, Tokyo, May 2016

Takashima M, “Upgrading knowledge bases for yeast classification systems based on taxonomic study focusing particularly on inter- or intra-species diversity and genome analyses” The 23rd Annual Meeting of Japan Society for Microbial Resources and Systematics, Chiba, July 2016

Takashima M, “Thinking from the front-line” Culture Collection Business Workshop in the 23rd Annual Meeting of Japan Society for Microbial Resources and Systematics, Chiba,

July 2016

Kinjyo Y, “Evolution of non-adaptive trait in symbioses: adaptive significance of inaccurate gene expression in endosymbionts genome” 18th Annual Meeting of the Society of Evolutionary Studies, Tokyo, August 2016

Nishimura Y, “The diversity and evolution of the photosynthetic eukaryotes and their organelle” 12th Meeting of Industrial Non-Conventional Yeasts Japan, Tokyo, November 2016

Domestic Conferences (Participants): 32

Bioresource Information Division

International Conferences (Invited)

Oota S, “Analysis on the mouse gait patterns by using a neuromusculoskeletal model of the laboratory mouse”, The 2nd Japan-EU Workshop on Neurorobotics, Yayoi Auditorium, The University of Tokyo, April 2016.

Oota S, “A study on mouse locomotor functions with a disturbance-based approach”, 6th IEEE RAS&EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob 2016), Singapore, June 2016.

International Conferences (Participants): 1

Bioresource Enginnering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Uchio-Yamada K, Monobe Y, Akagi K, Yamamoto Y, Ogura A, Manabe N, “Tensin2-deficient mice on FVB/N background develop severe glomerular disease” J Vet Med Sci 78 811-818 (2016)

Komeya M, Kimura H, Nakamura H, Yokonishi T, Sato T, Kojima K, Hayashi K, Katagiri K, Yamanaka H, Sanjo H, Yao M, Kamimura S, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Fujii T, Ogawa T, “Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device” Sci Rep 6 21472 (2016)

Loi P, Iuso D, Czernik M, Ogura A, “A new, dynamic era for somatic cell nuclear transfer?” Trends in Biotechnology 34 791-797 (2016)

Motomura K, Oikawa M, Hirose M, Honda A, Togayachi S, Miyoshi H, Ohinata Y, Sugimoto M, Abe K, Inoue K, Ogura A.



“Cellular dynamics of mouse trophoblast stem cells: Identification of a persistent stem cell type” Biol Reprod 94 122 (2016)

Kanemori Y, Koga Y, Sudo M, Kang W, Kashiwabara S, Ikawa M, Hasuwa H, Nagashima K, Ishikawa Y, Ogonuki N, Ogura A, Baba T, “Biogenesis of sperm acrosome is regulated by pre-mRNA alternative splicing of Acrbp in the mouse” Proc Natl Acad Sci USA 113 E3696-3705 (2016)

Inoue H, Ogonuki N, Hirose M, Hatanaka Y, Matoba S, Chuma S, Kobayashi K, Wakana S, Noguchi J, Inoue K, Tanemura K, Ogura A, “Mouse D1Pas1, a DEAD-box RNA helicase, is required for the completion of first meiotic prophase in male germ cells” Biochem Biophys Res Comm 478 592-598 (2016)

Ogura A, “Development of reproductive engineering techniques at the RIKEN BioResource Center” Exp Anim 66 1-16 (2017)

Kojima-Kita K, Kuramochi-Miyagawa S, Nagamori I, Ogonuki N, Ogura A, Hasuwa H, Akazawa T, Inoue N, Nakano T, “MIWI2 as an effector of DNA methylation and gene silencing in embryonic male germ cells” Cell Rep 16 2819-2828 (2016)

Kanatsu-Shinohara M, Tanaka T, Ogonuki N, Ogura A, Morimoto H, Cheng PF, Eisenman RN, Trumpp A, Shinohara T, “Myc/Mycn-mediated glycolysis enhances mouse spermatogonial stem cell self-renewal” Genes Dev 30 2637-2648 (2016)

Watanabe S, Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A, Shinohara T, “Adeno-associated virus-mediated delivery of genes to mouse spermatogonial stem cells” Biol Reprod 96 221-231 (2017)

Mochida K, Hasegawa A, Ogura A, “Recent technical breakthroughs for ARTs in mice” J Mam Ova Res 34 13-21 (2017)

Nakasuji T, Ogonuki N, Chiba T, Kato T, Shiozawa K, Yamatoya K, Tanaka H, Kondo T, Miyado K, Miyasaka N, Kubota T, Ogura A, Asahara H, “Complementary critical functions of Zfy1 and Zfy2 in mouse spermatogenesis and reproduction” PLoS Genet, 13 e1006578 (2017)

Hirose M, Hasegawa A, Mochida K, Matoba S, Hatanaka Y, Inoue K, Goto T, Kaneda H, Yamada I, Furuse T, Abe K, Uenoyama Y, Tsukamura H, Wakana S, Honda A, Ogura A, “CRISPR/Cas9-mediated genome editing in wild-derived mice: generation of tamed wild-derived strains by mutation of the a (*nonagouti*) gene” Sci Rep 7 42476 (2017)

Honda A, Kawano Y, Izu H, Chojjookhuu N, Honsho K, Nakamura T, Yabuta Y, Yamamoto T, Takashima Y, Hirose M, Sankai T, Hishikawa Y, Ogura A, Saitou M, “Discrimination of stem cell status after subjecting cynomolgus monkey pluripotent stem cells to naïve conversion” Sci Rep 7 45285 (2017)

Kaminuma O, Katayama K, Inoue K, Saeki M, Nishimura T, Kitamura N, Shimo Y, Tofukuji S, Ishida S, Ogonuki N, Kamimura S, Oikawa M, Katoh S, Mori A, Shichijo M, Hiroi T, Ogura A, “Hyper-reactive cloned mice generated by direct nuclear transfer of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells” EMBO Reports (in press)

International Conferences (Invited)

Ogura A, “Nuclear transfer for the study of developmental epigenetics” Epigenetic Penetrance of Reproductive Technologies, Teramo Italy, June 2016

Iuso D, “Epigenetic programming and reprogramming during development” Epigenetic Penetrance of Reproductive Technologies, Teramo Italy, June 2016

Ogura A, “Development of Reproductive Engineering Techniques -Its History and the Present Status-” Institute of Animal Science Seminar, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou China, December 2016

Ogura A, “Nuclear transfer for the study of developmental epigenetics” Life Sciences Institute Seminar, Zhejiang University, Hangzhou China, December 2016

International Conferences (Participants): 3

Domestic Conferences (Invited)

Ogura A, “Development of reproductive engineering techniques at the RIKEN BioResource Center” 63th Annual Meeting of JALAS, Kawasaki, May 2016

Ogura A, "Development of ICSI techniques in mammals and their applications to biomedical researches" 34th Annual Meeting of Animal Reproductive Engineering Society, Kawasaki, December 2016

Domestic Conferences (Participants): 13

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Motomura K, Oikawa M, Hirose M, Honda A, Togayachi S, Miyoshi H, Ohinata Y, Sugimoto M, Abe K, Inoue K, Ogura A, “Cellular dynamics of mouse trophoblast stem cells: identification of a persistent stem cell type” Biol Reprod 94 122 (2016)

Chang YH, Yokota H, Abe K, Liu JH, Tsai MD, “Detection and localization of mouse induced pluripotent stem cell formation

using time-lapse fluorescence microscopy images” Accepted as a contributed paper for the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591583 (2016)

Takeda T, Banno K, Yanokura M, Adachi M, Iijima M, Kunitomi H, Nakamura K, Iida M, Nogami Y, Umene K, Masuda K, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Tominaga E, Susumu N, Aoki D, “Methylation Analysis of DNA Mismatch Repair Genes Using DNA Derived from the Peripheral Blood of Patients with Endometrial Cancer: Epimutation in Endometrial Carcinogenesis” Genes (Basel) 7 86 (2016)

Chang YH, Yokota H, Kuniya Abe, Li CC, Tsai MD, “Fluorescence microscopy image processing and visualization for analyzing cell kinematics, proliferation and attachment in mouse embryonic stem cell culture” Accepted as a contributed paper for 2016 IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), DOI: 10.1109/BIBE.2016.44 (2016)

Chang YH, Yokota H, Abe K, Tang CT, Tsai MD, “Automated detection and tracking of cell clusters in time-lapse fluorescence microscopy images” Journal of Medical and Biological Engineering, 37 18-25 (2017)

Hayashi M, Shinozuka Y, Shigenobu S, Sato M, Sugimoto M, Ito S, Abe K, Kobayashi S, “Conserved role of Ovo in germline development in mouse and Drosophila” Sci Rep 6 (2017)

Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D, “Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report” J Obstet Gynaecol Res 43 416-420 (2017)

Hirose M, Hasegawa A, Mochida K, Matoba S, Hatanaka Y, Inoue K, Goto T, Kaneda H, Yamada I, Furuse T, Abe K, “CRISPR/Cas9-mediated genome editing in wild-derived mice: generation of tamed wild-derived strains by mutation of the a (*nonagouti*) gene” Sci Rep DOI: 10.1038/srep42476 (2017)

Yanokura M, Banno K, Adachi M, Aoki D, Abe K, “Genome-wide DNA methylation sequencing revealed that miR-663a is a novel epimutation candidate in CIMP- high endometrial cancer” International Journal of Oncology, in press (2017)

International Conferences (Invited): 1

Abe K, Kondo M, Sugimoto M, “Robust induction of primed pluripotency in mammals: Wnt inhibition is critical for derivation and maintenance of mouse epiblast stem cells” INASCON (International Scientific Conference) 2016, Universiti Sains Malaysia, Health Campus, Kelantan, Malaysia.

May 2016.

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

Abe K, “Robust induction of primed pluripotency in mammals: Wnt inhibition is critical for derivation and maintenance of mouse epiblast stem cells” Seminar on Dept. of Systems Medicine Sakaguchi Laboratory of Keio University, Tokyo, July 2016

Abe K, “Studies on mouse peri-implantation development using developmental mutant and stem cells” Kumamoto University’ s Liaison Office/ Frontier Research Seminar on HIGO program, Kumamoto, July 2016

Abe K, “Robust induction of primed pluripotency in mammals: Wnt inhibition is critical for derivation and maintenance of mouse epiblast stem cells” Tsukuba Global Science Week 2016, Tsukuba, September 2016

Domestic Conferences (Participants): 6

Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Shen J, Shi D, Suzuki T, Xia Z, Zhang H, Araki K, Wakana S, Takeda N, Yamamura K, Jin S, Li Z, “Severe ocular phenotypes in Rbp4-deficient mice in the C57BL/6 genetic background” Lab Invest 96 680-691 (2016)

Yasuda T, Fukada T, Nishida K, Nakayama M, Matsuda M, Miura I, Dainichi T, Fukuda S, Kabashima K, Nakaoka S, Bin BH, Kubo M, Ohno H, Hasegawa T, Ohara O, Koseki H, Wakana S, Yoshida H, “Hyperactivation of JAK1 tyrosine kinase induces stepwise, progressive pruritic dermatitis” J Clin Invest 26 2064-2076 (2016)

Toki H, Minowa O, Inoue M, Motegi H, Karashima Y, Ikeda A, Kaneda H, Sakuraba Y, Saiki Y, Wakana S, Suzuki H, Gondo Y, Shiroishi T, Noda T, “Novel allelic mutations in murine Serca2 induce differential development of squamous cell tumors” Biochem Biophys Res Commun 476, 175-82 (2016)

Inoue H, Ogonuki N, Hirose M, Hatanaka Y, Matoba S, Chuma S, Kobayashi K, Wakana S, Noguchi J, Inoue K, Tanemura K, Ogura A, “Mouse D1Pas1, a DEAD-box RNA helicase, is required for the completion of first meiotic prophase in male germ cells” Biochem Biophys Res Commun 478, 592-8 (2016)



Liu Y, Maekawa T, Yoshida K, Furuse T, Kaneda H, Wakana S, Ishii S, “ATF7 ablation prevents diet-induced obesity and insulin resistance” *Biochem Biophys Res Commun* 478 696-702 (2016)

