

理化学研究所
バイオリソースセンター
RIKEN BioResource Center

Annual Report 2017~2018



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,

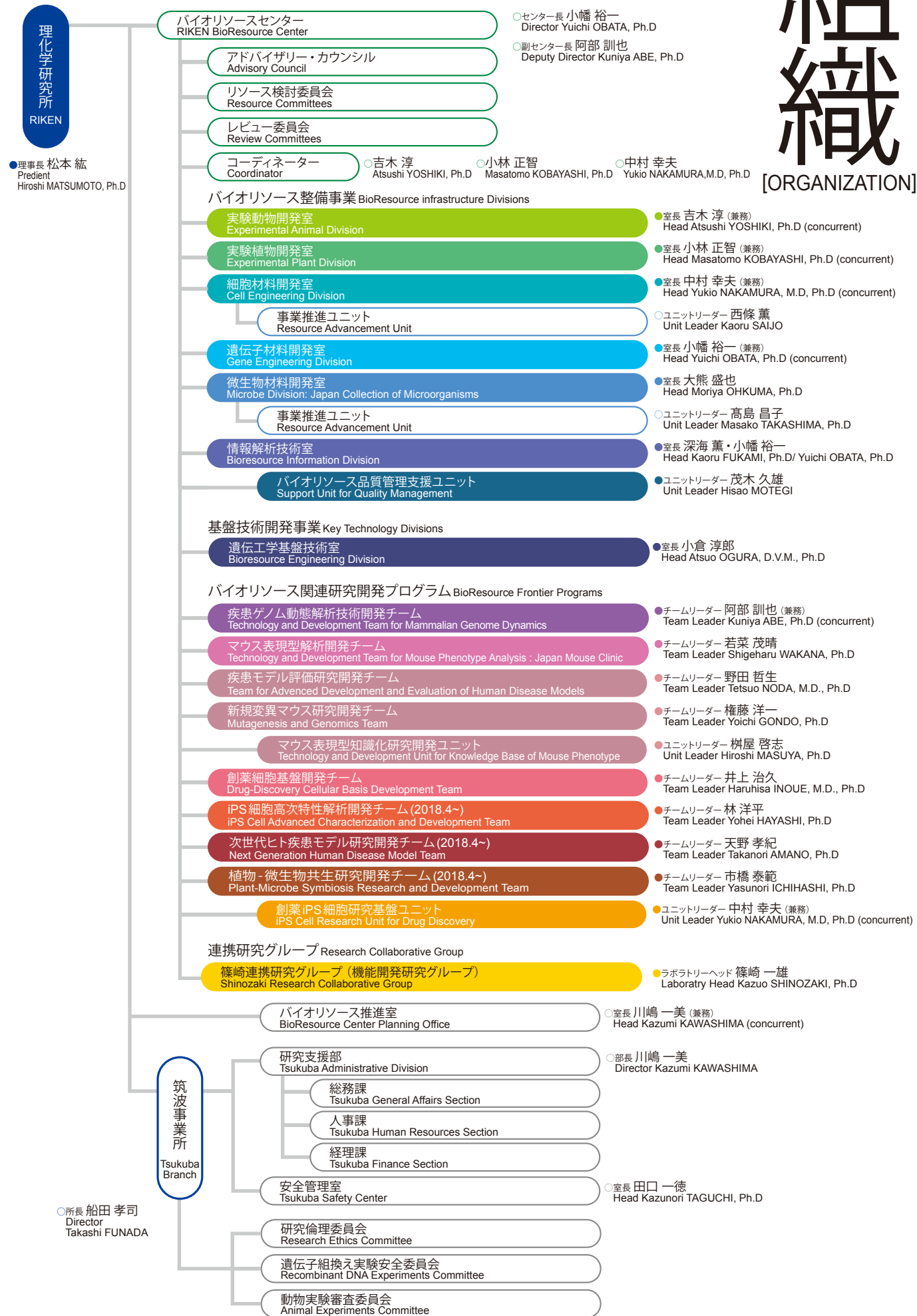
we hope to acquire the trust of research communities and continually offer quality bioresources that remain unaltered through time.

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.





目次 [CONTENTS]

RIKEN BRC Annual Report 2017~2018

事業・成果

Activities in the RIKEN BioResource Center

センター長挨拶 Greetings	4
1年のハイライト Highlights of the Year	6
世界の中の理研BRC BRC on the global stage	8
バイオリソースの提供 Distribution of Research Materials	10
受賞 Awards	11
実験動物開発室 Experimental Animal Division	12
実験植物開発室 Experimental Plant Division	16
細胞材料開発室 Cell Engineering Division	20
遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division	24
微生物材料開発室 Microbe Division: Japan Collection of Microorganisms	28
情報解析技術室 Bioresource Information Division	32
バイオリソース品質管理支援ユニット Support Unit for Quality Management	34
遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division	36
疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics	38
マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis : Japan Mouse Clinic	40
疾患モデル評価研究開発チーム Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models	42
新規変異マウス研究開発チーム Mutagenesis and Genomics Team	44
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	46
創薬細胞基盤開発チーム Drug-Discovery Cellular Basis Development Team	48
iPS細胞高次特性解析開発チーム iPS Cell Advanced Characterization and Development Team	50
次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム Next Generation Human Disease Model Team	52
植物-微生物共生研究開発チーム Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team	54
篠崎連携研究グループ (機能開発研究グループ) Shinozaki Research Collaborative Group	56
研究発表 Publications	58

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	68
人材育成への取り組み Efforts to Foster Personnel	72
安全管理の取り組み Initiatives in the Area of Safety Management	78
予算と人員 Budget & Personnel Organization	80
評価 Evaluations	88

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.



2018年(平成30年)4月1日、国立研究開発法人理化学研究所(理研)は第四期中長期計画を開始します。同日よりバイオリソースセンターは、バイオリソース研究センター(BioResource Research Center: BRC)と改称し、世界最高水準のバイオリソースの収集・保存・提供を行うとともに、バイオリソースの利活用に資する研究開発を推進します。

バイオリソースは生物遺伝資源とも呼ばれ、生命科学の研究開発において必要不可欠な研究材料を意味しています。理研BRCは、2001年創立以来、バイオリソースの中で最も主要なリソースである実験動物マウス、実験植物シロイヌナズナ、ヒト及び動物由来の培養細胞株、遺伝子材料及びこれらのバイオリソースの特性情報にも焦点をあてて事業を実施してきました。2005年には微生物も対象に加えました。理研BRCは、半世紀に亘る研究コミュニティの要望と政府の理解と支援を得て理研が設置した生命科学のための研究基盤です。期待に応えるために我が国で開発された独自のバイオリソースを中心に整備し、世界でも特色のあるセンターとなることを目指してきました。また利用されて初めて価値のするセンターであり、利用価値が高く、かつ実験結果の再現性を確保されたバイオリソースを提供することを使命としてきました。これまで、研究コミュニティの多大な支援を受けて、当センターの各バイオリソースの整備・保存数は、世界の三大拠点の一つにまで成長しました。また近年は、年間約16,000件、通算では250,000件に近いバイオリソースを国内約7,000機関、国外69ヶ国5,000機関に提供してきました。これらのバイオリソース整備事業に加えて、増加する一方のバイオリソースを安定的かつ効率的に保存するための技術開発を行う基盤技術開発事業、またニーズに応えるための新規バイオリソースの開発やバイオリソースの特性解析を行うバイオリソース関連研究開発プログラムを実施してきました。

研究基盤には継続的かつ安定的な運営が求められます。しかし、そこにはニーズが存在することが前提条件であり、社会ニーズ、研究ニーズに応えるため、研究動向を把握し、必要とされるバイオリソースを整備する必要があります。研究は生き物であり、次々と新しい分野が開拓され、新しいバイオリソースが開発

されると同時に必要となります。従って、バイオリソースの整備方針については継続性と先導性が、組織体制については、継続性と流動性が求められます。このような観点から、理研第4期中長期計画について、2年以上前からセンター内で議論し、さらに国際諮問委員会であるバイオリソースアドバイザリーカウンスル、国内諮問委員会である5つのリソース検討委員会、また研究開発担当のレビュー委員会の助言・提言を受けて検討を重ねてきました。その結果、既存の3開発チームの活動を終了し、新しく3開発チームをバイオリソース関連研究開発プログラム内に設置することにしました。一つは、我が国発の発見・発明であるiPS細胞、特に難病患者由来のiPS細胞を用いた創薬研究を加速するための「iPS細胞高次特性解析開発チーム」、二つ目は、環境と食料の研究を推進するための「植物-微生物共生研究開発チーム」、三つ目は、難病と加齢性疾患の最適化医療の実現を目指す「次世代ヒト疾患モデル動物開発チーム」です。さらに2017年度に理事長の多大な支援を受け、また京都大学iPS細胞研究所との連携で発足した「iPS創薬基盤開発チーム」も本年4月にはけいはんな地区に設置した研究室において本格稼働します。加えて、2部門が存在した情報部門を統合・拡充した「統合情報開発室」を設置しました。

2000年に公表された「バイオリソースセンター設立準備委員会報告書」(委員長 菅野晴夫・元癌研究所長、副委員長 森脇和郎・前バイオリソースセンター長)には「BRCの名称には『研究』を入れること」とされていました。様々な要因で研究という文字は入れずじまいとなっていました。18年経ってやっと入れることになりました。「リソースなくしてリサーチなし」ですが、逆に「リサーチなくしてリソースなし」も真実です。今回、当センターはリソースとリサーチ両方を視野に入れて事業を実施することになります。バイオリソース研究センターは、引き続き「信頼性」「継続性」「先導性」を事業の柱として、研究基盤として活動してまいります。皆様のご支援をお願い申し上げます。

RIKEN, National Research and Development Institute has embarked on the Fourth Mid- to Long-Term Plan from April 1st, 2018. On the very same day, RIKEN BioResource Center changed its name to RIKEN BioResource Research Center (RIKEN BRC). We are committed to collecting, preserving, and distributing bioresources of the world's highest-level and to promoting research and development that facilitates the use and application of bioresources.

Bioresources, often referred to as biological resources, are essential experimental materials for life science research. Since its establishment in 2001, RIKEN BRC has been focusing on the major bioresources; i.e., experimental mouse strains, model plants, cell lines of human and animal origin, genetic materials, as well as relevant information associated with these bioresources. In 2005, microorganisms have been included in our scope. RIKEN established BRC as a research infrastructure for life science, by the understanding and support of Japanese government and half century-long request from research community. In order to respond to their expectation, we have been mainly collecting bioresources originally developed in Japan, so as to become a unique facility serving the world. Our Center is valuable for scientific community only when our bioresources are used. Therefore, our mission has been to collect and provide bioresources of highly useful with guaranteed reproducibility in experimental results. So far, with the great support by research community, our Center has grown up to be one of the three major repositories of each of respective bioresources in the world. In these years, we have provided 16,000 items annually, nearly 250,000 items since the start of our operation to approximately 7,000 domestic institutions and 5,000 overseas institutions in 69 countries. In addition to these bioresource operations, we are engaged in Key Technology Development for effective and efficient preservation of bioresources that ever increases in number as well as in Bioresource Frontier Program for charactering bioresources and developing novel bioresources that meet the need.

Sustainable and stable operation is required for a research infrastructure. However, as existence of needs is the precondition, we should grasp social and research needs as well as research trend and collect and provide required bioresources. Research is moving fast. New fields of sciences are explored one after another, and novel bioresources are constantly developed and demanded. Therefore, sustainability and leadership are

required for the strategic operation of the Center while sustainability and flexibility is required for managing the organization. From this aspect, the Fourth Mid- to Long-Term Plan had been discussed within our Center for more than 2 years and went through processes of vigorous review and recommendations by the international BioResource Center Advisory Council (BRAC) as well as the domestic committees including the five Resource Committees and the Review Committee for R&D. Out of these discussions came our proposal to terminate three of the existing research and development teams and create three new teams within the framework of the Bioresource Frontier Program. One of them is “the iPS Cell Advanced Characterization and Development Team” to accelerate drug discovery using the prominent discovery and invention of our nation, iPS cells, especially those derived from patients with intractable diseases. The other is “the Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team” to promote research for environment and food production. The last is “the Next Generation Human Disease Model Team” to realize precision medicine for age-related diseases and intractable diseases. Moreover, “iPSC-based Drug Discovery and Development Team”, established in 2017 with the support of Kyoto Prefectural Government and RIKEN President and launched in cooperation with Kyoto University the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), has started full-scale operation in a facility located in Keihanna Science City in 2018 April. In addition, we established a new “Integrated Bioresource Information Division” by uniting two IT-related sections and expanding their capacities.

For founding RIKEN BRC, “the Report of Preparatory Committee for the Establishment of BioResource Center (Chairperson: Haruo Sugano, the former Director of Cancer Institute; Vice-Chairperson: Kazuo Moriwaki, the former Director of RIKEN BRC)” published in 2000 stated that “Research” should be included in its name, but the word “Research” had not been inserted for various reasons. “Research” is finally included after 18 years of operations. It is well said “No Resource, No Research” but vice versa, “No Research, No Resource”. BioResource Research Center will make an innovative effort to maximize synergetic effect between our resources and research activity. RIKEN BRC is committed to functioning as a research infrastructure under the three principles of “Trust, Sustainability, and Leadership”. We ask for your understanding and continued support.

1年のハイライト

Highlights of the Year

2017.4.21-22 理研バイオリソースセンター一般公開
RIKEN BioResource Center: Open Days



2017.8.16,9.1, リソース検討委員会
9.12 Resource Committees

2017.8.26-27 第11回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ワークショップ(仁川)
The 11th Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association Mouse Workshop in Incheon



2017.8.28-29 第6回理研BRC-南京大学モデル動物研究センター・韓国マウス表現型センターワークショップ(サマースクール)
The 6th RIKEN BRC-Nanjing University MARC & KMPC Workshop (Summer School)



2017.9.27 第9回アジア研究資源センターネットワーク(ANRRC)国際会議(北京)
The 9th Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC) International Meeting in Beijing



2017.11.29 第4回理研BRC若手交流会
The 4th 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はこの設立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)と合同で第8回運営会議を主催した。さらに、第11回AMMRA・AMPC会議を2017年8月26日～27日にソウル国立大学主催で仁川にて開催した。

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 11th AMMRA-AMPC joint meeting on August 26-27, 2017 was organized by Seoul National University in Incheon, Korea.

●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。2018年の時点で、16の国と地域から108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9回の国際会議を開催しており、2017年は中国科学院微生物研究所の主催で北京で開催した。

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 9th meeting was organized by Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences and held in Beijing in 2017.

●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。2018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 April, 2018, 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

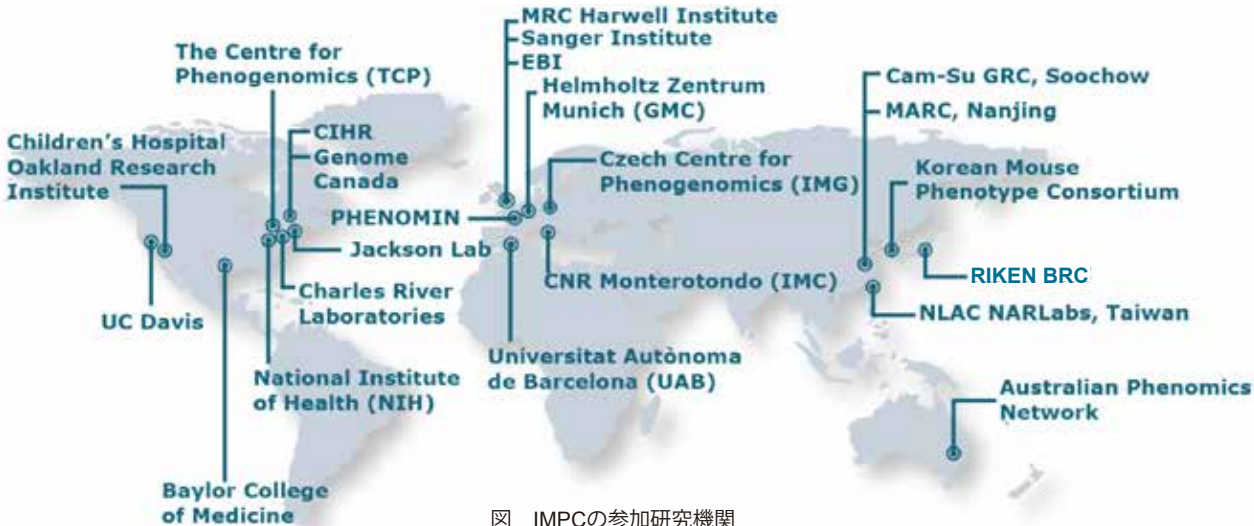


図 IMPCの参加研究機関
Figure IMPC members

post-genome project from 2001 to 2010. Since 2011, Dr. 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