Hossain MS, Asano F, Fujiyama T, Miyoshi C, Sato M, Ikkyu A, Kanno S, Hotta N, Kakizaki M, Honda T, Kim SJ, Komiya H, Miura I, Suzuki T, Kobayashi K, Kaneda H, Kumar V, Takahashi JS, Wakana S, Funato H, Yanagisawa M, “Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains” *Sci Rep* 6 32453 (2016)

Dickinson ME, Flenniken AM, Ji X, Teboul L, Wong MD, White JK, Meehan TF, Weninger WJ, Westerberg H, Adissu H, Baker CN, Bower L, Brown JM, Caddle LB, Chiani F, Clary D, Cleak J, Daly MJ, Denegre JM, Doe B, Dolan ME, Edie SM, Fuchs H, Gailus-Durner V, Galli A, Gambadoro A, Gallegos J, Guo S, Horner NR, Hsu CW, Johnson SJ, Kalaga S, Keith LC, Lanoue L, Lawson TN, Lek M, Mark M, Marschall S, Mason J, McElwee ML, Newbigging S, Nutter LM, Peterson KA, Ramirez-Solis R, Rowland DJ, Ryder E, Samocha KE, Seavitt JR, Selloum M, Szoke-Kovacs Z, Tamura M, Trainor AG, Tudose I, Wakana S, Warren J, Wendling O, West DB, Wong L, Yoshiki A; International Mouse Phenotyping Consortium; Jackson Laboratory; Infrastructure Nationale PHENOMIN, Institut Clinique de la Souris (ICS); Charles River Laboratories; MRC Harwell; Toronto Centre for Phenogenomics; Wellcome Trust Sanger Institute; RIKEN BioResource Center, MacArthur DG, Tocchini-Valentini GP, Gao X, Flicek P, Bradley A, Skarnes WC, Justice MJ, Parkinson HE, Moore M, Wells S, Braun RE, Svenson KL, de Angelis MH, Herault Y, Mohun T, Mallon AM, Henkelman RM, Brown SD, Adams DJ, Lloyd KC, McKerlie C, Beaudet AL, Bućan M, Murray SA, “High-throughput discovery of novel developmental phenotypes” *Nature* 537 508-514 (2016)

Funato H, Miyoshi C, Fujiyama T, Kanda T, Sato M, Wang Z, Ma J, Nakane S, Tomita J, Ikkyu A, Kakizaki M, Hotta N, Kanno S, Komiya H, Asano F, Honda T, Kim SJ, Harano K, Muramoto H, Yonezawa T, Mizuno S, Miyazaki S, Connor L, Kumar V, Miura I, Suzuki T, Watanabe A, Abe M, Sugiyama F, Takahashi S, Sakimura K, Hayashi Y, Liu Q, Kume K, Wakana S, Joseph S Takahashi JS, Yanagisawa M, “Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice” *Nature* 539, 378-383 (2016)

Yoshizaki K, Furuse T, Kimura R, Tucci V, Kaneda H, Wakana S, Osumi N, “Paternal Aging Affects Behavior in Pax6 Mutant Mice: A Gene/Environment Interaction in Understanding Neurodevelopmental Disorders” *PLoS ONE* 11 e0166665 (2016)

Yoshikawa F, Sato Y, Tohyama K, Akagi T, Furuse T, Sadakata T, Tanaka M, Shinoda Y, Hashikawa T, Itohara S, Sano Y, Ghandour MS, Wakana S, Furuichi T, “Mammalian-Specific Central Myelin Protein Opalin Is Redundant for Normal Myelination: Structural and Behavioral Assessments” *PLoS One* 11 e0166732 (2016)

Ohba K, Takeda K, Furuse T, Suzuki T, Wakana S, Suzuki T, Yamamoto H, Shibahara S, “Microphthalmia-associated transcription factor ensures the elongation of axons and dendrites in the mouse frontal cortex” *Genes Cells* 21 1365-1379 (2016)

Ohnishi T, Miura I, Ohba H, Shimamoto C, Iwayama Y, Wakana S, Yoshikawa T, “A spontaneous and novel Pax3 mutant mouse that models Waardenburg syndrome and neural tube defects” *Gene* 607 16-22 (2017)

Furuse T, Miyake K, Kohda T, Kaneda H, Hirasawa T, Yamada I, Kushida T, Kashimura M, Kobayashi K, Ishino F, Kubota T, Wakana S, “Protein-restricted diet during pregnancy after insemination alters behavioral phenotypes of the progeny” *Genes Nutrition* 12, 1 (2017)

Liu L, Suzuki T, Shen J, Wakana S, Araki K, Yamamura KI, Lei L, Li Z, “Rescue of retinal morphology and function in a humanized mouse at the mouse retinol-binding protein locus” *Lab Invest* Doi: 10.1038/labinvest.2016.156 (2017)

Kitazawa M, Tamura M, Kaneko-Ishino T, Ishino F, “Severe damage to the placental fetal capillary network causes mid- to late fetal lethality and reduction in placental size in Peg11/Rtl1 KO mice” *Genes Cells* 2 174-188 (2017)

Naruse C, Shibata S, Tamura M, Kawaguchi T, Abe K, Sugihara K, Kato T, Nishiuchi T, Wakana S, Ikawa M, Asano M, “New insights into the role of Jmjd3 and Utx in axial skeletal formation in mice” *FASEB J* pii: fj.201600642R (2017)

International Conferences (Invited)

Wakana S, “Principles of mouse phenotyping” 2016 KALAS International Symposium, Gyeongju Korea, August 2016

International Conferences (Participants): 4

Domestic Conferences (Invited)

Wakana S, “Standardized mouse phenotyping and novel concepts of animal model’ s foe human diseases” Seminar in Department of Systems Medicine, Keio University, Tokyo, April 2016

Furuse T. “Does malnutrition during fetal life have a potential as precipitating factor of the developmental disorders? -Findings form comprehensive phenotypic analysis using mouse model-” 86th Annual Meeting of the Japanese Society for Hygiene, Asahikawa, May 2016

Domestic Conferences (Participants): 25

Team for Advanced Development and Evalution of Human Disease Models

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Fukunaga I, Fujimoto A, Hatakeyama K, Aoki T, Nishikawa A, Noda T, Minowa O, Kurebayashi N, Ikeda K, Kamiya K, “In Vitro Models of GJB2-Related Hearing Loss Recapitulate Ca<sup>2+</sup> Transients via a Gap Junction Characteristic of Developing Cochlea” *Stem Cell Reports* 7 1023-1036 (2016)

Toki H, Minowa O, Inoue M, Motegi H, Karashima Y, Ikeda A, Kaneda H, Sakuraba Y, Saiki Y, Wakana S, Suzuki H, Gondo Y, Shiroishi T, Noda T, “Novel allelic mutations in murine Serca2 induce differential development of squamous cell tumors” *Biochem Biophys Res Commun* 476 175-82 (2016)

Inoue M, Toki H, Matsui J, Togashi Y, Dobashi A, Fukumura R, Gondo Y, Minowa O, Tanaka N, Mori S, Takeuchi K, Noda T, ”Mouse models for ROS1-fusion-positive lung cancers and their application to the analysis of multikinase inhibitor efficiency” *Carcinogenesis* 37 452-60 (2016)

International Conferences (Participants): 2

Domestic Conferences (Participants): 4

Mutagenesis and Genomics Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Makino S, Fukumura R, Gondo Y, “Illegitimate translation causes unexpected gene expression from on-target out-of-frame alleles created by CRISPR-Cas9” *Sci Rep* 6 39608 (2016) doi:10.1038/srep39608

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y, Honma M, Nohmi T, “Dose-dependent de novo germline mutations detected by whole-exome sequencing in progeny of ENU-treated male gpt delta mice” *Mutat Res* 810 30-39 (2016)

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y, Honma

M, Nohmi T, “Estimation of the frequency of inherited germline mutations by whole exome sequencing in ethylnitrosourea-treated gpt delta mice” *Genes Environ* 38 10 (2016) doi: 10.1186/s41021-016-0035-y

Toki H, Minowa O, Inoue M, Motegi H, Karashima Y, Ikeda A, Kaneda H, Sakuraba Y, Saiki Y, Wakana S, Suzuki H, Gondo Y, Shiroishi T, Noda T, “Novel allelic mutations in murine Serca2 induce differential development of squamous cell tumors” *Biochem Biophys Res Commun* 476 175-182 (2016)

Inoue M, Toki H, Matsui J, Togashi Y, Dobashi A, Fukumura R, Gondo Y, Minowa O, Tanaka N, Mori S, Takeuchi K, Noda T, “Mouse models for ROS1-fusion-positive lung cancers and their application to the analysis of multikinase inhibitor efficiency” *Carcinogenesis* 37 452-460 (2016)

International Conferences (Invited)

Gondo Y, Makino S, “Another concern of genome editing: Protein expression from the targeted frameshift alleles by CRISPR/Cas9 system” The 10th Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association (AMMRA2016), Hakone Japan May 2016

Gondo Y, Fukumura R, Mori K, Toyoda A, Ishitsuka Y, Makino S, Kotaki H, Nakai Y, Kuhara S, Fujiyama A, “Accumulation and detection of germline spontaneous mutations in C57BL/6JJcl inbred mouse strain” International Mammalian Genome Conference 2016 (IMGC2016)/The Allied Genetics Conference 2016 (TAGC2016), Orlando USA July 2016

Gondo Y, “Spontaneous de novo germline mutation discovery by WGS in the mouse” Sequencing Quality Control Project Phase 2 (SEQC2) Public Workshop, Bethesda USA September 2016

Gondo Y, “Genetics and genomics with mouse mutagenesis” Academia Sinica IMB Seminar/Molecular and Cellular Biology Program, Taipei Taiwan January 2017

International Conferences (Participants): 3

権藤洋一 “遺伝か環境か、バイオリソースが鍵”イオンモールつくば講演会 つくば市、2016年4月17日

権藤洋一 “動物実験の始め方：遺伝子組換えとの関わりを中心に” 芝浦工業大学動物実験講習会講演 さいたま市 2016年9月30日

権藤洋一 “高速シーケンサーを用いた自然発生突然変異の検出と集団遺伝学的解析” 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム、横浜市、2016年11月30日

Domestic Conferences (Participants): 6



Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype

Dickinson ME, Flenniken AM, Ji X, Teboul L, Wong MD, White JK, Meehan TF, Weninger WJ, Westerberg H, Adissu H, Baker CN, Bower L, Brown JM, Caddle LB, Chiani F, Clary D, Cleak J, Daly MJ, Denegre JM, Doe B, Dolan ME, Edie SM, Fuchs H, Gailus-Durner V, Galli A, Gambadoro A, Gallegos J, Guo S, Horner NR, Hsu CW, Johnson SJ, Kalaga S, Keith LC, Lanoue L, Lawson TN, Lek M, Mark M, Marschall S, Mason J, McElwee ML, Newbigging S, Nutter LM, Peterson KA, Ramirez-Solis R, Rowland DJ, Ryder E, Samocha KE, Seavitt JR, Selloum M, Szoke-Kovacs Z, Tamura M, Trainor AG, Tudose I, Wakana S, Warren J, Wendling O, West DB, Wong L, Yoshiki A; International Mouse Phenotyping Consortium; Jackson Laboratory; Infrastructure Nationale PHENOMIN, Institut Clinique de la Souris (ICS); Charles River Laboratories; MRC Harwell; Toronto Centre for Phenogenomics; Wellcome Trust Sanger Institute; RIKEN BioResource Center, MacArthur DG, Tocchini-Valentini GP, Gao X, Flicek P, Bradley A, Skarnes WC, Justice MJ, Parkinson HE, Moore M, Wells S, Braun RE, Svenson KL, de Angelis MH, Herault Y, Mohun T, Mallon AM, Henkelman RM, Brown SD, Adams DJ, Lloyd KC, McKerlie C, Beaudet AL, Bućan M, Murray SA, “High-throughput discovery of novel developmental phenotypes” Nature 537 508-514 (2016)

International Conferences (Invited)

Masuya H, “RDF based integration of biological phenotype data produced in Japan” International Symposium on Designing Semantics, Kyoto March 2017

Masuya H, “RDF-Based data sharing of phenotype data of experimental animals produced from Japan” The 4th International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, Tokyo November 2016

Masuya H, “A portal of biological phenotype data of experimental animals produced in Japan” The 8th ANRRC International Meeting, Kyoto September 2016

Masuya H, “Data integration of phenotype data of disease model animals using Resource Description Framework” 2016 AMMRA&AMPC Meeting, Hakone May 2016

International Conferences (Participants): 9

Domestic Conferences (Invited)

Masuya H, “J-phenome project aiming integration of phenotype data produced in Japan” 10th NBRP database meeting, Mishima, March 2017

Masuya H, “Expansion of research connection via phenotypic data” *Togo-day* symposium 2016, Tokyo, October 2016

Masuya H, “Merits of RDF data for the integration of phenotype information” Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology 2016, Tokyo, September to November 2016

Domestic Conferences (Participants): 12

Ishii Research Collaborative Group

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Liu Y, Maekawa T, Yoshida K, Furuse T, Kaneda H, Wakana S, Ishii S, “ATF7 ablation prevents diet-induced obesity and insulin resistance” Biochem Biophys Res Commun 478 696-702 (2016)

Padavattan S, Thiruselvam V, Shinagawa T, Hasegawa K, Kumasaka T, Ishii S, Kumarevel T, “Structural analyses of the nucleosome complexes with human testis-specific histone variants, hTh2a and hTh2b” Biophys Chem 221 41-48 (2017)

International Conferences (Invited)

Ishii S, “Innate immune memory in macrophages via ATF7-dependent epigenetic changes” Innate Immune Memory, Hinxton, Cambridge, UK, 14-16 March 2017

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

石井俊輔：環境要因によるエピゲノム変化の世代を超えた遺伝、第10回日本エピジェネティクス研究会年会、大阪、5月19日、2016。

石井俊輔：精子を介したエピゲノム情報の伝達、ワークショップ「染色体研究の最前線」、大阪、1月17日、2017

Domestic Conferences (Participants): 1

Shinozaki Research Collaborative Group

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Takahagi K, Uehara-Yamaguchi Y, Yoshida T, Sakurai T, Shinozaki K, Mochida K, Saisho D, “Analysis of single nucleotide polymorphisms based on RNA sequencing data of diverse bio-geographical accessions in barley” Sci Rep 6 33199 (2016)

Sanchez-Rangel D, Chavez-Martinez AI, Rodriguez-Hernandez AA, Maruri-Lopez I, Urano K, Shinozaki K, Jimenez-Bremont JF, “Simultaneous Silencing of Two Arginine Decarboxylase Genes Alters Development in Arabidopsis” Front Plant Sci 7 300 (2016)

Osakabe Y, Watanabe T, Sugano SS, Ueta R, Ishihara R, Shinozaki K, Osakabe K, “Optimization of CRISPR/Cas9 genome editing to modify abiotic stress responses in plants” Sci Rep 6 26685 (2016)

Honna PT, Fuganti-Pagliarini R, Ferreira LC, Molinari MDC, Marin SRR, de Oliveira MCN, Farias JRB, Neumaier N, Mertz-Henning LM, Kanamori N, Nakashima K, Takasaki H, Urano K, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, Desiderio JA, Nepomuceno AL, “Molecular, physiological, and agronomical characterization, in greenhouse and in field conditions, of soybean plants genetically modified with *AtGolS2* gene for drought tolerance” Mol Breed, 36 157 (2016)

Marinho J, Kanamori H, Ferreira L, Fuganti-Pagliarini R, Carvalho J, Freitas R, Marin S, Rodrigues F, Mertz-Henning L, Farias J, Neumaier N, de Oliveira M, Marcelino-Guimaraes F, Yoshida T, Fujita Y, Yamaguchi-Shinozaki K, Shinozaki K, Nakashima K, Nepomuceno A, “Characterization of Molecular and Physiological Responses Under Water Deficit of Genetically Modified Soybean Plants Overexpressing the *AtAREB1* Transcription Factor” Plant Mol Biol Rep 34 410-426 (2016)

Sato H, Todaka D, Kudo M, Mizoi J, Kidokoro S, Zhao Y, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “The *Arabidopsis* transcriptional regulator DPB3-1 enhances heat stress tolerance without growth retardation in rice” Plant Biotech, 14 1765-1767 (2016)

Hoshino A, Jayakumar V, Nitasaka E, Toyoda A, Noguchi H, Itoh T, Shin I T, Minakuchi Y, Koda Y, Nagano A J, Yasugi M, Honjo M N, Kudoh H, Seki M, Kamiya A, Shiraki T, Carninci

P, Asamizu E, Nishide H, Tanaka S, Park K I, Morita Y, Yokoyama K, Uchiyama I, Tanaka Y, Tabata S, Shinozaki K, Hayashizaki Y, Kohara Y, Suzuki Y, Sugano S, Fujiyama A, Iida S, Sakakibara Y, “Genome sequence and analysis of the Japanese morning glory *Ipomoea nil*” Nature Commun, 7 13295 (2016)

Kuromori T, Fujita M, Urano K, Tanabata T, Sugimoto E, Shinozaki K, “Overexpression of *AtABCG25* enhances the abscisic acid signal in guard cells and improves plant water use efficiency” Plant science 251 75-81 (2016)

Kudo M, Kidokoro S, Yoshida T, Mizoi J, Todaka D, Fernie A R, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “Double overexpression of DREB and PIF transcription factors improves drought stress tolerance and cell elongation in transgenic plants” Plant Biotech 15 458-471 (2016)

Soma F, Mogami J, Yoshida T, Abekura M, Takahashi F, Kidokoro S, Mizoi J, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “ABA-unresponsive SnRK2 protein kinases regulate mRNA decay under osmotic stress in plants” Nature Plants, 3 16204 (2017)

Maruyama K, Ogata T, Kanamori N, Yoshiwara K, Goto S, Yamamoto YY, Tokoro Y, Noda C, Takaki Y, Urawa H, Iuchi S, Urano K, Yoshida T, Sakurai T, Kojima M, Sakakibara H, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “Design of an optimal promoter involved in the heat-induced transcriptional pathway in Arabidopsis, soybean, rice, and maize” Plant J, 89 672-680 (2017)

Urano K, Maruyama K, Jikumaru Y, Kamiya Y, Yamaguchi-Shinozaki K, Shinozaki K, “Analysis of plant hormone profiles in response to moderate dehydration stress” Plant J 90 17–36 (2017)

Todaka D, Zhao Y, Yoshida T, Kudo M, Kidokoro S, Mizoi J, Kodaira K S, Takebayashi Y, Kojima M, Sakakibara H, Toyooka K, Sato M, Fernie A R, Shinozaki K, Yamaguchi-Shinozaki K, “Temporal and spatial changes in gene expression, metabolite accumulation and phytohormone content in rice seedlings grown under drought stress conditions” Plant J 90 61-78 (2017)

International Conferences (Invited)

Shinozaki K, “Introduction of discussion on engineering for water stress tolerance” Gordon Research Conference on Salt & Water Stress in Plants Les Diablerets, Switzerland, May 29-June 3 2016



Shinozaki K, “Plant Responses and Tolerance to Severe Environmental Stress Conditions” 2016 TSPB Annual Meeting & Symposium on Climate Change: Evolutionary Stratiefies in Plants Taichung Taiwan, Novvember 26-27 2016 (KeyNote Lecture)

International Conferences (Participants): 15

Domestic Conferences (Participants): 32



# 適切な運営に向けた取り組み

Initiatives for the Better Management of the RIKEN BioResource Center





# 広報活動

## Publicity Activities

### 社会とのつながり

#### Interaction with General Public

バイオリソース事業の意義や活動を広く市民にご理解頂けるよう、情報発信に努めております。

We are working to make information available to help more people understand the significance of bioresources project and learn about the activities of these projects that rely on the support of the general public.

#### ■BRC一般公開イベントinイオンモールつくば Open days-pre-event in AEON MALL Tsukuba

●2016年4月17  
〈テーマ〉科学の街つくばでキッズ博士になろう  
〈来場者数〉230名  
バイオリソースセンターの一般公開の宣伝の為にイオンモールつくばでイベントを行いました。講演、ぬりえ、身近な野菜の顕微鏡観察、DNAストラップ作りを買い物にきた子供連れの親子向けに行いました。スタンプラリーの台紙にイオンのスタンプを押し、その台紙を持って理研の一般公開に来てスタンプを押した観客に景品を配りました。  
PR event has been held in AEON MALL Tsukuba, prior to RIKEN BioResource Center (BRC) open days. The event targeted shoppers with kids and included lecture, coloring, observation of common vegetables under microscope, and making DNA-strap. Visitors who collected series of stamps at both Aeon and RIKEN BRC were given a giveaway.

#### ■理研バイオリソースセンター一般公開 RIKEN BioResource Center Open days

●2016年4月22日・23日  
〈テーマ〉きみの目は 未来いのぞく むしめがね 私たちの未来を支えるバイオリソース  
〈来場者数〉1,425名  
〈講演会〉かがく喫茶  
◆『目に見えないけど大切なパートナー』微生物材料開発室：坂本光央  
◆『安心な農業の実現に向けた試み』実験植物開発室：安部洋  
●April 22-23, 2016  
< Theme > Your eyes can look in the future  
Bioresource supports our future  
< Number of visitors > 1,425  
< Lecture >  
◆Invisible but a valuable partner, Mitsuo Sakamoto, Microbe Division/Japan Collection of Microorganisms  
◆Our approaches for the realization of safety agricultural production, Hiroshi Abe, Experimental Plant Division

#### ■つくばちびっ子博士 Tsukuba Chibikko Hakase

つくばちびっ子博士は、小中学生が「最優秀ちびっ子博士」を目指し、つくば市内にある研究機関で行う展示やイベントに参加する科学体験イベントです。バイオリソースセンターでもこのイベントに協力し、科学にふれあう場を提供しています。  
Tsukuba Chibikko Hakase is a science learning event featuring exhibitions and events held at research institutes located in Tsukuba, which attempts to encourage local elementary and junior high school students to become great “little scientists.” The BioResource Center also participates in the event, providing an opportunity for children to experience science.

●2016年8月18日  
〈テーマ〉細胞材料開発室の施設見学とiPS細胞の観察  
〈参加者数〉38名  
細胞保存施設、細胞培養操作に使用する安全キャビネットやCO<sub>2</sub> インキュベーターなどの実験機器の見学をして頂きました。  
また、実際の細胞培養操作のデモンストレーションを行い、細胞はどのように培養されているかを解説しました。さらには注目のiPS細胞の実物を観察して頂きました。

●Aug. 18, 2016: Number of participants: 38  
Theme: Lab tour and observation event of iPS cells for kids, guided by cell engineering division  
Participants visited cell engineering division facilities, including cell preservation room, biological safety cabinets and CO<sub>2</sub> incubators.  
We demonstrated and explained how cell lines are maintained, and they took a close look at iPS cells.