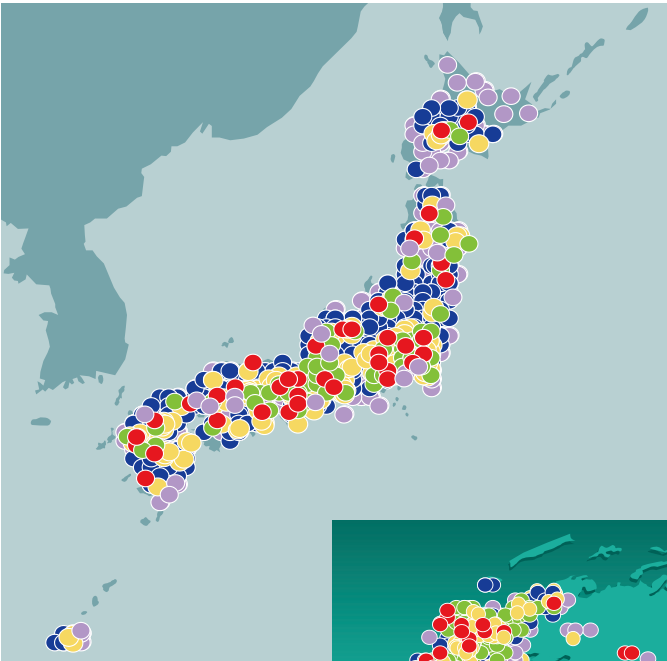
2015.10.28	韓国研究素材中央センター Korea National Research Resource Center (KNRRC)及び中国科学院微生物研究所 Chinese Academy of Sciences, Biological Resources Center (IMCAS-BRC)
2015.8.1	国家実験研究院 国家実験動物中心(台湾) National Applied Research Laboratories (NARL) National Laboratory Animal Center (NLAC), Taiwan
2014.5.22	Biodiversity-Based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

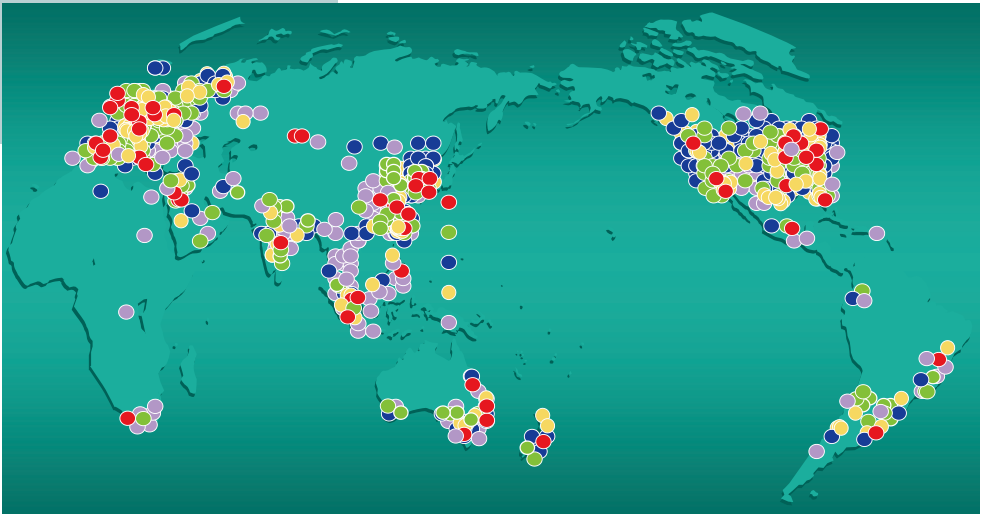
Locations of Distributed Bioresources



バイオリソースの提供機関

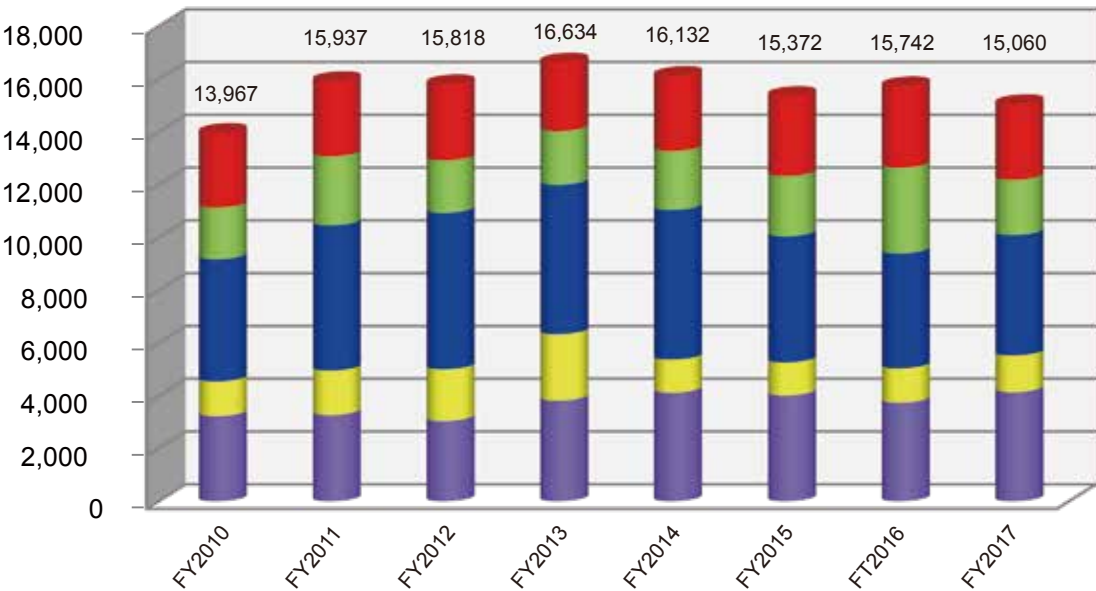
Number of resciving institutions since 2001

	国内 Domestic Institutions	海外 International Institutions
● 実験動物 Mouse Strains	533	791
● 実験植物 Plants	393	879
● 細胞材料 Cell Lines	2,679	1,369
● 遺伝子材料 Genetic Materials	799	768
● 微生物材料 Microbes	2,579	1,292
合計 Total	6,983	4,567



バイオリソース提供の推移

Number of Distribution



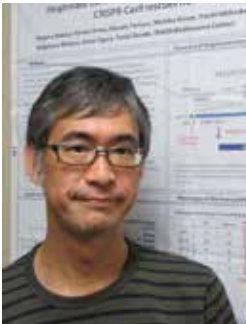
As of March 31, 2018

受賞

Awards

2017.6.24 モロシヌス研究会・森脇和郎賞 / Kazuo Moriwaki Award of The Molossinus Colloquium
●田村勝 (マウス表現型解析開発チーム) / Masaru TAMURA (Technologu and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic)

2017.8.27 Best Poster Award First of Asian Mouse Mutagenesis Resource Association (AMMRA) & Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC)
●牧野 茂 (新規変異マウス研究開発チーム) / Shigeru MAKINO (Mutagenesis and Genomics Team)



2017.9.22 Best Poster Award of Asian Network of Research Resource Centers (ANRRC)
●遠藤 力也 (微生物材料開発室) / Rikiya ENDO (Microbe Division/ Janpan Collection of Microorganisms; JCM)



2018.3.15 第8回 理研技術奨励賞 / The 9th RIKEN Technology Incentive Award
●長谷川 歩美 (遺伝工学基盤技術室) / Ayumi HASEGAWA (Bioresource Engineering Division)



2018.3.27 日本農芸化学会2018年度大会トピックス賞 / Topics Award of the 2018 Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology and Agrochemistry
●飯野隆夫、大熊盛也 (微生物材料開発室) / Takao IINO, Moriya OHKUMA (Microbe Division/ Janpan Collection of Microorganisms; JCM)



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

マウスは人のモデル動物として、高次生命現象の理解、人の健康増進と病気の克服のためのライフサイエンス研究に貢献している。実験動物開発室の第一の使命は、マウスリソースの国際拠点として、社会ニーズ・研究ニーズに応える最先端のモデルマウスを収集・保存・品質管理・提供することである。さらに、汎用性の高いマウスシステムを開発・評価し、世界最高水準の品質管理に必要な技術開発を実施する。目標達成にあたっては、他の室やチーム、外部の専門家と連携する。

Mice have contributed to life sciences as animal models of humans for understanding higher-order biological phenomena, promoting human health and conquering diseases. The primary mission of the Experimental Animal Division is to collect, preserve, quality-control, and distribute the most advanced mouse models which meet social and research needs. In addition, we will develop and evaluate general-purpose mouse strains of high-demand as well as develop technologies necessary for the quality control of the highest global standards. To achieve our goal, we will collaborate with other divisions, teams and external experts.

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システム、さらに、ゲノム編集マウスなど、259系統（生体126系統、凍結132系統、精巣上体組織1系統）を収集し、累計8,342系統を保存した。

(1) Collection

We have collected 259 mouse strains (126 live and 132 frozen strains and epididymal tissues of 1 strain) from universities and research institutions in Japan, and archived 8,342 mouse models to study human diseases and gene function. 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システム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7,918系統を胚・精子で凍結保存し、その

全凍結保存システムの一部を危険分散、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 7,918 strains as frozen embryos and sperm. Rapidly increasing genome-edited strains have been frozen-stored efficiently by sperm freezing. To preserve our strains safely for long terms and protect them from disasters, we have partially transferred every frozen strain in the backup facility of Harima Institute.

(3) 品質管理

2017年、寄託マウスの病原微生物検査の結果、腸管内原虫・蟻虫が44.8%、マウス肝炎ウイルスが2.7%、肺マイコプラズマが0.6%のマウスにおいて陽性だった。また、飼育マウス8系統から肺パストレラを検出し、バリアから排除して清浄化した。他の飼育システムを糞便PCRにより検査し、肺パストレラ陰性であることを確認した。本年は15

系統を帝王切開および62系統を胚移植によりバリア施設へ導入した。

遺伝子操作系統は、KOサーベイ検査(330系統)に加え、loxP検査(152系統)ならびにFrt検査(130系統)を実施し、最適化したPCRプロトコール(累計1,996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376系統の検査結果を点検した。

(3) Quality control

In 2017, we tested the deposited live mice for pathogenic microbes and detected intestinal protozoa and pinworms in 44.8%, mouse hepatitis virus in 2.7 % and *Mycoplasma pulmonis* in 0.6% of deposited mice. We also detected *Pasteurella pneumotropica* with eight strains of live mice in the barrier facility, removed the positive strains from the facility and cleaned-up by rederivation. The other live strains were examined by fecal PCR tests and confirmed to be negative for *P. pneumotropica*. In this fiscal year, we rederived 15 strains by cesarean section and 62 strains by embryo transfer into the barrier facility.

We examined the genetically modified mice using knock-out (330 strains), loxP- (152 strains) and Frt- (130 strains) survey tests and provided optimized PCR protocols of 1,996 genetically modified strains and accurate information of the genetic modifications on the website. Moreover, we have inspected our test results of 374 strains by using the genotyping check sheet.

(4) 提供

これまでに国内533機関、海外39カ国、791機関の利用者にマウスリソースを提供し、788編の優れた論文と33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^{tm3(NL-G-F)Tcs}* (RBRC06344)は2017年度も最も提供数の多い系統となった。オートファジーの可視化モデルGFP-LC3マウス(RBRC00806)は広く世界259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・DNAとして行った。

(4) Distribution

We have distributed our mouse resources to users at 533 domestic and 791 overseas organizations in 39 countries, resulting in 788 outstanding papers and 33 patents. Among them, the knock-in C57BL/6-*App^{tm3(NL-G-F)Tcs}* (RBRC06344) mice with mutations of Alzheimer's patients have become the most frequently requested strain in FY2017. The autophagy reporter, GFP-LC3 (RBRC00806) mice have been widely distributed to 259 organizations worldwide. The distribution

has been conducted in the form of live animals, frozen embryos/sperm, recovered litters from frozen embryos/ sperm or organs/tissues/DNA.

(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、国際マウス表現型解析コンソーシアム International Mouse Phenotyping Consortium (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 International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) and attended regular teleconference calls, international meetings and workshops. Moreover, we collaborate with members of the Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA) and Asian Mouse Phenotyping Consortium (AMPC).

平成29年度の成果 Development of Novel Mouse Strains and Technologies in 2017-2018

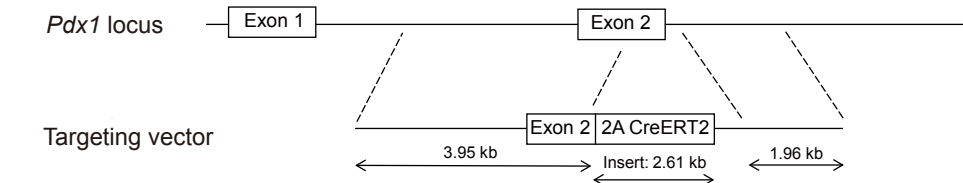
(1) ゲノム編集による難治疾患モデル整備のための基盤技術開発

2016年度に実施したAMED-NBRP基盤技術整備プログラムのフォローアップとして、ゲノム編集による効率的なノックイン技術の確立を目指し、難治疾患の研究に有用なマウスモデルの開発を継続しその作出に成功した(図1)。

(1) Fundamental technology development of genome editing for intractable disease models

We have conducted technology development for efficient genome editing strategy of knock-in mouse production and successfully generated mouse models potentially useful for intractable diseases (Fig. 1). This is a follow-up research on the FY2016 AMED-NBRP fundamental technology upgrading program.

Inducible Cre KI mouse



Conditional Trp53 mouse

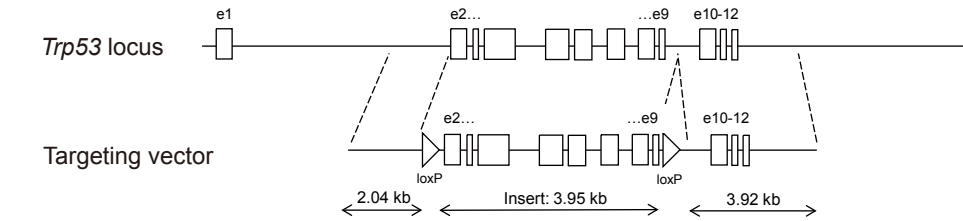


図1. ゲノム編集による難治性癌の研究に有用なマウスモデルの作出
Fig. 1. Generation of useful mouse models by genome editing for studies of refractory cancers

(2) 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を開始している。これまでに 53 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 41 名の利用者にノックアウトマウスを提供している。

(2) 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 53 genes. We have already distributed knockout mice to domestic and overseas 41 users.

(3) 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継続している。エレクトロポレーション法を用いたマウス受精卵のゲノム編集に関して国内外の学会等で発表を行うことを通して、新たなマウスリソース開発の促進や利用者獲得を目指している。

(3) Collaboration with commercial companies

We are continually conducting a collaborative research on mutant 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. We aim to increase the number of newly generated mutant mouse strains and users of our mice through presenting our results of mouse genome editing using zygote electroporation in the domestic and international conferences and meetings.

平成29年度のトピックス Topics of 2017-2018

(1) 神経系および皮膚疾患のマウスモデル

当室で発見・樹立した RBRC01615 C3;B6-*Dst*^{<dt-23Rbr>} ミュータントマウス (図2) は、*Dst* 遺伝子の自然突然変異によりジストニア様の運動症状を示す。新潟大学・竹林浩秀教授らとの共同研究によりこのマウスが、遺伝性感覚性自立神経性ニューロパチー VI 型 (Hereditary sensory and autonomic neuropathy type VI, HSN6) および単純性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa simplex, EBS) のモデルマウスとして有用であることが示された (*Neurobiol Dis* 96:271-283, 2016、新潟医学会雑誌 131:655-663, 2017)。

(1) Neurological and dermatological disease mouse model

The RBRC01615 C3;B6-*Dst*^{<dt-23Rbr>} mutant mice carrying a spontaneous mutation in the *Dst* gene exhibit motor symptoms that are similar to those of the *dystonia musculorum* mouse (Fig. 2). In collaboration with professor Hirohide Takebayashi, Niigata University and colleagues, we found that the *Dst*^{<dt-23Rbr>} mutant mouse strain was a useful disease model for hereditary sensory and autonomic neuropathy type VI (HSN6) as well as epidermolysis

bullosa simplex (EBS) in human (*Neurobiol Dis* 96:271-283, 2016, Niigata Igakukai Zasshi 131:655-663, 2017).