#### ■広報イベントへの出展・開催 Events which RIKEN BRC held or exhibited in

2016.4.17	BRC一般公開イベントinイオンモールつくば Held open days pre-event in AEON MALL Tsukuba	2016.11.5-6	筑波大学学園祭「つくば研究紹介」への出展 「ゲノム・DNA・遺伝子からみた生命科学のこれから」 (新規変異マウス研究開発チーム) University of Tsukuba Festival “Tsukuba Researches: RIKEN”, “Perspectives of Life Sciences via Genome, DNA and Gene”(Mutagenesis and Genomics Team)
2016.4.22-23	理研バイオリソースセンター一般公開の開催 Held open days in RIKEN BioResource Center	2016.11.19	大阪地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Osaka campus
2016.4.23	和光地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Wako campus	2016.12.10	出前授業荒川第三中学校おもしろ探求授業 『生命と進化：DNAに触れて生命・進化の謎に迫る』 (新規変異マウス研究開発チーム) Arakawa-ku the 3rd Junior High School; Exploration Class with Fun “Life and Evolution: Touch the DNA to approach the mystery of Life ad evolution” (Mutagenesis and Genomics Team)
2016.5.28-29	名古屋科学館にて国際植物の日記念観察会 『春だ!緑だ!植物だ! 植物科学の現在と未来』開催 (実験植物開発室) Held the Fascination of Plants Day memorial observing event entitled “Spring the season of green has come! Let's talk about plants! Plant sciences, present and future” at Nagoya City Science Museum (Experimental Plant Division)	2016.12.14-16	アグリビジネス創出フェアへの出展 Exhibited in Agribusiness Creation Fair 2016, Koto
2016.7.30	仙台地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Sendai campus	2016.12.16	日本分子生物学会講師派遣事業 『いのちの謎はゲノムのなかに：メンデルの発見から150年いまパーソナルゲノムの時代に』(新規変異マウス研究開発チーム) The Molecular Biology Society of Japan Lecturer Dispatch Program Tokai University Takanawadai Senior High School “The Mystery of Life is in the Genome: 150 years since the Mendel's Discovery now to the Era of Personal Genome” (Mutagenesis and Genomics Team)
2016.8.18	つくばちびっ子博士開催 Participated in Tsukuba Chibikko Hakase	2017.1.31	SATテクノロジー・ショーケースinつくば2017へ出展 Exhibited in SAT Technology Showcase in Tsukuba, 2017
2016.9.10	横浜地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Yokohama campus	2017.2.9	第9回つくば産産学連携促進市in アキバへ出展 Exhibited in the 8th Tsukuba City's Event, Akihabara
2016.9.13 -10.7	つくば市役所展示コーナーにパネル出展 Exhibited in Tsukuba City Hall		
2016.11.5	神戸地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Kobe campus		

#### ■新聞での紹介 RIKEN BRC in newspapers

●「アトピー性皮膚炎 原因遺伝子を発見」 読売新聞(4月26日)、日刊工業新聞(4月26日)、日経産業新聞(4月26日)、朝日新聞(4月26日)、毎日新聞(5月5日)、薬事日報(6月3日)  “Gene responsible for atopic dermatitis identified” Yomiuri Shimbun (April 26), Business & Technology Daily News (April 26), The Nikkei Business Daily (April 26), The Asahi Shimbun (April 26), The Mainichi (May 5), Yakuji Nippou (June 3)	●「難聴発生の経過 再現」 読売新聞(11月11日)、日刊工業新聞(11月11日)、科学新聞(11月18日)、日経産業新聞(11月21日)  “Stem cells provide sound in vitro models for deafness” Yomiuri Shimbun (November 11), Business & Technology Daily News (November 11), The Science News (November 18), The Nikkei Business Daily (November 21)
●「精子頭部形成、たんぱく質」 日経産業新聞(6月16日)、日本経済新聞(6月17日)  “Protein that regulates sperm head formation specified” The Nikkei Business Daily (June 16), The Nikkei (June 17)	●「父の加齢が仔の行動異常に関係」 科学新聞(12月2日)  “Paternal age may be associated with offspring behavioral abnormality” The Science News (December 2)
●「古墳壁画の微生物 研究者へ」 朝日新聞(6月30日)、日経産業新聞(6月30日)、日本経済新聞(6月30日)、化学工業日報(7月8日)、大阪読売新聞(7月22日)  “Researchers gain access to microorganisms from ancient tumuli” The Asahi Shimbun (June 30), The Nikkei Business Daily (June 30), The Nikkei (June 30), The Chemical Daily (July 8), Osaka Yomiuri Shimbun (July 22)	●「外来汚染 2時間で検査」 日刊工業新聞(1月11日)、日経産業新聞(1月11日)、化学工業日報(1月11日)  “Simple kit detects gene contaminations in two hours” Business & Technology Daily News (January 11), The Nikkei Business Daily (January 11), The Chemical Daily (January 11)
●「異種交配のハイブリッドゲノム 安定化する要因解明」 化学工業日報(7月21日)  “Researchers elucidate factors to improve genome stability in interspecies hybrids” The Chemical Daily (July 21)	●「ハエ・マウスの生殖細胞形成 共通遺伝子発見」 化学工業日報(1月12日)  “A novel gene involved in germ cell formation commonly discovered in fruit fly and mice” The Chemical Daily (January 12)
●「遺伝子改変マウス実験データベース統合」 日経産業新聞(9月21日)、化学工業日報(9月27日)  “Database of genetically modified mice integrated” The Nikkei Business Daily (September 21), The Chemical Daily (September 27)	●「乾燥に強い植物解明」 日経産業新聞(1月12日)、化学工業日報(1月13日)  “Drought tolerance mechanism elucidated in plant” The Nikkei Business Daily (January 12), The Chemical Daily (January 13)
●「単一遺伝子ノックアウトマウス作製過程で致死遺伝子発見」 科学新聞(10月28日)  “Lethal genes identified in the process of generating single-gene knockout mice” The Science News (October 28)	●「野生マウスをおとなしく」 日刊工業新聞(2月15日)、化学工業日報(2月16日)  “Wild-derived mice tamed” The Nikkei Business Daily (February 15), The Chemical Daily (February 16)
●「眠り制御の2遺伝子発見」 読売新聞(11月6日)、日本経済新聞(11月7日)、朝日新聞(11月20日)  “Genetic analysis identifies proteins controlling sleep in mice” Yomiuri Shimbun (November 6), The Nikkei (November 7), The Asahi Shimbun (November 20)	



見学・視察 Visitors

来訪日 Date	見学者・視察者 Visitor	人数 No.of visitors	来訪日 Date	見学者・視察者 Visitor	人数 No.of visitors
2016.4.4	新潟県立新発田高等学校 Niigata Prefectural Shibata High School	20	2016.10.5	島根県立松江北高等学校 Shimane Prefectural Matsue Kita High School	11
2016.4.5	茨城県立牛久高等学校 Ibaraki Prefectural Ushiku High School	46	2016.10.11	韓国未来創造科学部・韓国生命工学研究院視察 Visit of KRIBB and MSIP	4
2016.5.24	スウェーデン大使館科学・イノベーション部視察 Visit of Office of Science and Innovation,Embassy of Sweden	6	2016.10.13	島根県立大田高等学校 Shimane Prefectural Ohda Senior High School	15
2016.6.2	栃木県立栃木高等学校 Tochigi Prefectural Tochigi High School	21	2016.10.13	日立マクセル つくばOB会 Alumni Association of Hitachi Maxell in Tsukuba	15
2016.6.22	茨城県立古河中等教育学校 Ibaraki Prefectural Koga Secondary School	42	2016.10.26	沖縄県立球陽高等学校 Okinawa Prefectural Kyuyo Senior High School	44
2016.7.15	西武学園文理高等学校 Seibu Gakuen Bunri Senior High School	30	2016.11.9	群馬県立桐生高等学校 Gumma Prefectural Kiryu High School	42
2016.7.21	國學院高等学校 Kokugakuin Hgih School	23	2016.11.10	東京学芸大学附属国際中等教育学校 Tokyo Gakugei University International Secondary School	25
2016.7.26	三重県立松阪高等学校 Mie Prefectural Matsusaka High School	44	2016.11.15	茨城県立土浦第一高等学校 Ibaraki Prefectural Tsuchiura First High School	20
2016.7.28	山梨県立巨摩高等学校 Yamanashi Prefectural Koma High School	43	2016.11.22	埼玉県立熊谷高等学校 Saitama Prefectural Kumagaya High School	42
2016.7.29	福岡県立八幡高等学校 Fukuoka Prefectural Yahata High School	42	2016.11.25	仙台青陵中等教育学校 Sendai Seryo Secondary School	41
2016.8.2	福岡県立鞍手高等学校 Fukuoka Prefectral Kurate High School	43	2016.12.1	熊本県立宇土高等学校 Kumamoto Prefectural Udo High School	29
2016.8.4	香川県立高松北高等学校 Kagawa Prefectural Takamatsu Kita Senior High School	10	2016.12.8	宮崎県立宮崎北高等学校 Miyazaki Prefectural Miyazaki Kita High School	19
2016.8.5	岩手県立釜石高等学校 Iwate Prefectural Kamaishi High School	20	2016.12.20	青森県立五所川原高等学校 Aomori Prefectural Goshogawara High School	44
2016.8.8	埼玉県立伊奈学園総合高等学校 Saitama Prefectural Inagakuen Senior High School	43	2016.12.22	山形県立東桜学館高等学校 Yamagata Prefectural Touhgakkan Senior High School	19
2016.8.10	山梨英和高等学校 Yamanashi Eiwa Senior High School	31	2017.1.5	江戸川学園取手高等学校 Edogawa Gakuen Tride Senior High School	31
2016.8.17, 19	山根 一眞理研相談役 視察 Visit of Mr.Kazuma Yamane, RIKEN Advisor	9	2017.1.16	東京学芸大学附属国際中等教育学校 Tokyo Gakugei University International Secondary School	30
2016.8.24	沖縄科学技術向上事業 Okinawa Prefectural Board of Education Prefectural School Education Division	12	2017.1.26	鳥取県立倉吉東高等学校 Tottori Prefectural Kurayoshi Higashi High School	29
2016.8.25	沖縄科学技術向上事業 Okinawa Prefectural Board of Education Prefectural School Education Division	14	2017.2.3	大分県立日田高等学校 Oita Prefectural Hita Senior High School	45
2016.8.29	東京都立多摩科学技術高等学校 Tokyo Metropolitan Tama High School of Science and Technology	31	2017.2.17	筑波大学 (NPO 法人 雇用人材協会) Employment Human resources Consortium	15
2016.9.1	筑波大学生命環境系 School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba	13	2017.3.16	沖縄科学技術向上事業 Okinawa Prefectural Board of Education Prefectural School Education Division	25
2016.9.9	佐野日本大学高等学校 Sanonihondaigaku High School	40	2017.3.28	栃木県立宇都宮中央女子高等学校 Tochigi Prefectural Utsunomiya Chuo Girls' High School	42
2016.9.14	岩手県立一関第一高等学校 Iwate Prefectural Ichinoseki Daiichi Senior High School	44		2016年度見学者・視察者数合計 Total of Visotors	1,228
2016.9.30	旧電総研情報関係OB会 Alumni Association of Formerly ElectroTechnical Laboratory	9			
2016.10.4	広島市立安佐北高等学校 Hiroshima Prefectural Asa Kita Senior High School	5			

研究コミュニティとのつながり  
Interaction with Research Community

理研BRCは最新のリソースをより効果的に利用して頂くために、そして最新の研究ニーズをリソース整備に役立てるために、研究者コミュニティとのつながりを大切にしています。  
The RIKEN BRC, we are serious about forming links with the research community, in order to ensure more effective use of our latest resources, and to reflect the latest research needs in our preparation of resources.

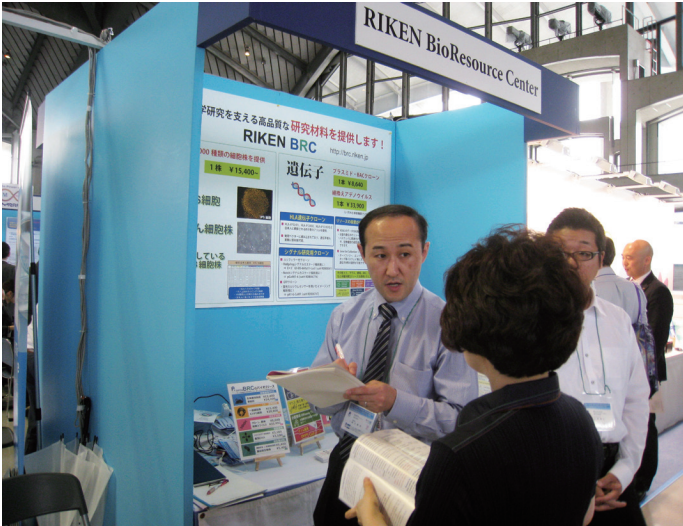
学会での啓発活動 Making our activities known at conferences

理研BRCでは、学会やイベントを通じて、より確かなバイオリソースの利用を促すことを目的とした広報活動を行なっています。  
The RIKEN BRC is working to publicize its activities through participation in conferences and events, for promoting active use of its bioresources.

学会などでの宣伝

Exhibition in conference

2016.6.29 -7.3	The 27th International Conference on Arabidopsis Research, Gyeongju, Korea
2016.10.6-8	第75回日本癌学会学術総会付設展示会（横浜） The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama
2016.11.30 -12.2	第39回日本分子生物学会年会（横浜） 実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」 ナショナルバイオリソースプロジェクト The 39th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Yokohama Special Exhibition of National BioResource Project
2016.12.5-7	第45回日本免疫学術総会学会（宜野湾） The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Ginowan
2017.3.18-20	日本農芸化学会2017年度大会（京都） The 2017 Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry, Kyoto





人材育成への取り組み

Efforts to Foster Personnel

BRC セミナー BRC Seminar

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Invited Speaker	所属 Organization
2016.5.23	AHNAK, controlling body weight and metabolism by regulating white and brown adipogenesis	Je Kyung Seong	Professor, Laboratory of Developmental Biology and Genomics, College of Veterinary Medicine, Interdisciplinary Program for Bioinformatics and Program for Cancer Biology, Seoul National University, Seoul, Korea
2016.10.28	Role of Newly Discovered Oocyte Factors in Regulating Maternal-zygotic Transition in Mammals	Heng-Yu Fan	Life Sciences Institute Zhejiang University, Hangzhou, China
2016.11.25	ラマン散乱光顕微鏡法を用いた細胞指紋技術の開発等応用 Development and applications of Cellular Finger-printing by using Raman spectroscopy	渡邊 朋信 Tomonobu Watanabe 市村 垂生 Taro Ichimura	理化学研究所 生命システム研究センター 先端バイオイメージング研究チーム Laboratory for Comprehensive Bioimaging, Quantitative Biology Center; QBIC, RIKEN
2016.12.21	Allelic chromatin accessibility identifies a DNA methylation-independent mechanism of genomic imprinting	井上 梓 Azusa Inoue	Yi Zhang's lab at Harvard Medical School, USA
2017.3.8	PD-1とがん、そして自己と非自己の識別 PD-1, cancer, and self-nonself discrimination	石田 靖雅 Yasuo Ishida	奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 Graduate School of Biological Sciences Nara Institute of Science and Technology

業務報告会 Reporting Sessions

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2016.5.12	実験植物ミナトカモジグサ-穀物への橋渡しのために- Brachypodium distachyon - An experimental plant that bridges the gap between Arabidopsis and crops	石山 賀奈子 Kanakano Ishiyama 小林 正智 Masatomo Kobayashi	実験植物開発室 Experimental Plant Division
	JCMにおける品質管理の現状と課題 Quality management of microbial cultures at JCM and its points at issue	工藤 卓二 Takuji Kudo	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2016.5.26	マウスリソースを利用した神経系の研究 The Use of Experimental Animals to Elucidate the Function of Complex Nervous Systems	仲柴 俊昭 Toshiaki Nakashiba	実験動物開発室 Experimental Animal Division
2016.6.2	実験進化学的アプローチによるENUミュータジェネシスリソースの活用 An experimental approach to elucidate the isochore evolution with ENU mutagenesis	太田 聡史 Satoshi Oota	情報解析技術室 Bioresource Information Division
	母体のone carbon metabolism異常が子孫の行動表現型に与える影響の評価 Evaluation of maternal alteration in the one carbon metabolism on behavioral phenotypes in progeny	古瀬 民生 Tamio Furuse	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
2016.6.17	WGSを用いたC57BL/6Jcl系統における自然突然変異の検出 Detction of spontaneous mutations in C57BL/6Jcl by WGS	福村 龍太郎 Ryutaro Fukumura	新規異変マウス研究開発チーム Mutagenesis and Genomics Team
	シロアリの好アルカリ性共生細菌由来糖化酵素遺伝子リソース BioResource of glycoside hydrolase genes from alkalophilic symbiotic bacillus of the termites.	岸川 昭太郎 Shotaro Kishikawa	遺伝子材料開発室 Gene Enginnering Division
2016.7.13	排泄物を利用した非侵襲的マウスメタボローム解析-NMRによる網羅的探索の試み- Untargeted metabolic profiling approach by NMR spectrometry as a mouse non-invasive phenotyping technology	美野輪 治 Osamu Minowa	疾患モデル評価研究開発チーム Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models
	グルーブウェア等を使った寄託プロセス改善に向けて Toward improvement of deposition process of bioresources using groupwares	樹屋 啓志 Hiroshi Masuya	マウス表現型知識化研究開発ユニット Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype
2016.7.21	分化能を持つ細胞材料の定量的品質管理法の開発 Development of a quantitative method to evaluate the differentiation abilities of cell resources	須藤 和寛 Kazuhiro Sudo	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
	海外微生物資源収集の現状と課題 Collection of microbial resources from overseas: practices and measurements	伊藤 隆 Takashi Ito	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2016.9.1	リソース品質向上のための外部研修とグループワークでの学び Learning in external training and group works for the resource quality Improvement	中田 初美 Hatsumi Nakata	実験動物開発室 Experimental Animal Division
	ナীব型一プライム型多能性幹細胞を分けるエピジェネティックバリアー形成過程の解析から明らかとなった新規DNAメチル化機構について Novel DNA methylation mechanism revealed by the study on epigenetic barrier that distinguishes naïve and primed pluripotency	浦 大樹 Hiroki Ura	疾患ゲノム評価研究開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
2016.9.29	X線CTを用いた高解像度マウス表現型イメージング法の開発 Development of high resolution phenotyping method using the X-ray computed tomography	田村 勝 Masaru Tamura	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
	植物培養細胞に関する文献の収集と情報処理の効率化 Collection of research papers related to plant cell lines and efficient information processing for construction of bibliographic database	小林 俊弘 Toshihiro Kobayashi	実験植物開発室 Experimental Plant Division
2016.10.13	成熟マウスのBRC新規排卵法および三種混合麻酔薬の検討 BRC-new-ovulation method for adult mice and trial of anesthetic mixture of three drugs	長谷川 歩未 Ayumi Hasegawa	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division



実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2016.10.20	JCMの移転に伴い提供用標品の形状確認および棚卸し Report of the damage check of JCM ampoules after transfer from Wako Campus to Tsukuba Campus and the inventory update	大和田 勉 Tsutomu Ohwada	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	培養細胞におけるマイコプラズマ検査の改良 Improvement of Mycoplasma test for cultured cells	野口 道也 Michiya Noguchi	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2016.11.24	微生物材料開発室の遺伝子解析業務について Genetic analysis of microbial resources in JCM	飯田 敏也 Toshiya Iida	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains	Mohammad Sarowar Hossain	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
2016.12.8	ガードナー症候群モデルマウスにおける腫瘍の悪性化について Malignant progression of tumors found in the Gardner syndrome model	土岐 秀明 Hideaki Toki	疾患モデル評価研究開発チーム Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models
	Agrobiodiversityの維持を目指したアジア・アフリカにおける植物リソース整備の動き Movement toward plant genomic resource development to preserve agrobiodiversity in Asia and Africa	安部 洋 Hiroshi Abe	実験植物開発室 Experimental Plant Division
2017.1.12	遺伝子材料の広報 Advertisement of DNA materials in the Gene Engineering Division	村田 武英 Takehide Murata	遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division
	エレクトロポレーション法によるマウスゲノム編集 Electroporation-based genome editing of mouse embryos	綾部 信哉 Shinya Ayabe 玉里 友宏 Tomohiro Tamari	実験動物開発室 Experimantal Animal Division
2017.2.2	マウス精子幹細胞の不均一性とCRISPR/Cas9を用いた複数遺伝子の発現制御システムの開発 The heterogeneity of mouse spermatogonial stem cell and development of technology for multiple genes regulation using CRISPR/Cas9 system	鈴木 伸之介 Shinnosuke Suzuki	疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
	マウス受精卵におけるDNA脱メチル化機構の解明 Identifying the molecular mechanism of DNA demethylation in mouse zygotes	畑中 勇輝 Yuki Hatanaka	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division
2017.2.9	ISO9001:2015版アップグレード審査を終えて Essence of ISO9001:2015 and Upgrade Audit at BRC	飯村 恵美 Emi Iimura	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
	Webによる情報公開について Transmission of BRC information	岩瀬 秀 Shigeru lwase	情報解析技術室 Bioresource Information Division
2017.2.27	寄託マウスの清浄化作業ー里親を確保するための取り組みー Cleaning of deposited mice-Traials of keep fostermother-	平岩 典子 Noriko Hiraiwa	実験動物開発室 Experimantal Animal Division
	インフォーマティクス解析システムの実装とマウスリソースにおける変異検出 Implementation of Informatics Pipeline and Detection of genetic variations in the mouse resources	中井 祐治 Yuji Nakai	新規異変マウス研究開発チーム Mutagenesis and Genomics Team
2017.3.9	常染色体劣性形質を示す雄性生殖器官疾患モデルマウスの確立 Development of model for recessively transmitted male genital diseases in mouse	金田 秀貴 Hideki Kaneda	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic

安全な運営のための講習 Training to ensure safe operation

プログラム名 Program	参加者 Trainees	実施回数（参加人数） No.of times (No.of trainees)
放射線業務従事者初期教育訓練 Initial education and training for employees working with radiation	新たに放射線管理区域に立入る予定のある者 Employees scheduled to newly take up duties in radiation controlled areas	計7回実施（20名） 7 times (20 participants)
放射線業務従事者等再教育訓練 Secondary education and training for employees working with radiation	全放射線業務従事者及び全エックス線装置等取扱者 Employees working with radiation, X-ray equipment and the like	計1回実施（対象32名） once (32 participants)
遺伝子組換え実験従事者教育訓練 Education and training for employees experimenting with recombinant DNA	新たに遺伝子組換え実験を行う予定のある者 Employees scheduled to newly commence experiments with recombinant DNA and employees newly working with microbes	計19回実施（47名） 19 times (47 participants)
動物実験従事者及び飼育技術者教育訓練 Education and training for employees conducting animal experiments and animal caretakers	新たに動物実験従事者または飼育技術者の登録を希望する者 Employees who will newly commence animal experiments and employees who wish to register as animal caretakers	計19回実施（30名） 19 times (30 participants)
動物実験従事者及び飼育技術者再教育訓練 Secondary education and training for employees conducting animal experiments and animal caretakers	全動物実験従事者及び飼育技術者 All employees conducting animal experiments and animal caretakers	計1回実施（193名） once (193 participants)
高圧ガス保安教育訓練 Education and training in high-pressure gas safety	液化窒素の液取りを行う予定のある者 Employees scheduled to handle liquid nitrogen	計11回実施（24名） 11 times (24 participants)
バイオセーフティ教育訓練 Education and training for biosafety	各種実験（試薬類の取扱い含む）に従事する者 Employees scheduled to newly take up duties in these areas	計15回実施（40名） 15 times (40 participants)
微生物取扱者教育訓練 Education and training for experiments involving microorganisms	新たに微生物等を取り扱う予定のある者 Employees scheduled to newly commence experiments with experiments involving microorganisms	計11回実施（24名） 11 times (24 participants)
人を対象とする研究に係る教育訓練 Education and training for research involving human subjects	人（ヒト由来試料を含む）を対象とする研究を行う者 Employees scheduled to newly commence experiments with research involving human subjects	計6回実施（7名） 6 times (7 participants)
ヒトES細胞に係る教育研修 Lecture on research ethics for human ES cells	ヒトES細胞研究に係る全研究者 All employees scheduled to study in human ES cells	計1回実施（42名） once (42 participants)

マネジメントシステムの水平展開に向けた取り組み

Efforts to implement and develop the management system throughout all operations

理研BRCで広くマネジメントシステムの理念を広め、またその理念を事業の運営に役立てるために、講習会を実施しています。
 We are holding training workshops to ensure that the principles behind our management system are widely understood throughout the RIKEN BRC, and that these principles are beneficial of use in our operation.