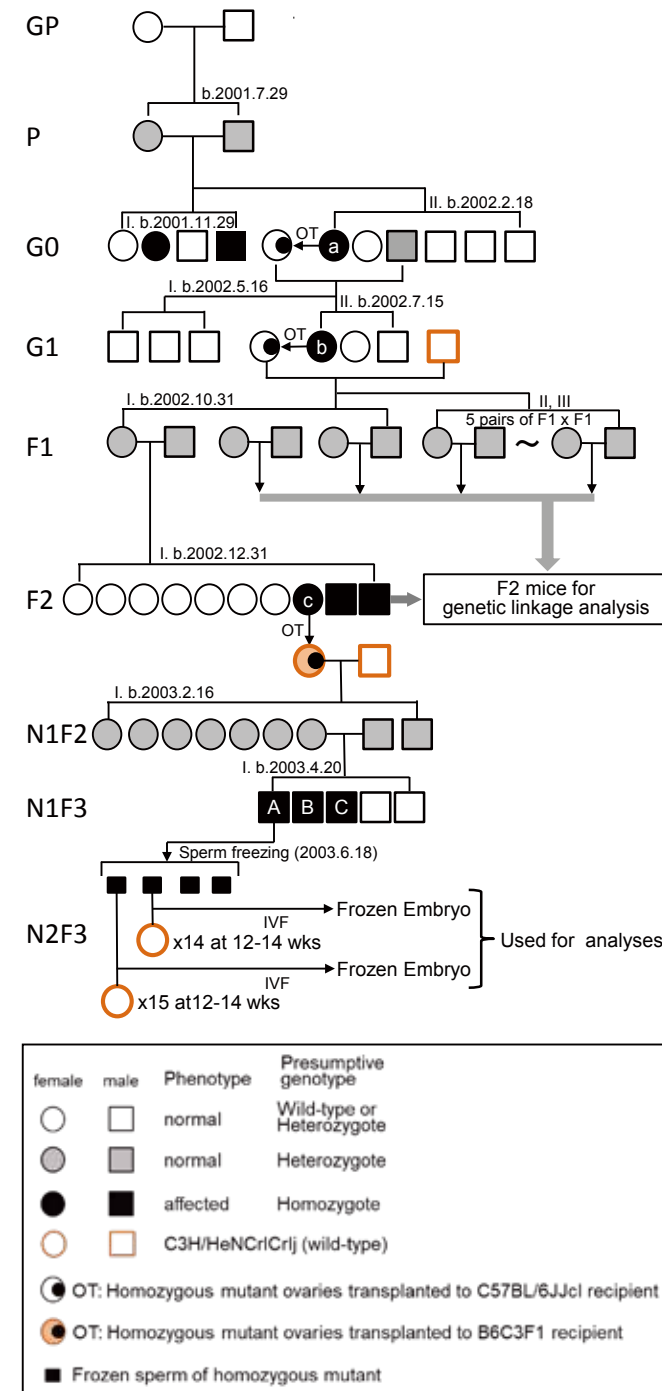


図2. 神経系および皮膚疾患マウスモデルRBRC01615 C3;B6-*Dst*^{<dt-23Rbr>} の発見と樹立
Fig. 2. Discovery and establishment of the neurological and dermatological disease mouse model RBRC01615 C3;B6-*Dst*^{<dt-23Rbr>}

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.
仲柴 俊昭 Toshiaki NAKASHIBA, Ph.D.
- 研究員 [Research Scientist]
綾部 信哉 Shinya AYABE, D.V.M., Ph.D.
- 専任技師 [Senior Technical Scientist]
中田 初美 Hatsumi NAKATA, Ph.D. 平岩 典子 Noriko HIRAIWA
- 特別研究員 [Postdoctoral Scientist]
水野 沙織 Saori MIZUNO, Ph.D.
- 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]
門田 雅世 Masayo KADOTA 田中 めぐみ Megumi TANAKA
伊集院 麻衣子 Maiko IJUIIN 田熊 究一 Kyuichi TAGUMA
岩間 瑞穂 Mizuho IWAMA 橋本 知美 Tomomi HASHIMOTO
梶田 亜矢子 Ayako KAJITA 川合 玲子 Reiko KAWAI
岡本 裕行 Hiroyuki OKAMOTO 村上 亜弓 Ayumi MURAKAMI
- 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]
大久保 千春 Chiharu OKUBO 中山 寿子 Hisako NAKAYAMA
湯原 夏紀 Natsuki YUHARA 廣瀬 真由 Mayu HIROSE
野田 康剛 Yasutaka NODA 関 幸子 Yukiko SEKI
小川 ちいみ Chiimi OGAWA 坂田 ひろみ Hiromi SAKATA
勝村 寛子 Hiroko KATSUMURA 石井 誠 Makoto ISHII
山村 竜典 Tatsunori YAMAMURA 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
越山 明美 Akemi KOSHIYAMA 斎藤 昭男 Teruo SAITO
深澤 利恵 Rie FUKASAWA 倉岡 潤子 Junko KURAOKA
児玉 穂月 Hozuki KODAMA
- 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 本庄 比佐子 Hisako HONJO, D.V.M.
鳥羽 葉子 Yoko TOBA 光田 正子 Masako KODA



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29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、及び蛍光タンパク遺伝子を導入した培養細胞とベクターの収集を進めた。

(1) Collection of plant resources

In 2017, seeds of *Arabidopsis* transcription factor-glucocorticoid receptor (TF-GR) lines and individual lines (mutant and transgenic lines) as well as plant cultured cell lines and vector DNA that harbor the genes of fluorescence proteins 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29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。

■ 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と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平行して寒天培地上での保存も行っている。平成29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.

■ 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 maintained as living cells. Most of the cell lines normally



図1 日本産シロイヌナズナ野生株

Fig. 1 One of the natural accessions of *Arabidopsis* collected in Japan.

maintained as suspension cultures are also preserved on agar plates. 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。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)、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。ミナトカモジグサBd21株の種子の提供も行った。

■ 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cDNAリソースを提供している。これに加え、シロイヌナズナの転写因子 (TF) クローン、TACクローン、形質転換用ベクターも提供した。

■ 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用細胞 (embryogenic callus) の提供も続けた。

(3) Distribution of plant resources

■ Seeds



図2 GFP導入により液胞膜が光るタバコBY-2細胞 (BY-TIPG株、rpc00062)

Fig. 2 Cultured cells of *Nicotiana tabacum* BY-2 that express GFP in vacuole membranes (BY-TIPG, rpc00062).

Seeds of *Arabidopsis* lines such as transposon-tagged mutant lines, activation-tagged lines, FOX lines, natural accessions and individual mutants are distributed to the world. Seeds of *Brachypodium* Bd21 are also distributed to the community.

■ DNA

We distribute full-length cDNA clones of *Arabidopsis*, *Brachypodium*, moss, poplar, cassava, tobacco, Chinese cabbage, *Thellungiella halophila* and *Striga hermonthica*. The *Arabidopsis* genomic DNA clones (TAC clone), transcription factor (TF) clones, and vector DNA are also distributed.

■ Cultured cells

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

(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を行い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. The results obtained were provided to the recipient users.

平成29年度の成果 Development of Technology in 2017-2018

(1) シロイヌナズナトランスポゾンタグラインと植物培養細胞のデータベースの開発

平成29年度は、昨年度開発したシロイヌナズナのDNAクローンのデータベースを公開するとともに、トランスポゾンタグライン種子及び植物培養細胞のデータ追加を行った。

(1) Development of database for Arabidopsis transposon-tagged mutant lines and plant cultured cells

The database for the Arabidopsis DNA resources developed in last year was opened to the public. In addition, we added the data of transposon-tagged mutant lines and plant cultured cells to the database.

(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、農研機構などの機関と共同でモデル研究を進めている。平成29年度は戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)の課題により民間企業や大学などと連携して開発した植物保護技術の実用化に必須となるデータの取得を完了した。

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

We perform collaborative studies with RIKEN Center for Sustainable Resource Science (CSRS), National Agricultural 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. By the end of 2017, we have obtained the enough data required for the application of intellectual property right.

(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29年度は理研BRCが単粒系統法により純系化した個体のリシーケンスを実施した。

(3) Establishment of resource infrastructure for biomass research

We develop technologies for utilizing a model grass, *Brachypodium distachyon* in the functional characterization of crop genes. We established the original line by Single Seed Descent Method and performed the re-sequencing of its genome.

平成29年度のトピックス Topics in 2017-2018

①2017年6月19日から6月23日まで米国セントルイス市で開催された第28回国際シロイヌナズナ研究会議(ICAR2017)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。またワークショップでは構築中のウェブカタログを紹介するとともに、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植物培養細胞のウェブカタログを一新して英語版に統一したことにより、海外からのアクセスが増加している。多様な細胞株を活用した研究への貢献が期待される。

③共生生物学プロジェクトの一環として、栽培室内で実験植物と共存する微生物の網羅的解析を開始した。微生物材料開発室の協力を得て、植物組織中に存在する微生物を検出、分類するための技術開発を進めた。

①We joined the 28th International Conference on Arabidopsis Research (ICAR2017) held in St. Louis, USA, and communicated with the users at the exhibition area. Dr. Satoshi Iuchi introduced the newly constructed web catalogue to the participants in the Workshop. In addition, Masatomo Kobayashi, the head of Division, joined the Multinational Arabidopsis Steering Committee (MASC) to discuss about the future goal of Arabidopsis research.

②Web catalogue of plant cultured cells was totally revised and introduced to the international research communities. The revision provided the increase in the access and order of cells from abroad. We expect much contribution of cultured cells to the development of plant science by utilizing the genetic and phenotypic diversities in the materials.

③In order to contribute the Integrated Symbiology Project, we carried out the characterization of microorganisms that grow symbiotically with experimental plants in a laboratory room. Under the collaboration with the Microbe Division, we carried out the development of techniques needed to detect and characterize the microbes exist in the Arabidopsis tissue.



図3 ICAR2017 (6/19~23, St. Louis) のワークショップでの発表
Fig. 3 Oral presentation at the Workshop of ICAR2017 (St. Louis, Jun. 19-23, 2017).

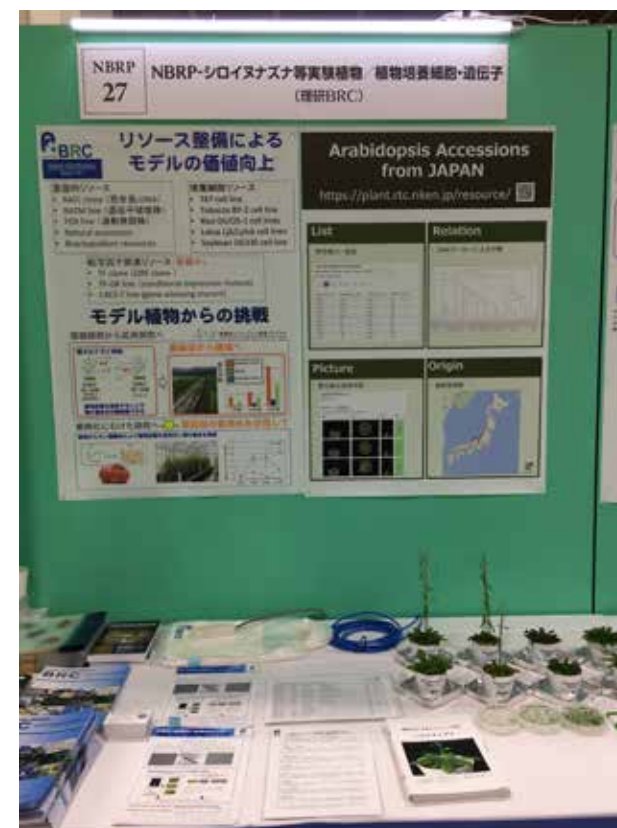


図4 生命科学系学会合同年次大会における展示ブース
(平成29年12月6日~9日開催)

Fig. 4 Exhibition booth at ConBio2017 (Dec. 6-9, 2017).

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
太田 しおり Shiori OTA
藤 有里 Yuri SHITOMI
菅原 真由美 Mayumi SUGAWARA
松田 厚子 Atsuko MATSUDA
森 文江 Fumie MORI

●アシスタント[Assistant]
児矢野 裕美 Hiromi KOYANO

●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.

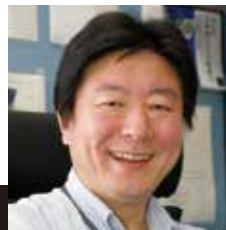
●派遣職員[Agency Staff]
齊藤 裕子 Hiroko SAITO

●パートタイマー [Part-Timer]
朝倉 芳子 Yoshiko ASAKURA 安部 直美 Naomi ABE
糸川 富美代 Fumiyo ITOKAWA 川村 節子 Setsuko KAWAMURA
木皿 由美子 Yumiko KISARA 午菴 睦美 Mutsumi GOAN
小山 由美子 Yumiko KOYAMA 坂倉 まさみ Masami SAKAKURA
佐藤 観津希 Mizuki SATO 中根 裕美子 Yumiko NAKANE
根本 久江 Hisae NEMOTO



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, generation 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 distributing 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 materials.

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細胞材料は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 institutions can be a laborious process and can cause significant delay to the research. Thus, Cell Repositories (Cell Banks) that hold a wide range of preserved cell lines offer 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 generated the cell lines. The Cell Repositories are therefore also essential for the sustainable preservation of cell materials generated in the community. 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 Repositories 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 distribute 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識別が不可能である。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, mycoplasma 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 mycoplasma 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

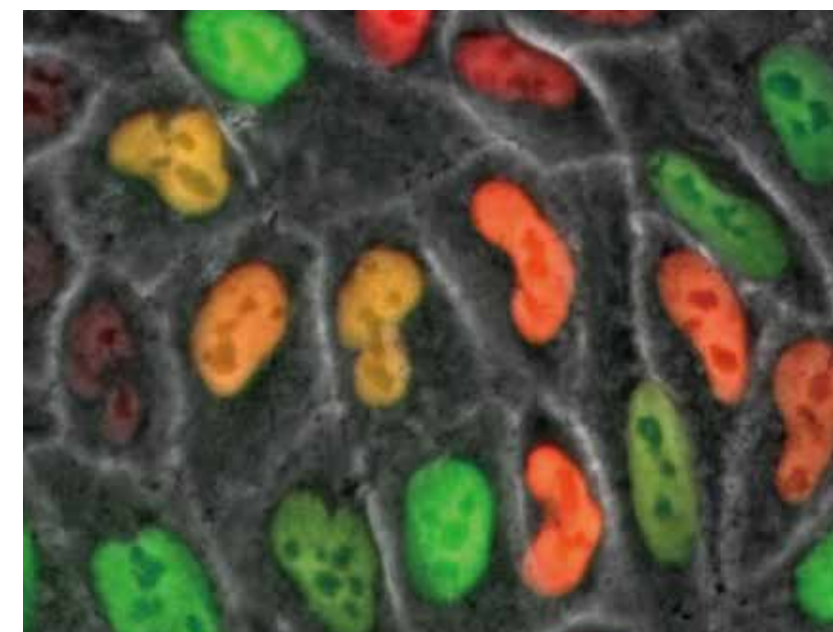


図1. HeLa.S-Fucci（細胞周期マーカーであるFucciを発現しているHeLa細胞）
Fig.1 HeLa.S-Fucci, a subline of HeLa expressing a cell cycle indicator, Fucci.

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 distribution 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2,200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 2,200 cell lines as immediately available cells, and the number of lines is gradually increasing. In the recent several years, the RIKEN Cell Bank has distributed more than 4,000 cell samples in a year to institutions around the world, including not-for-profit and commercial institutions. Thus, our service provides an essential infrastructure for sustainable and rapid development of the life sciences.



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)

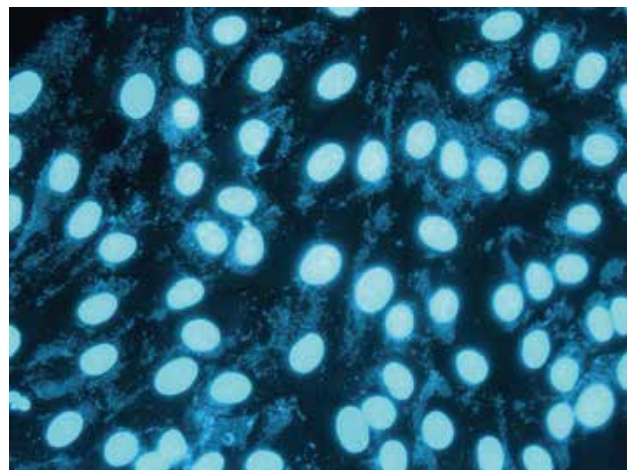
平成29年度の成果 Development of Technology in 2017-2018

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製（分化誘導）すれば、これを「疾患モデル細胞」として基礎的な疾患研究や創薬研究等で利用することが可能である。また、ヒト疾患特異的iPS細胞を研究に使用することにあたっては、細胞を提供した患者の臨床情報がきわめて重要である。寄託を受けたヒト疾患特異的iPS細胞の中には臨床情報と一緒に寄託されている細胞があるが、その利用にあたっては個人情報保護法等の関連する法令や指針を遵守した取り扱いが必要である。平成29年度は、臨床情報の提供に関する倫理的手続き等を整備し、臨床情報の提供を開始した。

Development of technologies for iPS cells

The technology for generating 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 generated and has described in publications in major scientific journals such as Nature, Science, and Cell. The technology for generating 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



generated using cells from patients with neural disease. Such iPS cells are termed disease-specific iPS cells. In relation to a part of disease-specific iPS cell lines, clinical information of the patients who donated their cells are also deposited to the RIKEN Cell Bank. In 2017, according to the relevant laws and guidelines in Japan about private information we established a procedure to provide the clinical information to users who want to utilize them.

平成29年度のトピックス Topics in 2017-2018

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ため、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、2016年までに同検査を終了した。しかし、ミトコンドリアDNA同定検査でも由来動物種同定が不能な細胞株が残っていたため、2017年には、さらに詳細な解析法として、DNA Barcoding法を導入した。

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 features of certain enzymes that are commonly present in several animal species, but show different pattern in electrophoresis. Recently, a robust molecular method, the species-specific PCR analysis of mitochondrial rRNA, was established to identify the origin of animal species. 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. We finished this analysis by 2016. However, the species origin of several cell lines still could not be distinguished by this method. A more robust molecular

method to identify the origin of animal species is “DNA barcoding” method, which is a method to confirm animal species by DNA sequencing of the “cytochrome c oxidase subunit 1 (COI)” gene present in mitochondria. We applied this method to several cell lines in 2017.