実施日 Date	プログラム名 Program	指導者 Trainer	参加人数 No. of trainees
2016. 5.17 2016. 5.19 2016. 5.23	ISO9001改訂規格 解釈研修(3時間コース) ISO9001 Amended Standard Interpretaion Education (3 hours course)	バイオリソース品質管理支援ユニット 茂木 久雄 Mr. Hisao MOTEGI, Support Unit for Quality Management	12
2016. 9.15 2017. 1.12 2017. 3. 16	ISO 9001基礎知識教育(3時間コース) ISO 9001 Basic Knowledge Education (3 hours course)	バイオリソース品質管理支援ユニット 茂木 久雄 Mr. Hisao MOTEGI, Support Unit for Quality Management	10

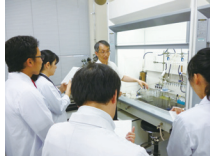


技術研修 Technical Training

提供するバイオリソースをより効果的に利用頂くために、利用者の皆様へ向けての技術研修を実施しております。平成28年度は11回の技術研修を開催し、84名の外部研究者・技術者の方にご参加頂きました。

We give technical trainings for the users of bioresources to use more effectively. In fiscal 2016, we conducted 11 training courses for 84 researchers and technicians from outside of RIKEN BRC.

課題名 Theme	期間 Term of course	受講者数 No. of trainee	実施研究室 Host Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2016/5/13	2	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス可視的表現型解析法Modified SHIRPAに関する技術研修 The Modified SHIRPA technical training course	2016/5/23-27	1	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2016/7/1	5	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースI The course of basic technologies for cell culture; Course I	2016/7/9-10	11	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
シロイヌナズナT87細胞の維持及び外来遺伝子の一過的発現系に関わる技術研修 Technical training course for maintenance and transformation of Arabidopsis T87 cells	2016/8/22-23	5	実験植物開発室 Experimental Plant Division
植物培養細胞の超低温保存に関わる技術研修 Technical training course for the cryopreservation of tobacco BY-2 cells	2016/8/23-24	3	実験植物開発室 Experimental Plant Division
形質転換等シロイヌナズナを用いた実験系の構築に関わる研修 Training course for basic technologies required for Arabidopsis research	2016/8/25-26	4	実験植物開発室 Experimental Plant Division
ミナトカモジグサ(Brachypodium)の栽培に関する技術研修 Training course for cultivation of Brachypodium distachyon Bd21	2016/8/26	3	実験植物開発室 Experimental Plant Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2016/9/2	6	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトES細胞の取扱いに関する技術研修 Technical training on how to handle human embryonic stem cells	2016/10/7	3	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス精子・胚の凍結保存方法に関する技術研修～BRC新過排卵法と次世代マウスの早期作出法～ Training course for cryopreservation of mouse sperm and embryos -BRC-new-ovulation method and rapid production of next generation mice-	2016/10/25-28	4	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースII The course of basic technologies for cell culture; Course II	2016/10/29-30	18	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2016/11/11	2	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
嫌気性微生物の培養・保存に関する技術研修 Training for the cultivation and preservation of anaerobes	2016/11/14-15	4	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2017/1/20	1	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
細胞培養基盤技術講習会コースI The course of basic technologies for cell culture; Course I	2017/1/21-22	8	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトES細胞の取扱いに関する技術研修 Technical training on how to handle human embryonic stem cells	2017/2/3	2	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2017/3/3	2	細胞材料開発室 Cell Engineering Division



サマーコース Summer Course

アジアにおける実験動物科学分野の底上げを目指し若手研究者、大学院生を対象に南京大学モデル動物研究センターと共催でサマーコースを行っています。第5回目のサマーコースは「Mouse Resource Workshop 2016」を理研シンポジウムの支援を受けBRCで開催しました。12の国と地域から31名が参加しました。

日 時：平成28年7月25日(月)～27日(水)  
場 所：バイオリソースセンター  
参加者：31名（中国8名、インド6名、日本3名、韓国2名、フィリピン2名、スペイン2名、フランス2名、ベトナム2名、イタリア1名、台湾1名、バンラデシュ1名、ブラジル1名）  
内 容：講義、研修  
講 師：韓国2名、中国5名、日本13名

Annual educational program “International Summer Workshop of the Mouse” has been co-organized for young scientists and graduate students by Nanjing University and RIKEN BRC, with the aim to improve general levels of Asian life sciences. RIKEN BRC hosted “the 5th International Summer Mouse

Workshop 2016” as a part of the RIKEN Symposium Series. Thirty-one students from 12 countries and region participated.

Dates: July 25 (Mon)~27 (Wed) , 2016  
Place: BioResource Center  
Participants: 31 (China 8, India 6, Japan 3, Korea 2, Philippines 2, Spain 2, France 2, Vietnam 2, Italy 1, Taiwan 1, Bangladesh 1, Brasil 1)  
Style: Lecture & Training  
Lecturers: Korea 2, China 5, Japan 13



海外からの研究生・研修生・実習生の受入れ Acceptance of Foreign Researchers, Students & Interns

海外からも研修生を受け入れ、バイオリソース整備の意義や、そのために必要な技術を広く発信しています(平成28年度:13名)。  
We have been training young researchers and students from overseas to disseminate our knowledge and the technologies.

As of March 31, 2017	
1	Mohammad Sarowar Hossain, University of Tsukuba from Bangladesh (2012/05/01～Present) Government-sponsored Host Lab.: Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic
2	Tamanna Sonia, University of Tsukuba from Bangladesh (2015/11/1～2016/11/30) Government-sponsored Host Lab.: Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
3	Liu Jinsha, University of Tsukuba from China (2015/04/01～Present) International Program Associate Host Lab.: Bioresource Engineering Division
4	Iuso Domenico, Ph.D. from Italy (2016/01/11～Present) JSPS Postdoctoral Fellowship (Short-Term) Host Lab.: Bioresource Engineering Division
5	Binti Ab Samad Maisarah, Science University of Malaysia (2016/09/05～2017/02/24) RIKEN Internship Program Host Lab.: Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
6	Dupuis Chloé, Lille University of Science and Technology, France (2015/5/18～2015/7/24) RIKEN Internship Program Host Lab.: Ishii Research Collaborative Group
7	Liu Binbin, Ph.D. from China (2016/04/01～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Ishii Research Collaborative Group
8	Huynh My Linh, Ph.D. from Vietnam (2016/04/01～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Ishii Research Collaborative Group
9	Sharma Damini, University of Tsukuba from India (2016/08/14～2016/11/30) RIKEN Internship Program & Self-supported Host Lab.: Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
10	Ma Ning, Ph.D., Harbin Medical University, China (2016/07/01～2016/08/31) Government-sponsored Host Lab.: Bioresource Engineering Division
11	Fulkova Helena, Ph.D., Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic (2016/09/29～Present) Research & Development Scientist, Host Lab.: Bioresource Engineering Division
12	Kunthiphun Sineenath, Ph.D., Chulalongkorn University, Thailand (2017/02/20～Present) Government-sponsored Host Lab.: Microbe Division/ Japan Collection of Microorganisms
13	Hoondee Patcharaporn, Chulalongkorn University, Thailand (2017/02/20～Present) Government-sponsored Host Lab.: Microbe Division/ Japan Collection of Microorganisms



# 安全管理の取り組み

## Initiatives in the Area of Safety Management

理研筑波事業所では、事業とその推進を支える研究活動が、各種法令、指針に基づき、安全かつ適切に行なわれるよう努めております。  
RIKEN Tsukuba branch ensure that all research activities in RIKEN Tsukuba area are conducted safely and properly in strict compliance with the relevant laws and guidelines.

### 1. 遺伝子組換え実験安全管理 Safety management for genetic recombination experiments

- (1) 遺伝子組換え生物等規制法  
遺伝子組換え生物の取り扱い等は、法律により、拡散防止措置や廃棄物処理、運搬の手続きが求められています。
- (2) 遺伝子組換え実験安全委員会  
研究計画は、外部の専門家を含めた委員会において、法令への適合性について審査を受けます。  
平成28年度末現在の課題数：22件（P1・P1A・PIP・P2・P2A）
- (3) 教育訓練の実施  
実験従事者は、法令、規程、執るべき拡散防止措置及び安全取扱等について教育訓練を受講します。
- (4) 実験施設・設備の点検  
安全管理室は、実験室の拡散防止措置、表示等の確認及び機器の検査を定期的に実施しています。



教育訓練の様子  
Scene from education and training

- (1) Act on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms.  
It specifies necessary measures to prevent the spread of recombinant organisms, etc. that we deal with, and proper procedures for disposal and transportation of waste products.
- (2) Genetic Recombination Experiments Committee  
Research protocols are reviewed for compliance with the law by safety committee comprising outside experts. As of the end of fiscal 2016: 22 protocols were approved (P1・P1A・PIP・P2・P2A)
- (3) Education and training  
Personnel who perform genetic recombination experiments receive lectures on relevant laws, regulations, measures for preventing the spread of LMOs, and safe handling.
- (4) Inspection of experimental facilities and equipment  
Tsukuba safety center conduct periodic checks on required signs and other measures to prevent the spread of LMOs and inspect equipment in laboratories.

### 2. 動物実験管理 Proper management for animal experiments

- (1) 動物の愛護及び管理に関する法律・研究機関等にお

- る動物実験等の実施に関する基本指針  
理研筑波地区で実施する動物実験は、動物愛護の観点、科学的な観点から動物実験等を適切に実施するためのガイドライン（基本指針）を遵守し、適切な管理を実施しています。
- (2) 動物実験審査委員会  
研究計画は、外部の専門家を含めた委員会において、特に3R（苦痛度軽減、代替法、使用動物数の低減）を重点とし、科学的、倫理的な側面から実験実施が妥当か否かの審査を受けます。  
さらに審査体制、実験動物の管理、飼育施設、教育訓練状況等に関し、基本指針への適合性について自己点検・評価を毎年行い、更に外部検証も実施しています。  
●平成27年度自己点検・評価結果  
実験報告 適正：13件、要改善：0件  
飼育管理報告 適正：6件、要改善：0件
- (3) 教育訓練の実施  
動物実験従事者は、基本指針等及び動物の取扱い等についての教育訓練を毎年受講します。
- (4) 飼育施設等の点検・確認  
飼育・保管・実験に応じた設備等の適正維持のため、定期的に点検・確認を実施しています。



教育訓練の様子  
Scene from education and training

- (1) Act on Welfare and Management of Animals and Fundamental Guidelines for Proper Conduct of Animal Experiments and Related Activities in Academic Research Institutions  
RIKEN Tsukuba branch conduct animal experiments with consideration of both scientific rationale and animal welfare, complying with the Fundamental Guidelines.
- (2) Animal Experiments Committee  
The Animal Experiments Committee comprising outside experts review research proposals and evaluate them in the viewpoint of science and ethics. More practically, protocols are reviewed for the principles of “3Rs” which stand for Reduction of the number of animals used, Refinement of experiments for less invasive technique, and Replacement with alternative technique.  
In addition, the committee conduct voluntary inspection and evaluation every year on our review system, animal management, animal rearing facilities, and the status of education and training, etc. for the conformity with the Fundamental Guidelines. Furthermore the inspection and evaluation are verified by external authorities.  
●Results of voluntary inspection/evaluation for fiscal 2015  
Experiment reports: Appropriate: 13; improvement required: 0, Rearing management reports: Appropriate: 6; improvement required: 0

- (3) Education and training  
Personnel who conduct animal experiments receive lectures every year on the Fundamental Guidelines and appropriate handling of experimental animals.
- (4) Inspection/check of animal rearing facilities  
We conduct periodic inspections and checks to maintain appropriate facilities for animal rearing, storage, and experimentation.

### 3. 研究倫理 Research ethics

- (1) 医学系指針、ゲノム指針、ES指針ほか  
ヒト由来試料の取扱いは、適用を受ける指針に基づき行われます。これら指針の根本にある考え方は、被験者（試料提供者）の尊厳、人権、個人情報を守るための機関の長、研究責任者等の責務、インフォームド・コンセント及び試料の管理等を適正に行うことにあります。
- (2) 研究倫理委員会  
研究計画の倫理的及び科学的妥当性について、医学、生物学、法律、生命倫理に関する専門家及び一般の立場の方を含めた委員会が審査を受け研究を実施しています。  
●平成28年度末現在の課題数：16件
- (3) 教育訓練の実施  
研究者等は、指針及び規程等を踏まえた倫理講習を受講します。

- (1) Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects, Ethical Guidelines for Human Genome and Genetic Sequencing Research, and Ethical Guideline for Human ES cells, etc.  
RIKEN researchers deal with biological materials sourced from humans in accordance with the applicable guidelines. The concept underlying the guidelines is that both the Institutional officials and the principle investigator are responsible for protecting human dignity and rights of the subjects who provide biological specimens for research. Based on this concept, they confirm that informed consent is obtained from the subjects and that all materials are managed appropriately to protect personal information of the subjects.
- (2) Research Ethics Committee  
Research Ethics Committee composed of specialists in medicine, biology, law and bioethics and lay persons, review research proposals in light of ethics and scientific rationale, and approve them if appropriate.  
●As of the end of fiscal 2016: 16 proposals were reviewed
- (3) Education and training  
Researchers and other personnel receive lectures based on the ethical guidelines and regulations.

### 4. その他安全管理 Other issues on safety management

- (1) 安全管理が必要なもの  
前述の1～3の実験には、化学薬品、高圧ガス、放射性物質及び微生物などの取扱いを伴う場合が多く、各法令等に基づく規程等を定め、適正な取扱いを実施しています。また、研究廃棄物、実験排水等についても法令等を遵守し、適正な管理を行っています。

- (2) 労働安全  
労働者の安全確保、設備の健全性の確認等のため、定期的に研究室の巡視点検を行うとともに、安全のためのマニュアル（冊子）や安全衛生情報紙によりその時々



安全のためのマニュアル  
Safety manuals

- (1) Items where safety management is required  
The above-mentioned researches and experiments involve frequent use of chemicals, high-pressure gas, radioactive materials, and microorganisms. Safety center have established in-house code of conducts based on the relevant laws and regulations to ensure that they are handled in an appropriate manner. They also carefully follow the stipulations of applicable laws with regard to management and disposal of waste materials and water.
- (2) Work environment  
RIKEN Tsukuba branch conduct periodical inspection patrol in the laboratories in order to ensure the safety of work environment and check the soundness of equipment. In addition, we provide safety manuals and circulate monthly report with up-to-date topics on safety and health so that all personnel are aware of dangers and hazards associated with their activities.

### 5. 事業の透明性確保のための活動 Ensuring transparency of our operations

理研BRCの事業活動の意義やこれまでの歴史を知っていただくことを目的に、研究室や高度封じ込め実験施設（現在は使用なし）の見学を受け入れています。また、地域住民の方々には、事業活動と安全管理に関する状況を毎年報告する地元説明会を開催し、活動の透明性を確保すべく努めております。

For providing an opportunity to know the history of RIKEN and the significance of BioResource business, Tsukuba branch welcome common citizens to the tours in our laboratories including an advanced containment facility (not presently in use). They hold an annual explanatory meeting for local residents, at which we thoroughly report on our activities, especially our safety management practices, in order to secure transparency of our activities.



研究室の見学の様子  
Scene from laboratory tours



# 予算と人員

## Budget & Personnel Organization

### 予算 Budget

	(百万円/million yen)
● 運営費交付金額／ Government Funding for Operation	2,230
● バイオリソース分譲収入／ User's Fee <sup>1</sup>	153
● 外部資金獲得額／ External Research Grants <sup>2</sup>	290
<sup>1</sup> 平成28年度実績／ FY2016 achievement <sup>2</sup> 間接経費を含む／ Including indirect expenses	

### 人材 Personnel Organization

● 研究開発／ Developmental Research Staffs	366
● 定年制常勤研究者／ Permanent Researchers	33
● 任期制常勤研究者／ Contract Research Staffs	47
● テクニカルスタッフ／ Technical Staffs	78
● 基礎科学特別研究員／ Special Postdoctoral Researchers	2
● 国際プログラムアソシエイト／ International Program Associate	1
● 派遣職員／ Agency Staffs	56
● 客員研究員／ Visiting Staffs	28
● 業務委託・パート等／ Outsourcing, Part-timers	121
● 事務職員／ Administrative Employees & Tsukuba Safety Center Staffs	56
(2017.4.1)	

### 外部資金獲得課題 External Research Grants

#### ■ 実験動物開発室 Experimental Animal Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 中核的拠点整備プログラム NBRP Core facility Upgrading Program	ラットリソースの収集・保存・提供 (ラット凍結胚及び精子のバックアップ保存) Collection, preservation and supply of rat resources (Backup storage of rat frozen embryos and sperm)	分担 Partial	2012.4-2017.3	吉木 淳 Atsushi YOSHIKI
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 基盤技術整備プログラム NBRP Fundamental Technology Upgrading Program	ゲノム編集による難治疾患モデル整備のための 基盤技術開発 Fundamental technology development of genome editing for the establishment of intractable disease models	代表 Representative	2016.10-2017.3	吉木 淳 Atsushi YOSHIKI
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	CFB門未分類肺炎菌の滑走運動と上皮細胞付着機構 に関する研究 Study of gliding movement and epithelial-cell adhesion mechanism found in unclassified pnemonic bacteria of CFB phylum	代表 Representative	2014.4-2017.3	池 郁生 Fumio IKE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	肺バクテリヤの細菌分類の再編と病原因子に基づく 検出法の開発 Reclassification of [ <i>Pasteurella</i> ] <i>pneumotropica</i> and development of detection method based on its virulence factor	分担 Partial	2016.4-2020.3	池 郁生 Fumio IKE
日本チャールス・リバー 共同研究 Collaboration with Charles River Laboratories Japan	ゲノム編集マウスの効率的作製および遺伝品質検査 に関する研究 Development and validation of a genome-edited model creation platform	分担 Partial	2016.2-2017.12	綾部 信哉 Shinya AYABE

#### ■ 実験植物開発室 Experimental Plant Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 PRESTO, Japan Science and Technology Agency	植物形質転換 Generation of transgenic plants that are introduced the designed genes	分担 Partial	2012.4-2017.3	井内 聖 Satoshi IUCHI
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術の 開発 Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture	分担 Partial	2014.10-2019.3	安部 洋 Hiroshi ABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	植物の酸関連ストレス耐性のコアモジュール STOP 1 転写制御システムの分子的理解 Understanding of molecular mechanisms of the core module STOP1 of plants at acid-related stress tolerance	分担 Partial	2015.4-2018.3	井内 聖 Satoshi IUCHI
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	植物防御が関わる害虫の寄主決定メカニズムの解明 Analyses of plant defense mechanisms involved in host plant specification of herbivore	代表 Representative	2014.4-2017.3	安部 洋 Hiroshi ABE

#### ■ 細胞材料開発室 Cell Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 ナショナルバイオリソースプロジェクト 研究開発施設共用等促進費補助金 National BioResource Project	研究用ヒト臍帯血幹細胞の収集・保存・提供 (臍帯血採取機 関からの試料の収集と保存・提供) Collection, preservation and distribution of human umbilical cord blood stem cells for basic research (Collection of umbilical cord blood specimens from a collaborating bank, preservation and distribution of the specimens)	分担 Partial	2012.4-2017.3	中村 幸夫 Yukio NAKAMURA



微生物材料開発室 Microbe Division/Japan Collection of Microorganisms

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 革新的先端研究 開発支援事業ソロタイプ Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation (AMED/PRIME)	難培養微生物の分離培養と微生物間共生機構の解明 Isolation of yet-uncultured microorganisms and elucidation of symbiosis mechanism between the microbe	代表 Representative	2016.4-2020.3	坂本 光央 Mitsuo Sakamoto
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	シロアリ腸内原生微生物の細胞内共生スピロヘータ 細菌のゲノム動態と種分化 Genome dynamics and species divergence of endosymbiotic spirochetes of termite-gut protists	代表 Representative	2016.4-2018.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	One Fungus One Name に対応した酵母の分類体系の 完成 The revision of yeast classification system based on the rule "One Fungus One Name" (Melbourne Code)	代表 Representative	2014.4-2017.3	高島 昌子 Masako TAKASHIMA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	熱帯作物の謎を解く-環境ストレス耐性への共生微生物 寄与の解明 Secrets of the tropical crops - contribution of symbiotic microbes for acquiring tolerance to environmental stresses	分担 Partial	2014.4-2019.3	遠藤 力也 Rikiya ENDO
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	Bacteroidales 目細菌の窒素固定と水素利用の新機能の解明 Study on the novel functions of nitrogen fixation and hydrogen utilization in bacteria of the order Bacteroidales	代表 Representative	2014.4-2017.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	昆虫セルロース消化系の効率化に寄与した代謝因子の探索 Investigation of metabolic factors contributing to the efficiency of cellulose digestive systems in insects	分担 Partial	2014.4-2017.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	口腔バイオフィルムのメタボローム解析：細菌叢代謝活 性から探る口腔疾患リスク指標 Metabolome analysis of oral biofilm : Oral disease risk indicators toexplore from bacterial flora metabolic activity	分担 Partial	2014.4-2018.3	坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	宿主との共進化をメルクマールとした家畜用プロバイ オティクスの選抜と機能開発 Selection of probiotics for livestock taking coevolution with their hosts into account and their functional development	分担 Partial	2013.4-2017.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	土壌動物に関連する微生物生態系の解析と新規バイオ リソースの開発 Analysis of microbial community structure in soil animals for development of microbial bioresources	代表 Representative	2013.4-2018.3	飯田 敏也 Toshiya IIDA
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	我が国の森林における真核微生物多様性の網羅的評価 Comprehensive analysis of species diversity of eukaryotic microorganisms inhabiting the forests in Japan	代表 Representative	2015.4-2018.3	遠藤 力也 Rikiya ENDO
文科省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity Start-up	ミトコンドリアイントロンの解析によるスプライソ ソーマルイントロン進化の解明 Study on spliceosomal intron evolution through inspecting mitochondrial introns	代表 Representative	2016.4-2018.3	西村 祐貴 Yuki NISHIMURA
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術 の開発 (新規還元土壌消毒及び発病抑止土壌の 微生物相の解析) Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture (Microbial community analyses in reductive soil disinfestation and suppressive soil against plant pathogens)	分担 Partial	2014.10-2019.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
戦略的イノベーション創造プログラム (次世代農林水産業創造技術) Cross-ministerial Strategic Innovation Promotion Program (Technologies for creating next-generation agriculture, forestry and fisheries)	持続可能な農業生産のための新たな植物保護技術 の開発 (植物保護に有用な糸状菌の探索と有用微生物 コート種子の開発) Development of novel crop protection technologies for sustainable agriculture (Search for filamentous fungi useful for plant protection and development of useful microbe-coated seed)	分担 Partial	2014.10-2019.3	岡田 元 Gen OKADA

Continued on the next page

微生物材料開発室（続） Microbe Division/Japan Collection of Microorganisms

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
公益財団法人 発酵研究所一般研究助成 A research grant from the Institute for Fermentation, Osaka (IFO)	ヒト腸内からの難培養性微生物の単離とその分類およ びバイオリソース整備 Isolation of yet-uncultured microorganisms from the human gut and maintenance of microbial resources	代表 Representative	2015.4-2017.3	坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO
公益財団法人 発酵研究所 一般研究助成 A research grant from the Institute for Fermentation, Osaka (IFO)	ナノアーキアの検出と培養株確立の試み Detection and approaches to establishing culture systems of nanoarchaea	代表 Representative	2016.4-2018.3	伊藤 隆 Takashi ITOH
鉄鋼環境基金 Steel Foundation for Environmental Protection Technology	金属腐食を引き起こす微生物の新規モニタリング技術 の開発 Development of a novel technique for monitoring iron-corroding microorganisms	代表 Representative	2015.11-2017.10	飯野 隆夫 Takao IINO
シナプテック 共同研究 Collaboration with Synaptech	微生物を用いたバイオマス資源及び産業廃棄物の効 率的利用法に関する研究 Studies on efficient recycling of biomass and industrial waste by microorganisms		2012.4-2018.3	大熊 盛也 Moriya OHKUMA
新日鐵住金 共同研究 Collaboration with NIPPON STEEL & SUMITOMO METAL CORPORATION	原油や金属腐食試料から分離した鉄腐食微生物の鉄腐 食能解析 The evaluation of iron corrosion induced by iron-corroding microorganisms isolated from crude oils and steel materials		2013.10-2017.3	飯野 隆夫 Takao IINO