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 SAJO
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]
寛山 隆 Takashi HIROYAMA, Ph.D.
- 技師 [Technical Scientist]
藤岡 剛 Tsuyoshi FUJIOKA
- 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
犬戸 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
福島 誠 Makoto FUKUSHIMA 三原 郁恵 Ikue MIHARA
張 玉根 Mari TAMURA 黄 川 Huang CHUAN
宮本 由香利 Yukari MIYAMOTO 原 正子 Masako HARA
吉沼 真由美 Mayumi YOSHINUMA 緑川 文男 Fumio MIDORIKAWA
伊藤 路依 Michie ITOH
- 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
村山 昌子 Masako MURAYAMA 吉田 さおり Saori YOSHIDA
黒川 輝美 Terumi KUROKAWA 山口 直美 Naomi YAMAGUCHI



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。これらの進展に基づいて、高次生命現象及び疾患発症機序の解明研究、疾患の治療法開発研究、創薬研究、環境の重要な課題を解決する研究等を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。また、バイオリソースの利活用促進のための研究開発を実施している。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 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 and drug discovery as well as to solve the problems in environmental issues.

The 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. We also carry out research and development that facilitate the use and application of bioresources. 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、累計で約140,000報の論文から日本人著者の学術論文を抽出し、遺伝子材料を開発した約1,000報について寄託願いを送付した。今年度も、基礎研究のみならず、遺伝子やタンパク質を用いた診断方法開発等の医療・創薬イノベーションの発展も期待できる数多くのリソースを寄託していただいた。特筆すべきリソースは、東北大学の福田光則先生の細胞内膜輸送に関わる低分子量G蛋白質Rabファミリー遺伝子のプラスミドツール、産業技術総合研究所の河原林裕先生のアーキア *Sulfolobus tokodaii* の組換えタンパク

質を大腸菌で発現させるプラスミド、理研脳神経科学研究センターの下郡智美先生のコモンマーマセット *in situ* ハイブリダイゼーション用 cDNA クローンセット等である。

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3,810,360株に達した。

(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 foreign researchers. Since 2014, we have extracted articles written by Japanese researchers from about 140,000 scientific papers and have asked about 1,000 authors for deposition of their materials. As the result, many of bioresources were deposited in this fiscal year. They will provide valuable opportunities not only for basic sciences but

also for medical sciences, drug discovery, and development of diagnostic technology.

Some of highlights of deposited bioresources in this fiscal year are as follows: plasmid tools of membrane trafficking by Rab small GTPases in epithelial cells by Dr. Mitsunori Fukuda of the Tohoku University, vectors for expressing *Sulfolobus tokodaii* recombinant proteins in *E. coli* by Dr. Hiroshi Kawarabayashi of the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology and a cDNA clone set of common marmoset for *in situ* hybridization by Dr. Tomomi Shimogori of the RIKEN Center for Brain Science.

By continuous support from the scientific community, genetic materials have been accumulated to a total of 3,810,360 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、増殖を確認後、凍結保存し、提供の依頼を受けた後に制限酵素地図、塩基配列等の品質検査を実施している。平成26年9月より、提供中のバイオリソースの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（取違い、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を反映しているものであり、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29年度は、検査した寄託リソースの13%に誤りを検出した。是正が不可能であったリソースは排除し、正しいリソースのみを提供可能とした。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 growth and then preserved under frozen condition. When request comes, the quality tests such as restriction enzyme mapping and nucleotide sequencing on the requested individual clone are performed. Since September 2014, we have posted in our web site the announcements about corrections in quality and relevant information of distributed bioresources. The items and the results of quality control tests performed at deposition and before provision are shown in the web site and 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 10% of resources used in research community contain errors. This is a problem not only in Japan but also in the world. In other words, 10% of time, effort and funds are wasted because of these defects. In this year, we detected errors in 13%

of deposited resources tested. To provide only authentic resources, we removed resources that could no be corrected. 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、ヒトならびにマウス等動物および微生物のゲノムのほぼ全域をカバーする cDNA クローンならびに BAC クローン等、網羅的リソースを整備している。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/ja/kensaku>) や、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) を介して検索することが可能である。また、可視化レポーターベクター、遺伝子発現ベクター、ゲノム編集及び遺伝子導入用プラスミドクローン等のリサーチツールを提供しており、それらの情報はリソース特設ページを介して研究コミュニティに向けて情報発信している。

今年度に提供依頼の多かったリソースは、ヒトの組織適合性抗原HLA遺伝子発現ベクター、任意のタンパク質分解制御が可能なオーキシンドグロン法に使用するノックインベクター、細胞膜上の特定の脂質を可視化するマーカーの発現プラスミド等である。今年度の提供は、1,386件、25カ国、延べ470機関に達した。

(3) Distribution of Genetic Materials

We have comprehensive clone libraries such as cDNA and BAC clones covering almost entire genomic region of human, mouse and other animals and microorganisms. The clones can be searched in our web site at <http://dna.brc.riken.jp/en/searchen> and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) database. Furthermore, we provide research tools such as reporter vectors visualizing biological activity, expression vectors, plasmid clones of genome editing and gene transduction, and we dispatch their information via our web site.

In this fiscal year, frequently requested resources are expression plasmid of human major histocompatibility complex gene HLA, knock-in vectors for the regulation technology of protein degradation by the auxin deproton method, visualization markers of membrane associating lipids. In this fiscal year, 1,386 items of genetic materials were distributed to 470 institutions in 25 countries.

平成29年度の技術開発の成果 Development of Technology in 2017-2018

CRISPR/Cas9のゲノム編集技術を利用した遺伝子ノックインにより、任意の遺伝子、例えば分化マーカー遺伝子の発現を蛍光タンパク質により可視化できるシステムを細胞材料開発室と共同で構築している。この技術開発により難治性疾患の病態解析が容易になると同時に、細胞の薬剤応答を簡便に検討することも可能となり、薬剤スクリーニングのツールとして期待ができる。マーカー遺伝子の培養細胞への導入には、高い遺伝子導入効率を持つ組換えアデノウイルスの活用も検討している。マウスNIH/3T3細胞のFos遺伝子へのGFP遺伝子のノックインを試み、約20～30%の細胞でGFPの発現が認められ、

組換えアデノウイルスを用いた方法の有効性が示された。(図1)

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57遺伝子の欠失変異体、4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及びCas9 mRNAの作製、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。さらに、ノックアウトにより致死となる遺伝子についてコンディショナルノックアウトマウス系統を作出するための高効率な遺伝子挿入法を開発している。

理研の環境資源科学研究センター(CSR)S)の連携の下、当センターの微生物材料開発室(JCM)と共同で実施した木質バイオマスを分解する糖化酵素遺伝子の収集は、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株を構築しプロジェクトを終了した。

Using the knock-in technique using CRISPR/Cas9 genome editing system, we have been collaborating with RIKEN BRC Cell

Engineering Division to construct a system to visualize gene expression such as differentiation marker genes by fluorescent proteins. This system will be useful to understand the molecular mechanisms of intractable diseases. In addition, the technique can be applied for testing endogenous gene expression in response to chemical compounds, thus it may be used for drug discovery. For the introduction of marker constructs into cells, we have studied the efficiency of recombinant adenovirus vectors. As a model case, we selected the introduction of green fluorescent protein (GFP) to the locus of the Fos gene in NIH/3T3 cells and observed 20 to 30% of GFP positive cells (Fig.1), demonstrating the efficacy of this adenoviral gene knock-in system.

We have been participating in the project of the CRISPR/Cas9 genome editing mouse construction together with the Experimental Animal Division for last four years. Fifty seven gene-knock-out and 4 point-mutation strains have been successfully generated so far. These mice will become available after phenotypic analysis by the International Mouse Phenotyping Consortium 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 guide and Cas9 RNAs and genotyping of candidate offspring, while the Experimental Animal Division takes

parts of selection of targeting gene, injection of guide RNA into mouse eggs and breeding mutant mice. Currently, we are trying to achieve much higher efficiency for gene knock-in that lead us to accelerate production of conditional knock out mice for the essential or nearly essential genes.

We have conducted collection of enzyme genes for utilization in the bioprocess such as saccharification of plant biomass by the collaboration with RIKEN BRC Microbe Division (Japan Collection of Microorganisms) and the RIKEN Center for Sustainable Resource Science. We constructed total 207 plasmid clones of 84 enzymes originated from 12 microbes and finished this project.

平成29年度のトピックス Topics in 2017-2018

理研脳神経科学研究センターの宮脇敦史先生らのグループが開発を行ってきた重要なリサーチツールをまとめて寄託していただいた。例えば、ルシフェラーゼならびに蛍光タンパク質と、それらを組込んだカルシウムイオン、サイクリックAMP、レチノイン酸、ビリルビン等の濃度インジケータ、膜電位、細胞周期、アポトーシス等の生体活動の指標に使われる機能性タンパク質である。これにより、提供可能な可視化リソースの数が格段に増加した。

Many important research tools which have been developed by Dr. Atsushi Miyawaki of the RIKEN Center for Brain Science and his colleagues were deposited. Examples of such tools are as follows: research tools incorporating the luciferase and fluorescent proteins such as indicators of concentration of calcium-ion, cyclic AMP, retinoic acid and bilirubin, and functional proteins for the monitoring condition of membrane potential, cell cycle and apoptosis in the living body. The number of available visualization markers has increased remarkably.

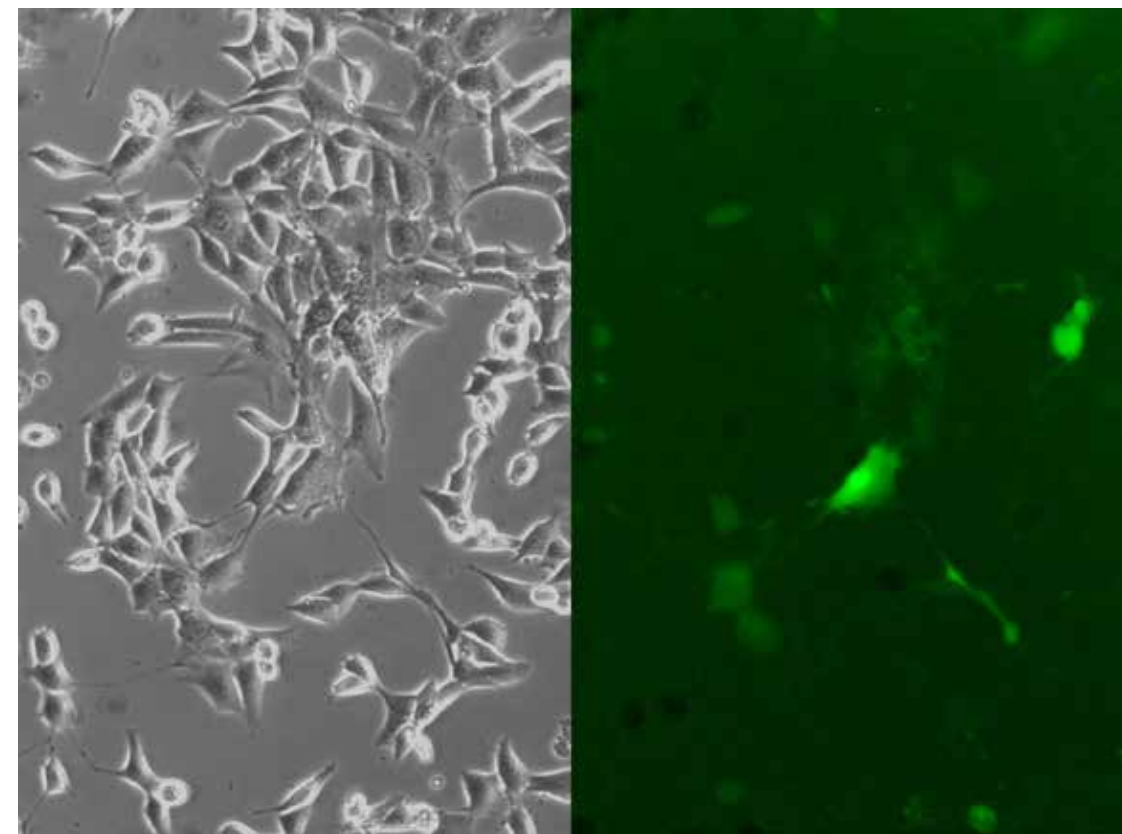


図1 ゲノム編集技術によりマウスNIH/3T3細胞のFos遺伝子に蛍光タンパク質のGFP遺伝子を挿入した。Fos遺伝子の発現に伴い細胞が緑色の蛍光として可視化される。明視野での観察(左)とGFPの蛍光による観察(右)。

Fig.1. GFP gene was inserted into the Fos gene of the mouse NIH/3T3 cell by using the genome editing technology. Expression of the Fos gene is visualized as the green fluorescence. *Left*: Bright-field image. *Right*: fluorescence of GFP.

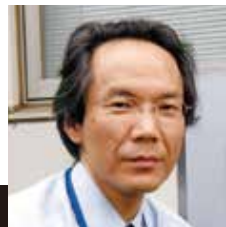
職員とメンバー構成 Members

- 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]
金藤 由希子 Yukiko KANETO
久次米 夕佳里 Yukari KUJIME
栗原 千登勢 Chitose KURIHARA
益崎 智子 Satoko MASUZAKI
中村 宣篤 Nobuatsu NAKAMURA, Ph.D.
中島 謙一 Kenichi NAKASHIMA, Ph.D.
酒寄 めぐみ Megumi SAKAYORI
笹沼 俊一 Shunichi SASANUMA
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]
長谷川 聡 Satoshi HASEGAWA, Ph.D.
- パートタイマー [Part-Timer]
古谷 昭江 Terue FURUYA 服部 ひとみ Hitomi HATTORI
平栗 麻奈美 Manami HIRAGURI 勝谷 敦子 Atsuko KATSUYA
木村 明子 Akiko KIMURA 村瀬 良子 Ryoko MURASE
中島 緑 Midori NAKAJIMA 高原 祐子 Yuko TAKAHARA
辻 綾子 Ayako TSUJI 山村 美貴 Miki YAMAMURA



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) として発足して以来、当室は、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。現在は特に、「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。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. 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

2017年度は、22カ国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7割以上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・酵母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. More than 70% 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, archaea, and yeasts, 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10%の受入微生物株で、株の取り違い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 10% 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

これまでに約17,000の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。このうちの約30%は国外への提供で、2017年度は40カ国へ提供している。約1/4の提供は営利機関へのものである。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割以上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

Near 17,000 JCM strains are now ready for distribution. Every year, an average of 4,000 strains are distributed, and 30% of them are distributed abroad. This year we distributed JCM strains to 40 countries. More than 70% of distributions from JCM corresponded to type strains.



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.



図2 寒天培地上で酵母様のコロニーを形成する*Prototheca cutis* JCM 15793
Fig. 2. Yeast-like colony of *Prototheca cutis* JCM 15793 on an agar plate

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29年度の成果 Development of Technology in 2017-2018

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・品質管理技術、リソース利用関連技術の開発
- (3) 難培養微生物・共生微生物の解析技術と培養技術の開発

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 quality control, and techniques using microbial resources
- (3) Development of analytical and handling techniques for microbial symbionts 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.

平成29年度のトピックス Topics in 2017-2018

生活・農業排水や樹液からの分離が多く報告され、人や家畜に日和見的に感染してプロトテカ症を起こすことでも知られる *Prototheca* 属微生物は、分子系統学的には光合成能をもつ独立栄養生物である緑色植物門 (Chlorophyta) に属しています。しかし、*Prototheca* 属微生物は、光合成を行うことができずに環境から栄養を吸収して生きる従属栄養生物で、寒天培地上に酵母と酷似したコロニーを形成することから、酵母様藻類とも呼ばれます。JCMの *Prototheca* 属微生物株で整備したゲノム配列情報の解析から、*Prototheca* 属を含む従属栄養性の酵母様藻類において、光合成関連遺伝子が段階的に失われた過程と、葉緑体の光合成能を二次的に失う系統進化は複数回独立して生じたことが推定されました。

The yeast-like algae of the genus *Prototheca* are isolated often from living and agricultural drainage or tree sap and sometimes cause protothecosis, an opportunistic infection in animals and human. Phylogenetically, they belong to the phylum Chlorophyta, a group of photosynthetic autotrophs. But they show a non-photosynthetic, heterotrophic lifestyle and form yeast-like colonies on agar plates. A study using the genome sequences of JCM strains of *Prototheca* species reveals the convergent reductive genome evolution and multiple independent losses of photosynthetic abilities in the clade including *Prototheca*.

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.
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
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]
押田 祐美 Yumi OSHIDA 鈴 幸二 Koji SUZU
- 開発研究員 [Contract Researcher]
遠藤 力也 Rikiya ENDO, Ph.D. 雪 真弘 Masahiro YUKI, Ph.D.
加藤 真悟 Shingo KATO, Ph.D.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]
李 哲揆 Chol Gyu LEE, Ph.D. 西村 祐貴 Yuki NISHIMURA, Ph.D.
橋本 陽 Akira HASHIMOTO, Ph.D.
- アシスタント [Assistant]
岩城 志乃 Shino IWAKI
- 客員研究員 [Visiting Scientist]
井上 潤一 Jun-ichi INOUE, Ph.D. 出来尾 格 Itaru DEKIO, Ph.D.
- 研修生 [Student Trainee]
土屋 伸晃 Nobuaki TSUCHIYA 小笠原 綾香 Ayaka OGASAWARA
- 派遣職員 [Agency Staff]
森下 羊子 Youko MORISHITA 沼田 洋子 Hiroko NUMATA
柳生 麻美 Asami YAGYU 川野邊 貴子 Takako KAWANOBE
内山 ちせ Chise UCHIYAMA
- パートタイマー [Part-Timer]
矢内 直美 Naomi YANAI 小船 友子 Tomoko KOBUNE
櫻井 直美 Naomi SAKURAI 山本 由利子 Yuriko YAMAMOTO
神戸 一美 Kazumi KOBE 伊藤 未央 Mio ITO
水野 美咲 Misaki MIZUNO 清水 美紀子 Mikio SHIMIZU
中村 有希 Yuki NAKAMURA, Ph.D. 大津 和子 Kazuko OTSU
井上 真理 Mari INOUE 國府田 寛子 Hiroko KUNIFUDA
吉葉 めぐみ Megumi YOSHIBA 分嶺 和歌子 Wakako BUNRYO
池山 菜緒 Nao IKEYAMA 堀山 麻衣子 Maiko HORIYAMA
清水 未智留 Michiru SHIMIZU, Ph.D. 佐藤 渚 Nagisa SATO



情報解析技術室

Bioresource Information Division



室長 深海 薫 (学術博)
Kaoru FUKAMI, Ph.D.

室長 小幡 裕一 (理博)
Yuichi OBATA, 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29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

(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29年度は引き続き、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 BioResource division. In parallel with these developments, the division continually updated the web-based catalog data and provided the latest information to BRC users.

(2) 実験用マウスの筋骨格計算モデルの開発

動物の運動機能は神経科学・認知科学・ロボティクスにまで渡る様々な学問分野の交差する知識のハブでもある。その知見を深めるための新しい技術の開発は、複数の学問分野に大きなインパクトをもたらす可能性を秘めている。

生命医工学研究の分野において実験動物の個体レベルでの運動機能解析の重要性は多くの研究者が認識しているにも関わらず、その解析技術は意外な程旧態依然としている。実験用マウスの筋骨格計算モデルと新しい運動解析技術であるモーションキャプチャと筋骨格計算モデルを組み合わせることで、生命現象が本質的に内包する時間軸を持った3次元データ(すなわち4次元データ)の取得と解析手法を開発することが本研究の目的である。

本年度、私たちは産業総合研究所等との共同研究を前提とした理研-産総研チャレンジ研究を開始した。これは半年のフィジビリティ研究を経て本格研究として採択されたもので、神経ロボティクスの枠組を用いた超高齢化社会の支援を最終的な目的としている。超高齢化の波の中で、私たちの社会機構はまさに凋落と崩壊の一手手前にあると言っても過言ではない。個人にとって高齢化そのものは病ではな

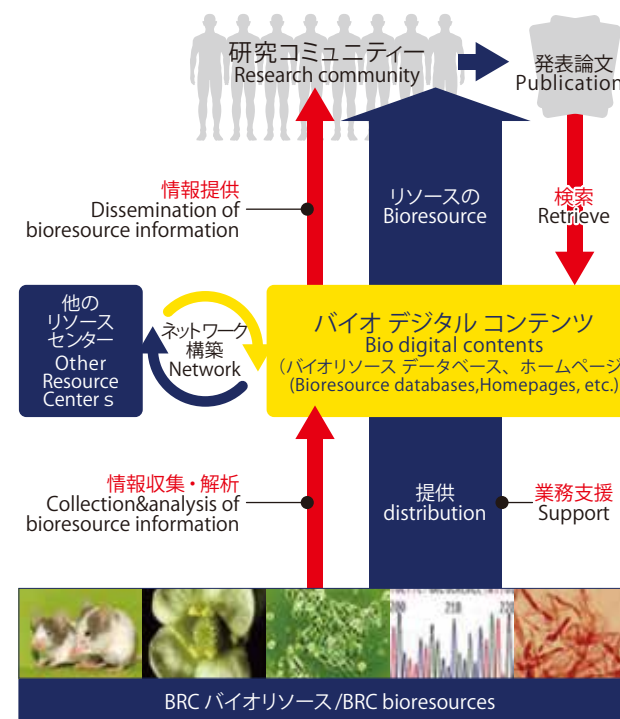


図1 事業のフローチャート

Fig. 1 Flow Chart

いが、社会にとってそれは死に至る病である。このプロジェクトの最終的な出口は、単なる高齢者支援にとどまらず、生物学的な視点から高齢者の機能回復と社会資源化を視野に入れている。理研側は基礎的な研究を、産総研側はその社会実装を主に担当する。

実験用マウスの筋骨格計算モデルの開発は、その中核のひとつを占めるもので、実験動物から得られた知見を人間に外挿するための理論と実践を提供するとともに、支援ロボットの開発にも寄与する。その成果は昨年6月にジュネーブで開催された第3回日欧神経ロボティクスワークショップで発表した。

昨年12月には理研-産総研チャレンジ研究の合宿ミーティングを葉山で開催し、議論を深化させるとともに参加メンバー間の意識共有を行った。本研究の成果の一部はIROS 2018に投稿した。

(2) Development of a musculoskeletal model of laboratory mouse

Motor functions are a hub of various disciplines including neurosciences, cognitive sciences, and robotics. Technologies to analyze the comprehensive motor functions have a potential to impact on the widely ranged disciplines.

In the domain of biomedical engineering, many researchers have acknowledged the significance of comprehensive neuro-motor function analyses. They are, however, still in infancy in terms of objectivity, granularity, and versatility. Our objective is to develop a new framework by using neuro-musculoskeletal models. Biological data innately have spatiotemporal (i.e., four-dimensional) attributes. Our framework can handle such rich data without dimensional reductions.

We have started RIKEN-AIST Challenge Project based on the agreement between the two Japanese national institutes. After a six months feasibility study, our proposal was accepted as a full-scale research. The final objective of the project is to support Japan's 'super ageing society' by advanced robotics. It is not an overstatement that our nation is facing a decline and a fall

in the social structure. The ageing itself is not a disease. But the super ageing of the society can be a deadly disease. Our aim is not just to support elderlies, but also the functional recoveries and social resources of the elderlies form a biological point of view. To achieve the objective, RIKEN is in charge of basic sciences for that, while AIST is in charge of applications and implementations.

The development of the mouse neuro-musculoskeletal model occupies one of the core positions of the project. It provides a critical node that connect the multimodal data between non-human animals and human.

We presented our results in the 3th EU-Japan neurorobotics workshop in Geneva last year. In last December, we held a lodge meeting of the RIKEN-AIST Challenge Project in Hayama, deepening our discussion on the project and sharing information on the topics. We also submitted part of the results to International Conference on Intelligent Robots (IROS 2018).

職員とメンバー構成

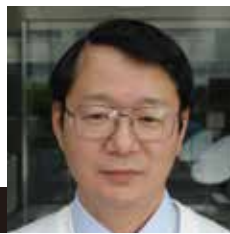
Members

- 室長 [Head of Bioresource Information Division]
深海 薫 Kaoru FUKAMI, Ph.D. 小幡 裕一 Yuichi OBATA, 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



バイオリソース 品質管理支援ユニット

Support Unit for Quality Management



ユニットリーダー 茂木 久雄
Hisao MOTEGI

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す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、総合的品質管理や設計品質重視の信頼性工学に関する取り組みをリードし、標準化推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 (TQM) and Reliability Engineering (RE) focusing the quality by design, and also encourage human resources development through facilitating some standardization promotion programs.

平成29年度の成果 Activities in 2017-2018

(1)ISO 9001:2015維持審査

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維持審査を、平成29年5月29日及び30日に受審し（図1）、不適合なしの成績で合格した。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 9001:2015適合の認証を維持した。同審査報告書の概要は次のとおりである。なお、審査の際の産業分類については、次回の審査から「35. その他専門的サービス」も適用できることになった。

【審査日程】平成29年5月29日及び30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
【産業分類】38. 医療及び社会事業
【審査員】（チームリーダー）BVJC 石田 英司 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14版
【審査の総評（抜粋）】

a. 審査の結論

今回審査の範囲において、貴組織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、審査目的を満たしたことを確認した。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、本報告書をもって認証維持の推薦をするとともに審査計画に示した目的が達成されたものとする。

b. 内部監査の有効性、信頼性

年1回の間隔で、全部門を対象として実施していた。内部監査プログラム、内部監査実施計画書を策定し、この中で重点方針を明確にし、この方針から内部監査員（チーム）が、チェックリストを準備して監査していた。監査チームは、チームリーダーは毎年変わるが必ず前回のチームリーダーが監査メンバーに加わり、審査の継続性も意識していた。2017年2月の内部監査では2件の不適合と10件の改善の機会が報告されていた。過去の審査のフォローアップに加え2015年版の定着度合いに加え、各種法令の順守状況を確認していた。内部監査の指摘に対する是正も遅滞無く実施されていた。これらより、内部監査は有効に機能していると判断した。

c. マネジメントレビューの有効性

品質マニュアルでは年1回以上の開催と定めている。この一年では、第18回を2016年11月10日、第19回を2017年4月14日に実施していた。開催の間隔はそれぞれ上期と下期を対象期間とし、この期間の結果を2015年版規格要求事項に沿って詳細なデータを報告し、経営層からのアウトプットは具体的な指示で、年度の活動への繋がる内容であった。更に指示事項のフォロー

アップリストで対応の進捗ステータスを管理し確実に完了するまでフォローアップしていた。品質方針、品質目標を含むQMSの変更の必要性の評価も行われていた。マネジメントレビューは有効に機能していた。

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から取り組むべき目標の方向性が示され、品質目標がDG毎に策定されて、題目毎に主担当が定められ個人目標となっていた。目標の進捗状況は半期ごとのマネジメントレビューに報告される仕組みで「必要な資源」、「責任者」、「達成期限」、「結果の評価方法」は概ね適切に設定されていた。成果も出ており、品質目標のプロセスが有効に機能していると判断した。

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

品質方針並びにマネジメントレビューのアウトプットから取り組むべき目標の方向性が示され、品質目標がDG毎に策定されて、題目毎に主担当が定められ個人目標となっていた。目標の進捗状況は半期ごとのマネジメントレビューに報告される仕組みで「必要な資源」、「責任者」、「達成期限」、「結果の評価方法」は概ね適切に設定されていた。成果も出ており、品質目標のプロセスが有効に機能していると判断した。

f. マネジメントシステム有効性の継続的改善状況及び総評

センター長の示す方針と目標を理解して細胞材料開発室と微生物材料開発室の各DGがバイオリソースの収集・株管理・培養・提供の各業務の質を高めるために品質マネジメントシステムを積極的に活用して、ゆるぎない信頼性の確保に向けて取り組まれていた。加えてバイオリソース品質管理支援ユニットは構築された品質マネジメントシステムが継続して確実な運用が実施されるように効果的に機能していた。なお、業務効率という面では紙ベースの転記業務や手作業による在庫管理が比較的多く残っており、改善に向けてICTの活用が計画されていた。このICTについても品質マネジメントシステム内で具現化することで更なる業務改善に寄与すると観察した。審査に対して、支援ユニットメンバーの積極的な関与も良好に感じた。

(1)ISO9001:2015 Surveillance Audit

BRC took ISO 9001 Surveillance Audit by Bureau Veritas Japan Co., Ltd. (BVJC) on May 29 & 30, 2017 (Fig.1). BRC successfully passed this audit without any nonconformity. As a result, the continuation of ISO 9001 certification was achieved without any Corrective Action and follow-up visit. The following is the summary of this audit report. As for the industrial classification code from the next audit, it has



図1 ISO 9001維持審査
Fig.1 ISO 9001 Surveillance Audit

been decided to apply "No.35 other technical services" as well.

【Audit dates】May 29 & 30, 2017.
【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. Eiji ISHIDA (Team Leader).
【Object departments】BRC Director, Management Representative and QMU, Cell Engineering Division, Microbe Division.
【Object Quality Manual】BRC Quality Manual 14th edition.
【Integrated evaluation of the audit findings (extract)】

a. Conclusion of the audit

Any nonconformity was not found in BRC QMS in the scope of this audit, and it was verified that it was conformable to the criteria for the audit such as standard requirement items. Moreover, there was no serious problem to obstruct ISO 9001 certification as for the practical operation appearance of the system/process, and the effectiveness/validity as well. As a result, the continuation of certification was recommended, and the purpose of the audit plan was also achieved.

b. Effectiveness and reliability of internal audit

The internal audit was being carried out in the interval of one time in a year for the whole division. An internal audit program and an internal audit enforcement planning document were settled on, and a focused audit policy was clearly articulated in these documents, and an internal audit staff (team) prepared a check list considering this policy and inspected. Though an audit team leader changes every year, the last team leader has surely joined as an audit member, and it was conscious of the continuation of the audit as well. In the internal audit in February, 2017, two of nonconformities and ten of the opportunities for improvement were founded. In this audit the follow-up of the past audits, the penetration degree of ISO 9001:2015, the condition of regulatory compliance to the various laws were confirmed. The corrective actions to nonconformities were conducted without delay. The audit was judged to be working effectively.

c. Effectiveness of the management review

BRC quality manual says the frequency of the management review is one time and more in a year. In all of last year, the 18th review for the first half of the fiscal year was being carried out on November 10, 2016, and the 19th review for the second half of the fiscal year on April 14, 2017. The result of each half year including detailed data was reported along the requirement items for the 2015 edition of ISO 9001, and the outputs from the management layer comprised the concrete contents connecting with the activities of the next year. The progress status of the execution measures was tracked by the follow-up list of the direction items, and securely managed to completion. The need of changes of QMS, including the quality policy and the quality objectives, was evaluated as well. These management reviews were working effectively.

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

The direction of a quality objective to realize the quality policy and the output of the management review was instructed, and a quality objective was settled on in every Development Group, and a main person in charge was decided as every subject, and it also become an individual goal. BRC had the system structure to report the progress status of the quality objective to a management review every half year. And then "what resources will be required", "who will be responsible", "when it will be completed", and "how the results will be evaluated" were mostly set up suitably. The outcome also appeared concretely, and the process of the quality objective was judged to work effectively.

e. Compliance including statutory and regulatory requirements

RIKEN was seriously focusing compliance observance very much, and had always kept managing the latest edition of laws and regulations. Ethical correspondence was taken seriously to handle the cell of human origin, too. The internal audit of the management system functioned as a structure to confirm about these. The problem of the compliance was not found in the scope of this audit.

f. Performance of continuous improvement for effectiveness of the management system

Understanding the quality policy and objectives which BRC director established, each Development Group (DG) of Cell Engineering Division and Microbe one made use of the quality management system actively, and all DGs were addressing the realization of the firm reliability so that they might enhance the quality of each business of the collection, preservation, cultivation, and distribution of biological resources. In addition, QMU was working effectively so that the reliable implementation of the quality management system formulated might be continuously enforced. And, in the point of view of the business efficiency, there remained comparatively much of the paper-based posting jobs and the inventory management by hand working. So, the introduction of ICT (Information and Communication Technology) was planned toward the coming solution. As for this ICT as well, it was observed that it would encourage more improvement of business by realizing it in the quality management system. I also felt the active participation of QMU members to have been good through this surveillance audit.



図2 ISO 9001内部監査
Fig.2 ISO 9001 Internal Quality Audit

(2)内部監査、及びマネジメントレビュー

第17回内部監査及び第18回内部監査を、QMS組織の最新状況や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29年2月及び平成30年2月に実施した（図2）。また、BRCセンター長が、第19回マネジメントレビューを平成29年4月14日、第20回マネジメントレビューを平成29年11月27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 latest context of BRC QMS organization and 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 17th Internal Quality Audit in February, 2017, and the 18th one in February, 2018 (Fig.2). And BRC Director reviewed BRC QMS on April 14, 2017 (the 19th conference) and November 27, 2017 (the 20th conference) in order to assess the opportunities for improvement and the need for changes of BRC QMS.

(3)ISOマネジメントシステム概念の水平展開

ISO/TC276 バイオテクノロジー専門委員会が開発中の「ISO/FDIS 20387 Biobanking - General requirements for biobanking（バイオバンク施設能力の認定規格）」、ISO/IEC マネジメントシステム共通テキスト（ISO/IEC Directives Part 1, Annex SL）が全面採用された「ISO 45001:2018 労働安全衛生マネジメントシステム」など、将来のバイオリソース事業に影響する国際規格の最新動向を調査し、所内関係者に情報提供した。さらに、ISO/IEC 27001 情報セキュリティシステム認証の東北メディカル・メガバンク機構を昨夏に視察見学（図3）し、情報通信技術やそのサービスに関わる最先端の取組みをベンチマーキングした。



図3 外部視察見学
Fig.3 Outside study tour

(3) Horizontal deployment of Management Systems framework

We have timely shared to the staffs concerned the latest movements of the development trend of the international standards that will influence BRC business in the near future, such as "ISO/FDIS 20387:2018 Biobanking-General requirements for biobanking (under development by ISO/TC 276 Biotechnology technical committee)" and "ISO 45001:2018 Occupational health and safety management system (comprehensively made up by ISO/IEC Directives Part 1, Annex SL, or management system common text)". In addition, last summer we visited Tohoku Medical Megabank Organization certified to "ISO/IEC 27001 Information security management system", exchanged opinions with them (Fig.3), and benchmarked the most advanced initiative on ICT and its service.

(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 6 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 mind of Total Quality Management securely take root in BRC, we have engaged the cultivation of human resources and leadership change through the distribution of real quality pamphlet for human error analysis, the active participation in "ISO Continuous Performance Development Education" for the staffs qualified as a provisional auditor, and so on.