情報解析技術室 Bioresource Information Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	霊長類ゲノムをモデルとした塩基配列進化の総合的研究 Integrated study of nucleotide sequence evolution using primate genomes as model	分担 Partial	2014.4-2017.3	太田 聡史 Satoshi OTA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	高次運動機能障害の分子病理理解に資する マウス・デジタル脳遺伝子発現解析 Gene expression analysis on the digital mouse brain for understanding of higher motor function disorders	分担 Partial	2014.4-2017.3	太田 聡史 Satoshi OTA

遺伝工学基盤技術室 Bioresurce Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	核移植技術を用いた生殖サイクルのエピジェネティク ス変化の解析 Analysis of epigenome dynamics in germ cells by nuclear transfer	代表 Representative	2013.4-2018.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	大規模な刷り込み型マイクロRNAクラスターの 胎盤形成における役割の解明 Analysis of functions of a large imprinted microRNA gene cluster in placental development	代表 Representative	2016.4-2020.3	井上 貴美子 Kimiko INOUE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	液体窒素およびドライアイスを用いないマウス胚と精子 の保存および輸送法の新規開発 Development of preservation and transportation methods for mouse embryo and sperm without liquid nitrogen and dryice	代表 Representative	2015.4-2018.3	持田 慶司 Keiji MOCHIDA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	染色体分配の正常化による加齢マウス卵子の品質改善 の試み Rescue of age-related meiotic segregation errors in mouse oocytes	代表 Representative	2014.4-2017.3	越後貴 成美 Narumi OGONUKI

Continued on the next page



■ 遺伝工学基盤技術室 ( 続 )Bioresurce Engineering Division

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	抗原特異的モノクローナルT細胞レセプターを介する免疫機構の解明 Analysis of immune systems mediated by antigen-specific monoclonal T-cell receptors	分担 Partial	2015.4-2018.3	井上 貴美子 Kimiko INOUE
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (A) Grant-in-Aid for Young Scientists (A)	エピゲノム編集による体細胞核移植法の改善 Improvement of Somatic Cell Nuclear Transfer technology by Epigenome-editing	代表 Representative	2016.4-2020.3	的場 章悟 Shogo MATOBA
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	新規DNA脱メチル化因子を用いたiPS細胞誘導時の体細胞リプログラミングの改善 Study on improvement of reprogramming efficiency in induction of iPS cells by newly identified DNA demethylation factors	代表 Representative	2015.4-2017.3	畑中 勇輝 Yuki HATANAKA
革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies	遺伝子操作マーマセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発 (マーマセットの顕微授精技術の開発) Development of innovative technologies for genetic engineering and rapid reproduction of the marmoset (Development of microinsemination techniques in marmoset)	分担 Partial	2014.4-2017.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
内藤記念女性研究者研究助成金 The Naito Foundation Subsidy for Female Researchers after Maternity Leave	刷り込み遺伝子近傍に存在するマイクロRNAと妊娠期胎盤過形成との関連性の解明 Analysis of relationships between microRNAs located near imprinted genes and placental hyperplasia	代表 Representative	2015.4-2018.3	井上 貴美子 Kimiko INOUE
文科省 科学研究費補助金 国際共同研究 加速基金 (国際活動支援班) Grant-in-Aid for Scientific Research, Fund for the Promotion of Joint International Research (Fostering Joint International Research)	「生殖活動のエピゲノムダイナミクスとその制御」の国際活動支援についての研究 International activity support for “Epigenome dynamics and regulation in germ cells”	分担 Partial	2016.4-2018.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
内藤記念特定研究助成金 The Naito Foundation Subsidy for Special Project Research	ヒストンバリエント及びその化学修飾による初期胚エピゲノム制御機構の解析 Understanding of epigenome regulation of mouse embryos by histone variants and its epigenetic marks	代表 Representative	2016.3-2017.8	畑中 勇輝 Yuki HATANAKA

■ 疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	発生転換点における エピゲノム機能制御 と ヒト-マウス比較 エピゲノミクス Regulation of epigenome functions at developmental transition points and human-mouse comparative epigenomics	代表 Representative	2016.4-2018.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	エピゲノム制御に基づくモノアレル遺伝子発現の検出と個体内遺伝的多様性の探索 Detection of mono allelic gene expression based on epigenomic regulation and search for genetic diversity generated within one individual	代表 Representative	2016.4-2018.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	X不活性化可視化マウスを用いた遺伝モザイシズム解析とX連鎖遺伝病モデルの作製 Analysis of genetic mosaicism using X-inactivation visualization mouse resource and development of model mouse for X-linked genetic disease	代表 Representative	2014.4-2018.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	エピジェネティック活性をもつ化学物質の影響把握と新たな環境リスクの予防策 Detection of chemical substances with epigenetic activity to protect environmental risk by the adverse outcome pathway approach	分担 Partial	2015.4-2019.3	阿部 訓也 Kuniya ABE
文科省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity Start-up	精子幹細胞の低下した精子形成能力を回復させる技術の開発 Development of technology to rescue the defective spermatogenesis ability	代表 Representative	2015.4-2017.3	鈴木 伸之介 Shinnosuke SUZUKI

■ マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 脳科学研究戦略推進プログラム Strategic Research Program for Brain Sciences (AMED/SRPBS)	自閉スペクトラム症発症とオキシトシンによるその改善効果発現のメカニズムについてのモデル動物研究 Research for animal models in the oxytocin efficacy mechanism of autism spectrum disorders	分担 Partial	2016.4-2020.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	発達障害を中心とする精神疾患の生物学的基盤を検証するマウス総合解析システムの構築 An establishment of mouse phenotyping system for verification of the neurobiological infrastructure on the psychiatric disorders	代表 Representative	2014.4-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	ヒトGWAS データに基づいたAhr発達神経毒性の分子機構の解明 Molecular meachims of developmental neurotoxicity of Ahr based on GWAS data	分担 Partial	2015.4-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	Dnase1l2の機能解析、及び関節融合に関する研究 Molecular analysis of the Deoxyribonuclease l-Like 2 gene and synarthrosis	代表 Representative	2015.4-2018.3	田村 勝 Masaru TAMURA
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	マウス胎児期低栄養により誘導される仔の発達障害様行動感受性遺伝子の探索 Exploration of genes responsible to abnormal behavior of adult mouse caused by malnutrition in fetal life	代表 Representitive	2014.4-2017.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
自治医科大学 共同研究 Collaboration with Jichi Medical University	ミトコンドリアDNAコンジェニックマウスの網羅的表現型解析 Comprehensive phenotype of the mitochondrila DNA congenic mouse		2010.10-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
埼玉医科大学 共同研究 Collaboration with Saitama Medical University	脂肪及び骨芽細胞分化のクロストークを制御するId4およびTysnd1に関する研究 Analyses of the genes, Id4 and Tysnd1, that control the crosstalk between lipid metabolism and osteoblast differentiation		2013.4-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
千葉県がんセンター (試験研究受託) Study Commissioned by Chiba Cancer Center	発がん抵抗性遺伝子座Stmm4の遺伝学的解析 Genetic analysis of a tumor resistance locus, Stmm4		2016.7-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
新潟大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Nigata University	VWM型白質脳症の病態決定染色体領域の同定 Identification of quantitative trait loci governing phenotype severity in vanishing white matter disease model mice		2017.1-2017.6	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
大阪大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Osaka University	Thy28/ThyN1 遺伝子のマウス生体内における機能解析 Physiological functions of the Thy28/ThyN1 gene in mouse		2016.7-2017.2	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
大阪大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Osaka University	GPIアンカー側鎖の生合成及びその生理的意義の解明 Analysis of the biosynthesis and the physiological functions of the side-chain of GPI-anchor		2016.8-2017.1	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
東京大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Tokyo University	ASK1, ASK2, ASK3トリプルノックアウトマウスの表現型解析 Comprehensive phenotyping of ASK1, ASK2, ASK3 triple knockout mouse		2016.7-2017.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
東京大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Tokyo University	核酸認識系TLRの過剰応答を基盤とする疾患調節因子の責任遺伝子座の同定 Identification of the genomic locus for controlling inflammatory phenotypes induced by nucleic acid-sensing TLRs		2017.3-2018.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA



■疾患モデル評価研究開発チーム Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases (AMED)	GJB2変異難聴患者由来iPS細胞によるギャップ結合複合体崩壊を指標とした遺伝性難聴の病態解明と治療研究 Pathogenesis elucidation and therapeutics development to cure hereditary deafness with GJB2 mutation ; innovative approach using iPS-cell-technology recapturing gap junction complex break down process in patient tissues	分担 Partial	2015.4-2018.3	美野輪 治 Osamu MINOWA
日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 Technology Transfer of Innovative Cancer Medicine(AMED)	次世代がん医療創生研究における先進技術支援 Project for Cancer Research And Therapeutic Evolution (P-CREATE)	分担 Partial	2016.5-2022.3	土岐 秀明 Hideaki TOKI
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	マウス内耳の細胞内カルシウム動態観測による加齢性難聴の解析基盤構築 Development of analytical bases for presbycusis mouse model using intracellular Ca <sup>2+</sup> dynamics observation	代表 Representative	2014.4-2017.3	美野輪 治 Osamu MINOWA

■新規変異マウス研究開発チーム Mutagenesis and Genomics Team

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	超高速ゲノム解読に基づくマウス生殖細胞誘発変異検出と微量変異原リスク評価法の確立 Detection of mouse germline mutations by ultra-throughput genomic analyses and development of the risk assessment system for low-dose mutagens	代表 Representative	2013.4-2017.3	権藤 洋一 Yoichi GONDO

■マウス表現型知識化研究開発ユニット Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	生命科学の計測・観察データ相互利用のための情報技術の高度化 Development of advanced technology for interoperability of biological measurement data	代表 Representative	2015.4-2018.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
バイオサイエンスデータベースセンター 統合化推進プログラム Projects of Database Integration Coordination Program/ National Bioscience Database Center	生命と環境のフェノーム統合データベース Development of the integrated database of phenome	代表 Representative	2014.4-2017.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA
文科省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research	表現形質の異常を高精度に検出可能な手法の開発 Development of a method enabling highly accurate detection of phenotypic abnormality	代表 Representative	2016.4-2018.3	田中 信彦 Nobuhiko TANAKA
日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 AMED/Clinical genome information integrated database program	疾患関連モデル動物情報のヒト応用に関する調査 Investigation of the applications of disease model animal data to human disease researches	分担 Partial	2016.10-2021.3	榎屋 啓志 Hiroshi MASUYA

■篠崎連携研究グループ Shinozaki Research Collaborative Group

資金制度・研究費名 Grant	課題名 Theme	代表・分担 Representative/Partial	研究期間 Period	担当研究者名 Person in charge
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	植物ポリアミン輸送体のストレス応答における機能と生理的役割 Functional analysis of plant polyamine transporters in stress response	代表 Representative	2013.4-2017.3	藤田 美紀 Miki FUJITA
文科省 科学研究費補助金 若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	乾燥・高温誘導性転写因子DREB2Aの時空間特異的な機能とその制御機構の解明 Analysis of spatio-temporal regulations of a transcription factor DREB2A under drought and heat stress conditions	代表 Representative	2016.4-2018.3	佐藤 輝 Hikaru SATO





<http://brc.riken.jp>



RIKEN BioResource Center Annual Report 2016~2017