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



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29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

(1) 体細胞核移植クローン技術の開発

体細胞核移植クローン技術を向上させることを目的として、精子核と同様に核タンパク質プロタミンを取り込ませた体細胞核を用いて核移植クローンを行なった。ドナー細胞にmRNAのトランスフェクションによりプロタミンを発現させたマウス卵丘細胞を用いることで、核移植クローン胚の胚盤胞発生率は70%近くまで向上した。しかしながら、プロタミン化体細胞ではDNAの損傷が高頻度に生じる傾向があるため、今後、DNA損傷を伴わないプロタミン化体細胞の核移植技術を開発することで体細胞クローン胚の発生効率を向上できると期待される。

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

To improve the developmental rate of somatically cloned embryos, we used somatic cell nuclei in which protamine has been incorporated instead of nuclear histone, expecting that genomic reprogramming proceeds efficiently as that in fertilized

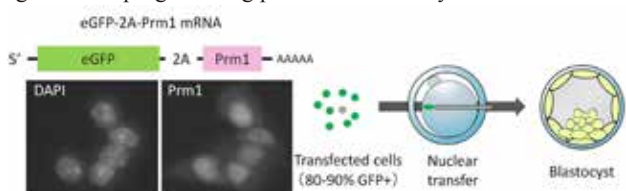


図 プロタミン化用mRNA(左上)およびmRNA導入48時間後の核内プロタミン(Prm1)分布(左下)。マーカーのEGFP蛍光を発する約80-90%の細胞を選んで核移植に用いる(右)。

Figure. mRNA construct for protaminization (upper left) and protaminized donor cells (Prm1, lower left). About 80-90% of transfected cells with the EGFP fluorescent marker are used for nuclear transfer (right).

oocytes. Cumulus cells were transfected with mouse protamine1 mRNA and left at the confluent condition for 24 h. As high as about 70% of the reconstructed embryos developed into blastocysts. However, our time-lapse live-imaging analysis of the embryos revealed that chromosomal aberrations occurred at mitotic divisions. Although we should further devise the protaminization condition in vitro, this strategy might improve the efficiencies of animals cloning by nuclear transfer.

(2) 顕微授精技術の開発

精子幹細胞(GS細胞)へ人工染色体を導入し、不妊個体の精巣へ移植することで精子形成を再開した精子細胞を、マウス未受精卵に顕微注入した結果、産仔獲得に成功した。本法は一般的に用いられている受精卵やES細胞を用いた染色体導入法と比較して、培養中の染色体異常が起こりにくく、既に遺伝子改変されたGS細胞由来の生殖細胞を用いるので遺伝子改変動物の作成スピードが速い。よりヒトに近い疾患モデル動物の作成に繋がる技術と期待される(京都大学篠原隆司先生、鳥取大学香月康宏先生との共同研究)。

(2) Development of microinsemination techniques

A mouse artificial chromosome (MAC) was successfully transferred into mouse germline stem cells (GSCs). They actively proliferated in vitro while maintaining the host karyotype and MAC more stably than embryonic stem cells (ESCs). We successfully generated MAC-carrying mice from these GSCs following their transplantation into the seminiferous tubules and ICSI using the resultant spermatozoa. Successful transfer of MACs to GSCs overcomes the problems associated with ESC-mediated germline transmission and provides new possibilities in germline modification (collaboration with Prof.

T. Shinohara, Kyoto University, and Prof. Y. Kazuki, Tottori University).

(3) 効率的な胚・配偶子の凍結保存法の開発

精子の凍結感受性に顕著な差があるC57BL/6JとDBA/2Jに由来するリコンビナント系統マウス9系統の精子を用いた体外受精とQTL解析により、第1番と第11番染色体上にこの形質を支配する遺伝子領域を認めた。更に精巣に発現し受精に関与する可能性をもつ15の遺伝子のうち、*Abl2*および*Nlrp3*は両系統でアミノ酸置換が見られ、候補遺伝子と考えられた。

昨年、プロゲステロン投与による性周期同期化後に雄と同居する方法でICR系統では偽妊娠および妊娠マウスを効率的に作出できたことから、今年度は胚移植が困難な野生由来マウス胚で効果的なB6C3F1系統で試みたところ、93%と高い確率で偽妊娠マウスを作出できた。

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

It is known that the susceptibility of mouse spermatozoa to freezing varies greatly with genetic background. From results of IVF using sperm from C57BL/6J, DBA/2J and recombinant inbred mice, we identified two suggestive QTLs on Chr. 1 and 11. Specifically, *Abl2* and *Nlrp3* gene, which had polymorphisms and amino acid substitutions between these two strains, might be candidates of the responsible genes.

For the effective preparation of pseudopregnant B6C3F1 females that are known to be suitable for transfer of wild-derived strain embryos, we synchronized their estrous cycle by injecting progesterone. After paired with vasectomized males, 93% of B6C3F1 females were mated as efficient as ICR females.

(4) 新規幹細胞およびマウス系統の開発

受精卵由来および体細胞クローン胚由来 trophoblast stem cell (TSC)の網羅的遺伝子発現を単一細胞RNA-seqにより解析を行なった。その結果、胚の由来にかかわらず、細胞単位で未分化度が大きく異なることが明らかになった。また、*Ascl2*や*Tpbpa*など2倍体 trophoblastの中間分化型マーカーの発現頻度が低いことから、TSCが未分化状態から最終分化 giant cellへ移行しやすい傾向が裏付けられた。クローン胚由来 TSCはカドヘリンの発現が低下した細胞の頻度が高く、そのコロニー形態の破綻しやすさと一致していた。

胚の体外操作が困難な実験動物のノックアウト系統作出のために、完全 in vivo CRISPR/Cas9技術である GONAD法の応用を試みた。胚の体外操作が最も困難と言われるゴールデンハムスターで技術開発を行ない、これまでに Tyrosinase など3つの遺伝子のノックアウト系統作出に成功した。今後、野生由来マウス系統などへの応用も行なう予定である(東海大学大塚正人先生との共同研究)。

(4) Development of new stem cell lines and mouse strains

To understand the stemness nature of mouse trophoblast stem cells (TSC), we performed single cell RNA-seq analysis using TSCs derived from fertilized embryos and somatically cloned embryos. Irrespective of the origin of embryos, TSCs consisted

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. 的場 章悟 Shogo MATOBA, D.V.M., Ph.D.
- 専任技師[Senior Technical Scientist]
持田 慶司 Keiji MOCHIDA 越後貴 成美 Narumi OGONUKI
- 特別研究員[Postdoctoral Researcher]
羽田 政司 Masashi HADA, Ph.D. 三浦 健人 Kento MIURA, D.V.M., 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. 佐伯 真弓 Mayumi SAEKI, Ph.D.
本多 新 Arata HONDA, Ph.D. 水谷 英二 Eiji MIZUTANI, Ph.D.
- 研究生[Research Fellow]
Jeremy SWANN, Ph.D.
- 国際プログラムアソシエイト[International Program Associate]
刘 金莎 Jinsha LIU
- パートタイマー [Part-Timer]
百々 由希子 Yukiko DODO 京極 竜之助 Ryunosuke KYOGOKU
- 訪問研究員[Visiting Researcher]
Helena FULKOVA, Ph.D. 井上 弘貴 Hiroki INOUE, Ph.D.
畑中 勇輝 Yuki HATANAKA, Ph.D.





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29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

画像処理・機械学習を応用した細胞表現型解析技術の開発

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。これま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(Changら、2016a; 2016b)。さらに、画像処理と機械学習を組み合わせ、通常の明視野画像を基に、細胞集団中の分化状態の異なる細胞を検出・判別し、集団中での割合を定量的に表現する技術開発を、所内外の連携により実施した(Changら、2017)。

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ものであり、細胞を用いるライフサイエンス研究を革新する可能性を秘めている。

プライム型多能性幹細胞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、ヒト多能性幹細胞に共通した性質を持つ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(Sugimotoら、2015)、またより安定的に維持する培養法を確立して来た(Kondoら、2018)。また、この培養技術を応用することにより、ナイーブ型幹細胞である 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、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、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を実施し、ナイーブ-プライム分化遷移過程において DNA メチル化が果たす細胞運命制御における役割を明らかにした。

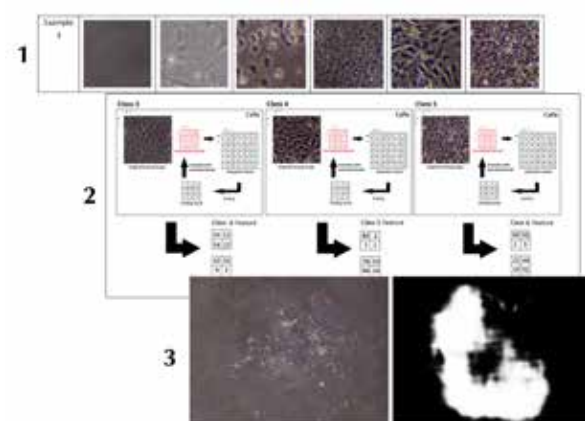


Fig. 1 What is epimutation?
A. Epimutation is aberrant epigenetic modification(s) inherited from cell generation to the next.
B. Epimutation may cause disease phenotype. Epimutation could act similarly to the genetic mutation (upper panel). For example, epimutation in tumor suppressor gene leads to loss 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.

生殖幹細胞 (GS 細胞) 集団における不均一性の発見

GS (Germline Stem) 細胞は、精巣内の精原細胞から派生した幹細胞株であり、精子形成能を保持しつつ試験管内で長期間培養することが可能な唯一の幹細胞株である。GS 細胞を精細管内に移植することにより、精子へと分化させることが可能であり、精子形成過程の解析に非常に有用と考えられる。しかし、精子形成が可能な幹細胞活性を持つ GS 細胞は、細胞集団中の一部であり、特性の異なる細胞が混在した不均一な集団であると考えられているが、その実

態は未だ不明であった。そこで、未分化精子幹細胞のマーカーとして Gfra1-GFP、Oct4-dePE-RFP の 2 種のレポーターを持つトランスジェニックマウスから GS 細胞を作製し、レポーター発現を観察したところ、この 2 種のレポーターは不均一な発現を示し、GFP のみ陽性、RFP のみ陽性、両レポーター共陽性と、おおまかに 3 種類の集団に分けられたが、各集団の分布も相当な幅があり、GS 細胞は不均一な細胞集団であることが示唆され、培養条件によって、その割合が変化することも明らかとなった。また、これは GS 細胞のみではなく、精巣内の精原細胞の FACS 解析からも、同様の 3 種類の集団が認められ、また、Oct4-dePE-RFP 陽性の細胞が加齢とともに減少し、消失していくことも見出している。このように、精原細胞およびそこから樹立される GS 細胞は、当初考えられていたよりも不均一な集団であることを初めて明確に示すことが出来た。現在は、各種のシグナル経路の促進あるいは阻害をすることにより、均一なレポーター発現を示す集団を得るための培養条件の検討を行っている。これにより、GS 細胞を用いてより精密な実験が可能になることが期待される。

Development of technology for characterization of cell population using image analysis combined with machine learning

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). Currently, we combined image analysis and machine learning to establish technologies for detection, classification and quantitation of different cell types within a cell population (Fig. 1). As a model, we are analyzing dynamics of cellular changes during formation of human iPS cells. 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 epigenome formation and its significance in primed pluripotent stem cells

We recently developed a robust method for derivation of mouse primed pluripotent stem cells, i.e. EpiSCs, using Wnt inhibitor (Sugimoto et al., 2015), and established culture conditions for stable maintenance of the stem cells (Kondo et al., 2017). 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. Toward understanding significance of the epigenomic changes in this process, functional analyses of epigenetic regulators using knockout stem cell resources are currently ongoing. One of the results have revealed the role of DNA methylation in regulation of cell fate changes occurring in this conversion process.

Identification of heterogeneities in germline stem cell population and development of culture technique to obtain homogenous stem cell population

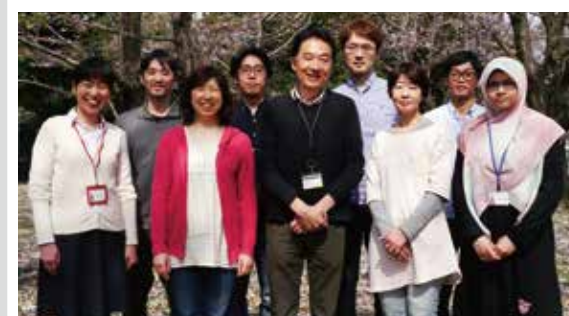
GS cells (Germline Stem) cells are unique stem cell lines derived from spermatogonia from testis, and can be cultured for a long time period in vitro without losing spermatogenic ability.

After transplantation of GS cells into seminiferous tubules of testis, these cells can differentiate into functional spermatozoa. Therefore, GS cells are excellent resources to establish invaluable experimental system for mammalian reproduction biology. However, GS cells with stem cell activity occupy only a small portion of whole population, and GS cell cultures seem to be a mixture of cells with distinct cellular status. Such heterogeneities may hamper precise experiments using GS cells, though nature of the heterogeneities remains unknown. To understand heterogeneities in GS cell culture, we established GS cell lines harboring two different fluorescent reporter genes specific to undifferentiated spermatogonia; Gfra1-GFP and Oct4-dePE-mRFP. FACS analysis of the double reporter GS cells revealed that there are at least three fractions in the culture, namely single positive for GFP or mRFP as well as GFP+mRFP+ double positive cells. Similar heterogeneities were also found in spermatogonia isolated from testis. Proportion of the three populations can vary depending on culture condition or age of animals from which spermatogonia were obtained. Currently we are seeking culturing conditions to obtain homogenous cell populations, i.e. GFP or mRFP-single positive, by using various inhibitors or ligands of different signaling pathways.

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.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]
田夢 祐樹 Yuhki TADA, 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 Hirosuke SHIURA, Ph.D.
- 研究生 [Research Fellow]
三瀬 名丹 Natan MISE, Ph.D. 諸山 恵 Megumi Moroyama, Ph.D.
- 国際プログラムアソシエイト [International Program Associate]
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可能なリソースである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 functional 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29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

(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

マウスに食道癌を発症し、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における、がん発症・進展の長期的差異について解析を継続して実施した。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、特に加齢・進行性難聴の解明に資する解析を行うと共に、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 mouse model 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. Notably, we established Darier disease symptom in these mutants, which have been so far overlooked. It is considered these rediscovered symptom also comply with the long-range effect of Serca2 gene mutation. Further for mutant resources, a variety of deafness mutant mouse lines, including those of progressive hearing loss, 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。今期は更に新たな各種の主要なヒトがん由来細胞株について、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50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、より人の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 50 xenograft models using human cancer-derived cell lines, including newly established major cancer derived cell lines. 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,

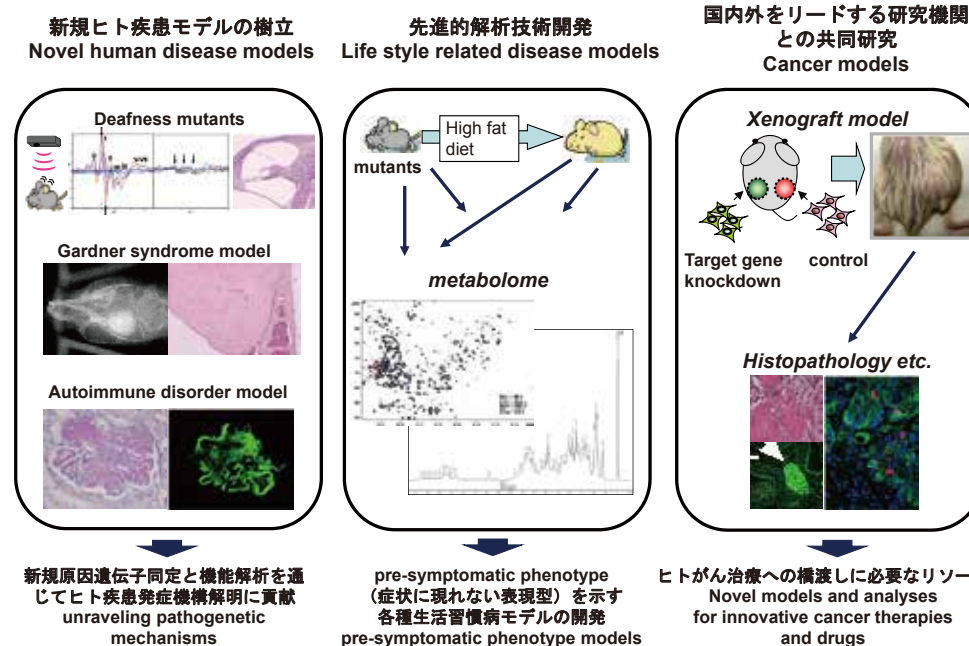


図 先端的解析技術開発と疾患治療への橋渡しに必要なリソース開発
Fig. Development of advanced mouse phenotype analysis technologies

under joint research basis with Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research providing with advanced human cancer diagnostic technologies we started to establish 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.

research with Advanced NMR Metabomics Research Team, RIKEN Yokohama Institute and molecular analysis.

(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 ^1H -NMR と同時に、 ^1H - ^{13}C -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、驚くべきことに、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た。本手法の形式的抽象性から考えて、更に他のあらゆるスペクトル解析; MAS, IR, Acoustic Spectra, EMS 等においても広範かつ多面的な応用が期待できる。なお本研究は植物科学研究センター・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 ^1H - ^{13}C -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. It is also expected to use in all other spectral analysis including MAS, IR, Acoustic Spectra, EMS and more. This study is collaboration

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]
張 靈逸 Zhang Lingyi 根井 麻衣 Mai NEI
葛 丹 Ge Dan
- 研究支援パートタイマー [Research Support Part-Timer]
伊関 美緒子 Mioko ISEKI 水野 康子 Yasuko MIZUNO
- パートタイマー [Part-Timer]
新井 節子 Setsuko ARAI 齊藤 ますみ Masumi SAITO



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7,000を超えた。この中から、ALSなどヒト神経変性疾患に関わるRNAプロセッシング異常モデルマウスや、進行性骨幹異形成症(CED)の発症機序がヒトとマウスでは異なっていることを示すモデルマウスを開発した。昨年度発見した定型外翻訳(ITL)を示す変異マウス開発にも成功し、本来は致死となる突然変異をITLが個体レベルでもレスキューすることを証明した。次世代シーケンサーを駆使した自然発生突然変異検出精度も向上し、発生の極初期には他のどの時期よりも突然変異が極めて高く生じていることを発見した。

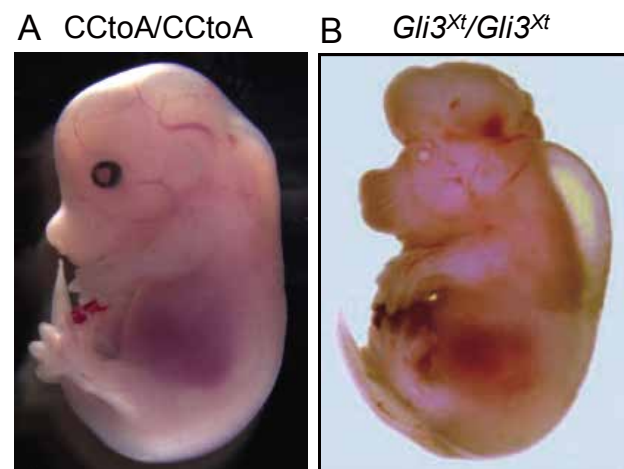
The available point mutations in RIKEN Mutant Mouse Library exceeded 7,000. Among them, new disease models for neurodegenerative and hyperostosis diseases have been established. Mutant mice exhibiting the illegitimate translation (ITL) that we discovered last year were also developed. We proved that KO mice were indeed rescued by ITL. By the advancement of next-generation sequencing technologies we discovered that the mutation rate at the very early developmental stage was extremely higher than those at later stage.

平成29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

全エキソームシーケンシングを駆使して、理研変異マウスライブラリーのカatalog化をさらに進めた。ライブラリーから、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)や前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)などヒト神経変性疾患の鍵を握るRNA結合タンパク質TRDBPをコードするTDP-43遺伝子に点突然変異をもつマウスを確立解析し、RNAプロセッシング異常の関与を分子レベルにおいて明らかにした(Fratia et al. EMBO J 2018)。骨形成異常を示すヒトCamurati-Engelmann病(CED)の原因として知られるTGF-β1タンパク質のC225R変異と同等の変異C225Sをもつマウスも樹立し、ヒトとマウスではCED発症機序が異なることを示した(Ichimura et al. Exp Anim 2017)。

昨年度、培養細胞を用いて独自に発見した定型外翻訳(Makino et al. Sci Rep 2016)が、実際にマウス個体レベルにおいて見られるかどうかを検証するため、遺伝工学基盤技術室と共同でITLマウス開発にも着手した。昨年度、培養細胞系でマウスGli3遺伝子のエキソン2のゲノム編集に成功したベクターを、今年度はマウス受精卵に顕微注入したところ、効率よくエキソン2にフレームシフトをもつ変異マウス系統を確立できた。戻し交配によって系統確立後、ヘテロ接合マウス同士を交配し、ホモ接合マウスがほぼ正常に生まれてきた(図1パネルA)。Gli3のC末側を欠損するマウスは胎生異常を示し生まれてきてもすぐに死亡することが既に報告されている(図1パネルB)。ゲノム編集でエキソン2にフレームシフトを起こすとすぐ下流にストップコドンが現れC末端が欠損するはずであるが、培養細胞系での結果と同じく、ホモ接合マウスでもほぼ全長のGli3タンパク質が発現していることが確認できた。すなわち、培養細胞系だけでなく、マウス個体レベルでもITLが生じることが証明された。さらに、図1Aに示すマウスも含めすべてのホモ接合マウスが離乳時以降も正常に生きており、ITLによって発現したN末がすこしだけ異なるGli3タンパク質は、P0致死表現型を完全にレスキューするだけでなく、ほぼ正常の機能を補完していることも証明された。一連のマウス個体レ



From Cheung et al. Sci Sig (2009)

図1. A ゲノム編集によってGli3遺伝子のエキソン2の開始コドン配列直下のCCがAに1塩基フレームシフトした変異をホモ接合体にもつマウス。このようにほぼ野生型と同等に発生成長するとともに、すべてのホモ接合体マウスは、離乳時を過ぎても生存していた。セントラルドグマによれば、このフレームシフトのすぐ下流にストップコドンが現れるため、発現したとしても極短いN末だけをもつGli3タンパク質が認められるはずであるが、われわれが培養細胞系で発見した定型外翻訳(ITL; Makino et al. Sci Rep 2016)によって、生きたGli3フレームシフト変異マウスでもほぼ全長のGli3が発現していた。B Cheung et al. (Sci Sig 2009)が報告したC末側を欠損するGli3ノックアウトホモ接合マウス。Hhシグナル変異マウスに特徴的に認められる形態異常が顕著に認められ、生まれても生後すぐに致死となる。この両者の比較から、ITLによって発現したGli3タンパク質は、単にP0致死をレスキューするだけでなく、ほぼ正常の機能を補完できることが明らかとなった。

Fig 1. A. Homozygous Gli3 frameshift mouse developed by genome editing. A frameshift of CC to A was introduced in exon 2 of the mouse Gli3 gene. All the homozygous mice were developed and born as shown in this picture and alive even after weaning. As found in the cell culture system (Makino et al. Sci Rep 2016), homozygous mice expressed Gli3 protein of which size was equivalent to the wild type Gli3 by illegitimate translation (ITL). B. Homozygous Gli3 knockout mouse lacking C-terminal of Gli3 reported by Cheung et al. (Sci Sig 2009). It exhibited the severe morphological anomaly characteristic to Hh mutant mice and die around P0.

ベルにおける成果は、分子生物学の根幹のひとつである翻訳の分子機構にパラダイムシフトをもたらすとともに、ITLを活用したゲノム治療への応用の可能性をさらに高めた。

また、次世代シーケンシングを駆使した変異検出の高速化高精度化をさらに推し進め、単に、極まれに生じている自然発生突然変異を蓄積した家系から検出し、その家系において実際のどの個体から生じ、どのように遺伝したかトレースできるだけでなく、その変異がホモ接合とヘテロ接合のどちらでもない体細胞モザイク変異に起因するかどうかまで高精度に同定できるようになった。その結果、これまで起因がトレースされた約200の自然発生突然変異のうちの25%は発生の極初期に体細胞モザイク変異として生じていることを明らかにした。これまで全く予想すらされなかったこの発見の分子機構を解明するため、卵細胞質に変異を固定しやすいDNA複製/修復複合体が卵形成過程で発現し、精子ゲノムには塩基損傷やヘテロデュープレックスといった変異前駆体が精子形成過程で多数蓄積される、という検証可能な作業仮説を立てた。また、発生の極初期に自然発生突然変異を高頻度に生じることで、ほ乳類、鳥類、は虫類といった他の生物種に比べ極端に産子数の少ない生物種において、発生の極初期に限って多数の変異をゲノムに起こし、そのなかで有害な変異は遺伝的荷重を集団にもたらしことなく選択淘汰し、中立に近い変異だけを次世代以降にも残して行くという遺伝的多様性生成と維持の新しい進化的機構を提唱し、またこの分子機構によって、卵と精子がそれぞれ異なる進化戦略を担って遺伝的多様性を高めようという新しい有性生殖の有利性も示唆した(2017年度先進ゲノム支援拡大班会議など)。また、突然変異率が、発生時期によって極端に異なるという新しい知見は、不妊治療のための卵子精子保存などをはじめとする生殖医療応用から、幹細胞やiPS細胞を用いた再生医療応用に向け、さらには、突然変異の蓄積による発がんや神経変性疾患などの解明において、いつどの組織でどのくらいどういった変異が生じるか、自然発生突然変異発生機構をさらに詳細に解析していく必要性を示す。

The number of identified mutations in RIKEN mutant mouse library has exceeded 7,000. Among them, we newly identified several human disease models. The TDP-43, an RNA binding protein encoded by TARDBP, has known to be a key factor of e.g., amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) in human. Mutant mice of the Trdbp gene exhibited novel splicing events and exon skipping; thus, they provide a new model for such neurodegenerative diseases focusing on the RNA processing at the molecular level (Fratia et al. EMBO J 2018). We also analyzed C225S missense mutant mice of the TGF-β1 gene. The C225R mutation in the human TGF-β1 gene causes Camurati-Engelman disease (CED). The mouse C225S TGF-β1 showed equivalent molecular profiles to human C225R mutation while the sclerosis phenotypes were totally different (Ichimura et al. Exp Anim 2017).

We identified the illegitimate translation (ITL) in the cell culture system last year by using the genome editing technology (Makino et al. Sci Rep 2016). This year, we examined whether ITL occur in live mice collaborating with the Bioresource Engineering Division, RIKEN BRC. The same genome-editing vector for the mouse Gli3 gene, which had been used in the cell culture system, was injected into the fertilized eggs of the mouse. Several out-of-frame mutant mice were obtained and each mutant allele strain was established by backcross. Then, homozygous pups were steadily born from the mating pairs of the frameshift heterozygotes (Fig. 1A). The homozygotes were mostly normal except minor polydactyly in a few cases and all

of them were alive even after weaning. As found in the cell culture system, the out-of-frame mutant Gli3 allele clearly expressed the Gli3 protein by ITL. Thus, the ITL indeed occurs in live mice. These results vindicate that the ITL not only rescued the P0 lethality of the Gli3 knockout phenotype that had been published before (Cheung et al. Sci Sig 2009; Fig 1B) but also complimented the normal function of the Gli3 gene.

We also enhanced the mutation detection pipeline by using the next-generation sequencing technology. It becomes feasible to identify somatic mosaicism due to the de novo spontaneous mutations with high precision to quantitatively assess the mutant allele frequency. We have discovered that the most of spontaneous germline mutations origin at the very early stage of embryogenesis. This new finding gives new insights to unanswered fundamental questions; e.g., the mechanisms of producing and maintaining genetic diversity in the mammals, the advantage of sexual reproduction, and so on. It also vindicates the necessity of further investigations of spontaneous mutations and mutagenesis mechanisms for the clinical applications of reproductive cares, regenerative medicines as well as for the elucidation of tumorigenesis and neurodegenerative disorders that involve multistep mutagenesis events.

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]
石塚 祐一 Yuichi ISHITSUKA

●派遣職員 [Agency Staff]
竜沢 千加 Chika TATSUZAWA

●パートタイマー [Part-Timer]
根本 秀子 Hideko NEMOTO
寺越 祐香 Yuka TERAKOSHI



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 榎屋 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りやすく発信し、リソースの利活用を高めるための情報を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29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

(1) バイオリソース特性情報収集のための基盤整備

2016年度に引き続き、バイオリソース情報をウェブの国際標準規格に沿った「RDF (Resource Description Framework)」のデータとして再構築し公開する作業、および、マウス表現型解析開発チームと共同で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作業、細胞材料開発室と共同で疾患特異的iPS細胞データベースのシステム改良作業を行った。バイオリソース情報のRDF化では、情報基盤センターと連携し、マウス (http://metadb.riken.jp/metadb/db/rikenbrc_mouse)、微生物 (http://metadb.riken.jp/metadb/db/rikenbrc_jcm_microbe) のRDFデータの更新、公開作業を行うと共に、遺伝子材料開発室と共同で、DNAクローンの情報をRDFによる機械可読なデータとして再編纂する作業を開始した、RDFとすることで、バイオリソースの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で利活用することが可能となると期待される。

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)」による表現型データの集積を行い、新たに今年度は22系統の表現型データを送付した。これにより、現在までにIMPC送付したデータは、合計で82系統、約272万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。

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

We continued updating of the bioresource information based on Resource Description Framework (RDF) which is a standard of data integration over Web (http://metadb.riken.jp/metadb/db/IMPC_RDF) for mouse (http://metadb.riken.jp/metadb/db/rikenbrc_mouse) and microbe (http://metadb.riken.jp/metadb/db/rikenbrc_jcm_microbe) strains in BRC. In addition we started the investigation to compose RDF schema of DNA resources aiming to promote data sharing across study fields.

We also 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 iPSC management software in collaboration with Cell Engineering Division. In this year, we captured 720,000 comprehensive phenotype data of 22 mouse mutant strains which is available at the website of the International Mouse Phenotyping Consortium (<http://www.mousephenotype.org>).

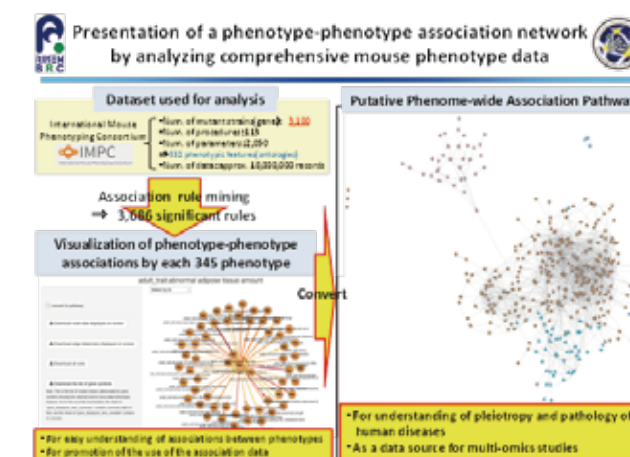
(2) 網羅的表現型データ解析による表現型間の関連ネットワークの提示

マウスの網羅的表現型データを用いて、表現型間の関係性の全景の理解を深めるためのワークフローを開発した。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たアソシエーション分析により、オントロジーで整理された532種類の表現型間の関係性について調査し、345種類の表現型(60種類の表現型機能)から構成される3,686の有意な関連ルールを導出した(FDR < 0.1)。これらの実験結果に基づくルールの詳細な構造解析結果を提示するとともに、これらのルールを基に研究者間での共通認識のためのフェノームワイドな関連ネットワーク/パスウェイの構築法

を開発し、これらの構造解析結果を提示した。3,686の関連ルールの理解を容易にするために、このルールを構成する345種類の各表現型別に、表現型-表現型関連ルールのセットを定義し、この関連セットを基にした因果傾向特性解析により、60種類の原因傾向特性を持つ表現型と、49種類の結果傾向特性を持つ表現型を同定するとともに、表現型の多面的発現のモジュール性 (Modular Pleiotropy) を提示した。さらに、関連セットの構成要素 (表現型) の類似性を基に階層的クラスター分析により、仮想のフェノームワイドな表現型関連ネットワークを構築し、これが7つのサブネットワークに分類されることを示した。また、表現型発現の連続性の理解のために、各関連セットをサブパスウェイに変換する手法を開発し、283のサブパスウェイを使って、仮想のフェノームワイドな関連パスウェイ (Putative-Phenome-Wide Association Pathway) を構築した。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ファレンスデータリソースとしての利活用が期待される。

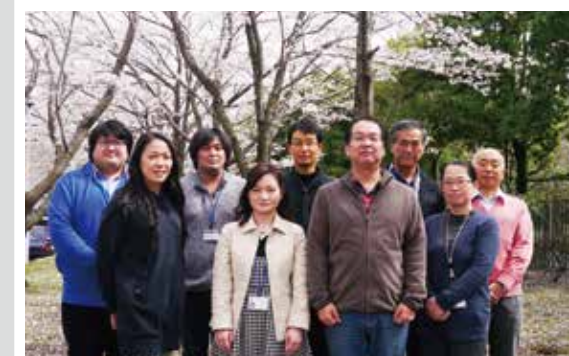
(2) Presentation of a phenotype-phenotype association network by analyzing comprehensive mouse phenotype data

To deepen our understanding of a whole picture of associations across mouse phenotypes, we developed the workflow using comprehensive mouse phenotype data. Phenotype data downloaded from the website of International Mouse Phenotyping Consortium (<http://www.mousephenotype.org/>) were used for the analysis. These data consisting of 3,100 mutant strains, 113 phenotyping tests, and 2,050 measured parameters were annotated into 532 phenotypes with ontology terms. A call table of normal /abnormal of '532 phenotypes × 3, 100 mutant strains' was prepared with the annotated data and, 283,024 (532×532) relations between phenotypes were investigated by association rule mining. As a result, 3,686 association rules consisting of 345 phenotypes were extracted (FDR < 0.1). These relations are presented as "a set of phenotype-phenotype association pairs (PPAPs)" for each 345 phenotype, and each of 345 PPAPs was converted to a pathway by a strategy that takes the longest path in each of them. Finally, an overall picture of putative phenotype expression pathway was constructed by merging the converted 345 sub-pathways. Further, by analyzing similarities between components of each set of PPAPs, the overall pathway constructed was classified into 7 groups, and the features of each group were then defined. We also developed an application to facilitate understanding of the relations between these phenotypes and to promote the use of data. The data resource obtained in this study is useful for deepening the understanding of pleiotropy and pathology of human diseases and, is also expected to be utilized as the reference resource of phenome in the research field of multi-omics.



職員とメンバー構成 Members

- ユニットリーダー [Unit Leader]
榎屋 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
白田 大輝 Daiki USUDA
- 派遣職員 [Agency Staff]
入沢 幸代 Yukiyo IRISAWA
大城 望 Nozomu OHSHIRO
藤川 真也 Kiyota TOGUCHI
飯田 訓康 Tetsu MIYAGI
森 祐介 Yusuke MORI
- パートタイマー [Part-timer]
佐藤 道比古 Michihiko SATO
谷川 紀子 Noriko TANIKAWA
三部 知美 Tomomi MIBE
高山 英紀 Eiki TAKAYAMA
野村 麻美 Mami NOMURA



創薬細胞基盤開発チーム

Drug-Discovery Cellular Basis Development Team



チームリーダー 井上 治久 (医博)
Haruhisa INOUE, M.D., Ph.D.

ミッションと事業概要

理研BRCでは、様々な疾患の患者さんから樹立された疾患特異的iPS細胞をバイオリソースとして提供しています。疾患特異的iPS細胞を利活用することで、培養皿で疾患病態を再現し、疾患メカニズム解明・創薬開発を加速すると期待されている。当チームでは、理研BRCの世界最大規模の疾患特異的iPS細胞バンクの疾患特異的iPS細胞から、様々な疾患細胞を作製し、解析する方法を確立して来た。疾患細胞の遺伝子発現、タンパク質レベル、細胞機能などを解析し、病態解明・創薬開発のための基盤技術を開発している。

At RIKEN BRC, disease-specific iPS cells established from patients with various diseases are provided as bioresources. By utilizing disease-specific iPS cells, the reproduction of disease pathology in a culture dish, accelerated exploration of disease mechanisms, and development of drug discoveries are expected. Our team works to establish methods to prepare and analyze various cells from disease-specific iPS cells of RIKEN BRC's largest disease-specific iPS cell bank. By analyzing gene expression, protein levels, and cell function, etc., of disease-target cells, this team develops fundamental technologies for the elucidation of disease pathomechanisms, drug discovery and development.

平成29年度の成果

Development of Technology in 2017-2018

(1) バイオリソースセンターのiPS細胞を用いた創薬・病態研究の基盤技術の開発

理研BRCでは、有効な治療法が確立されていない約300種類の疾患のiPS細胞を保有している。国が難病に指定している疾患の5割以上をカバーしている。本チームでは、これらの疾患特異的iPS細胞から、疾患に罹患する細胞を作製し、創薬・病態研究の基盤技術の開発を行なうために、iPS細胞培養技術、分化誘導技術、病態解析・アッセイ技術、薬効・スクリーニング技術の開発を行っている。

本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、iPS細胞から病態解析・化合物スクリーニングのための運動神経細胞への分化誘導方法について技術移転を受けた。

(1) Using iPS cells of RIKEN BRC to develop infrastructure technology for drug discovery and development

At RIKEN BRC, iPS cells of approximately 300 kinds of diseases for which an effective treatment method has not been established are being stored. This covers more than 50% of the diseases the country has designated as intractable diseases. Our team develops basic technologies for iPS cell culture technology, differentiation technology, pathomechanism analysis, and screening methods by preparing disease-target cells from these disease-specific iPS cells.

This year, our team received a technology transfer from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University, regarding

the method of inducing spinal motor neurons from iPS cells for pathomechanism analysis and compound screening.

(2) 実用化・一般化を目指した創薬技術研究を先導

疾患特異的iPS細胞から、疾患に罹患する細胞を作製し、創薬・病態研究の基盤技術の開発を行なう過程は以下である。

- iPS細胞の維持・拡大培養、疾患に罹患する細胞を作製する分化誘導する。
- 分化誘導した細胞を健常・疾患間で比較し、その差異となる細胞の表現型の同定とその背景の病因を解明する。
- その表現型を指標にして、その指標を改善する物質を同定する。

本チームでは、上記の過程での、培養液や分化誘導のための使用する試薬の検討など幹細胞培養系の改善、各々のステップでかかる時間を短縮するための分化誘導方法の改良、アッセイ簡便化や培養機器などの利用によるエフォートの軽減を目指した研究を先導して行う。

本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、iPS細胞のフィーダーフリー化について技術移転を受けた。また、iPS細胞増地についての比較解析を行った。

(2) Innovating the technology that will open an avenue for practical and general uses

Our team is working on the study aimed at improvement of the stem cell culture system, differentiation method, and application of effort for practical and general uses.

In 2018, our team received a technology transfer concerning a feeder-free culture method from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University. In addition, comparative analysis

was performed on the iPS cell culture medium.

(3) アカデミア・企業とiPS細胞の橋渡し

創薬・病態研究の基盤技術の開発を行うために、アカデミア・製薬企業などとの共同研究を進める。実用化・一般化を目指した創薬技術の開発のために、機器製造企業などとの共同研究を進める。同時に、創薬・病態研究の基盤技術の開発・実用化・一般化を目指した創薬技術の開発の結果について、シーズを導出、技術指導・移転を行うことによって、研究の成果を速やかに社会に還元することを目指す。

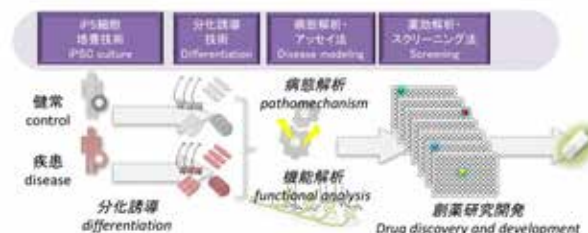
本年度は、京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門幹細胞医学分野から、移転を受けた技術を用いた共同研究を企業と開始した。また、iPS関連の研究開発を支える周辺機器に関するワークショップを実施した。

(3) Bridging disease-specific iPS cells and academia / industry in the field of translational research

In 2018, our team started collaborative research using transferred technology from the laboratory of stem cell medicine of the center for iPS cell research and application (CiRA), Kyoto University. Our team also sponsored a workshop on culture equipment to support iPS cell research and development.

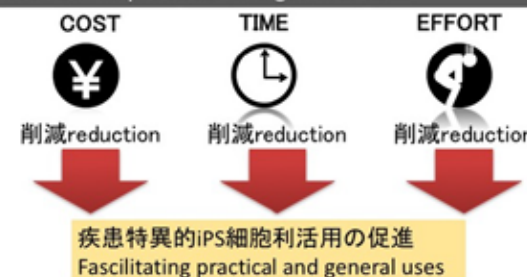
疾患特異的iPS細胞を利活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development

1. 創薬・病態研究の基盤技術の開発 Using iPS cells of RIKEN BRC to develop infrastructure technology for drug discovery and development



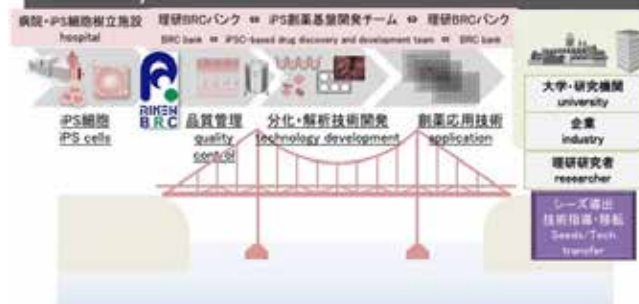
疾患特異的iPS細胞を利活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development

2. 実用化・一般化を目指した創薬技術研究を先導 Innovating the technology that will open an avenue for practical and general uses



疾患特異的iPS細胞を利活用したiPS創薬基盤開発 iPSC-based drug discovery and development

3. アカデミア・企業とiPS細胞の橋渡し Bridging disease-specific iPS cells and academia / industry in the field of translational research



職員とメンバー構成

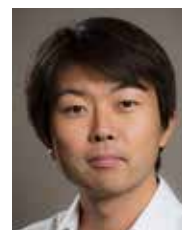
Members

- チームリーダー [Team Leader]
井上 治久 Haruhisa INOUE, M.D., Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]
本間 謙吾 Kengo HOMMA, Ph.D.
- 特別研究員 [Postdoctoral Researcher]
矢田 祐一郎 Yuichiro YADA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]
三宅 美智世 Michiyo MIYAKE 澁川 蘭 Ran SHIBUKAWA 佐柄 友佳子 Yukako SAGARA
- アシスタント [Assistant]
安居 麻貴子 Makiko YASUI
- 客員研究員 [Visiting Scientist]
今村 恵子 Keiko IMAMURA, M.D., Ph.D. 近藤 孝之 Takayuki KONDO, M.D., Ph.D. 宮本 憲優 Norimasa MIYAMOTO, Ph.D. 北尻 真一郎 Shin-ichiro KITAJIRI, M.D., Ph.D. 吉田 善紀 Yoshinori YOHIDA, M.D., Ph.D. 前川 弘恵 Hiroe IMAKAWA, Ph.D. 鈴木 郁朗 Ikuo SUZUKI, Ph.D.
- 客員技師 [Visiting Scientist]
月田 香代子 Kayoko TSUKITA
- 派遣職員 [Agency Staff]
大野 悠子 Yuko ONO
- 嘱託研究員 [Temporary Staff]
飯島 実木江 Mikie IJIMA



iPS細胞高次特性解析開発チーム

iPS Cell Advanced Characterization and Development Team



チームリーダー 林 洋平 (学術博)
Yohei HAYASHI, Ph.D.

ミッションと事業概要

当チームでは、理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株（健常人iPS細胞株及び疾患特異的iPS細胞株）に関して、分化能解析（疾患原因細胞や関与細胞への分化能の評価）、疾患原因遺伝子の解析、全ゲノム解析等の高次特性解析を実施する。また、ゲノム編集技術等を利用して、（１）疾患特異的iPS細胞における疾患原因遺伝子を正常遺伝子に置換した細胞（isogenic control cell）、（２）正常遺伝子を疾患原因遺伝子に置換した細胞株（人工作製疾患特異的iPS細胞株）、（３）組織特異的及び／又は分化段階特異的にマーカー（蛍光マーカー等）を発現する加工iPS細胞株を作製する。以上の研究開発で得た付随情報と加工iPS細胞を理研BRC細胞材料開発室から公開・提供する。

The mission of our team is to characterize disease-specific induced pluripotent stem cell (iPSC) lines, which were deposited in RIKEN cell bank, for their differentiation potency (esp. targeted cell types in each disease) and genomic sequence (esp. responsible genes in each disease). Also, we aim to generate genetically modified iPSC lines including mutation-introduced iPSC lines from healthy-donor iPSC lines, mutation-corrected iPSC lines from disease-specific iPSC lines, and reporter-introduced iPSC lines. Through these research and development, we will provide the information accompanying to each iPSC line and the cell lines that we will develop through RIKEN cell bank.

研究開発計画 Research and Development Plan

当チームは平成30年4月に発足し、今年度から以下の研究開発を実施していく予定である。

Our team starts April 2018 and plans to carry out these research and development projects described below.

(1) iPS細胞株の高次特性解析

理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株について、標準化された形で以下の高次特性解析を実施する。

- 自己複製能解析：iPS細胞の自己複製能を調べるため、増殖能と未分化マーカーの陽性率を解析する。
- 多分化能解析：iPS細胞の多分化能を調べるために、テマトマ形成実験及び胚様体形成実験を行う。また、疾患標的細胞（原因細胞、関与細胞等）が判明している疾患であり、該当細胞の分化誘導法が確立されている場合には、その分化誘導法を用いて特定の細胞系列、種への分化能を解析する。
- 遺伝子・ゲノム解析：それぞれのiPS細胞株の染色体構成が維持されているかを核型解析により検討する。さらに、原因遺伝子が特定されている疾患に関して、理研細胞バンクが保有する疾患特異的iPS細胞を用いて、当該の原因遺伝子の配列を解析し、発表されている原因遺伝子と同様の配列であることを確認する。原因遺伝子が特定されていない場合には、全ゲノム解析などの網羅的遺伝子配列解析を実施し、原因遺伝子を探索するとともに下記の加工iPS細胞作製に用いるゲノム編集技術に必要

な配列情報を得る。

(1) Advanced Characterization of iPSC lines

We will examine iPSC lines deposited in and provided by RIKEN cell bank for their characteristics described below.

- Self-renewal: We will analyze proliferation rate and self-renewal marker expression in these iPSC lines.
- Pluripotency: We will analyze their pluripotency with embryoid and teratoma formation. Furthermore, if the targeted cell types in each disease are identified and can be obtained by established induction protocol, we will analyze the differentiation potency into these cell lineages.
- Genes and genome: We will analyze genomic integrity by karyotyping methods. If the responsible mutations are identified in each disease type, we will analyze targeted sequences in each iPSC lines. If the responsible mutations are unknown, we will perform whole genome sequencing or other massive genome sequencing methods to gain insight of the genetic cause of the disease and to use the sequence information for genome editing to generate modified iPSC lines.

(2) 加工iPS細胞株の作製

理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供しているiPS細胞株について、その利活用を促進すべく、加工iPS細胞を作製し、理研BRC細胞材料開発室から提供する。作製方法と種類は以下の通りである。

- 原因遺伝子が特定されている疾患のiPS細胞に関して、

ゲノム編集技術等を用いて原因遺伝子を正常遺伝子に置換し、比較対照細胞を作製する（isogenic control cells と呼ばれている）。

- 原因遺伝子が特定されている疾患であり、寄託細胞数（由来患者数）が少ない疾患に関して、ゲノム編集技術を用いて正常遺伝子を病因遺伝子に置換し、疾患特異的iPS細胞を人工的に作製する。元となる健常者由来iPS細胞としては、理研細胞バンクが提供している日本人健常者由来iPS細胞を用いる。
- 分化をより簡便に検出できるよう、組織特異的及び／又は分化段階特異的プロモーターによってマーカー（蛍光タンパク質等）を発現する加工iPS細胞を作製する。疾患特異的iPS細胞のみならず、比較対照となる健常者由来iPS細胞に関しても作製する。

(2) Generation of modified iPSC lines

We will modify iPSC lines deposited in and provided by RIKEN cell bank in order to enhance their usefulness. The type and methods of the modification are as follows:

- We will make isogenic control cells by correcting specific mutations responsible for a disease using genome editing technology.
- We will make mutation-introduced iPSC lines if the responsible genes are identified, but the number of disease-specific iPSC lines is not enough to be examined. We will use Japanese healthy-donor iPSC lines provided by the RIKEN cell bank as the original iPSC lines for this purpose.
- We will generate reporter-introduced iPSC lines from disease-specific or healthy-donor iPSC lined with in order to monitor the differentiation status visually by using transgenic or knock-in to tissue or cell type specific promoters with fluorescent proteins.

(3) 疾患特異的iPS細胞を用いた難病・創薬研究

当チームリーダーはこれまでに環状染色体（Bershteyn*, Hayashi* et al., Nature 2014: *equally contributed）、進行性骨化性線維異形成症（Hayashi et al PNAS 2016; Matsumoto*, Hayashi* et al., OJRD 2013）、QT延長症候群（Spencer et al., Stem Cell Reports 2014）などを対象として、疾患特異的iPS細胞を用いた難病、創薬研究に携わってきた。引き続き、当チームにおいても、理研BRC細胞材料開発室が細胞バンク事業として提供している疾患特異的iPS細胞を用いて、以下の難病・創薬研究を推進する。

- 疾患標的細胞の分化誘導法が確立されていない場合には、分化誘導法の開発を実施する。
- 培養条件下において疾患を再現可能な細胞レベルでの異常表現型を同定する。この同定は、iPS細胞からの分化細胞種において、疾患特異的iPS細胞と健常人由来iPS細胞（あるいはisogenic control cells）の結果と比較することで見出す。
- 上記の比較解析系を確立したのちには、疾患特異的iPS細胞での異常表現型をもたらし原因遺伝子の解析、および異常表現型を修復させる化合物探索を実施する。

(3) Basic medical research and drug development using disease-specific iPSC lines

I have contributed the basic medical research and drug development using disease-specific iPSC lines on ring

職員とメンバー構成 Members

- チームリーダー [Team Leader]
林 洋平 Yohei HAYASHI, Ph.D.

- 研修生 [Student Trainee]
宋 丹 Dan SONG
高見 美帆 Miho TAKAMI
李 景玥 Jingyue LI

- 研究支援パートタイマー [Research Support Part Timer]
エフゲーニャ ボリソワ Borisova Evgeniia



次世代ヒト疾患モデル研究開発チーム

Next Generation Human Disease Model Team



チームリーダー 天野 孝紀 (生命科学博)
Takanori AMANO, Ph.D.

ミッションと事業概要

本チームは、厚生労働省の指定難病ならびに加齢に伴って増加する脳血管疾患、精神・神経疾患、生活習慣病等の日本人の加齢性疾患等、患者・家族及び社会的負担が極めて大きい疾患を対象として、個別化医療または精密医療の開発に必要な疾患モデルマウスを開発・評価します。さらに、モデルマウスの利活用を促進・加速するための発症機序および薬物動態に関するヒト疾患との比較研究の実施を目的とします。

The major task of this team is to develop and evaluate disease mouse models necessary to promote personalized or precision medicine, focusing on the human intractable diseases designated by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and age associated human diseases including cerebrovascular, mental/neurological and lifestyle-related diseases that put extremely heavy burden on patients, their families and the society. In addition, the team aims to conduct comparative studies of the mouse models with human diseases regarding onset mechanisms and pharmacokinetics in order to promote and accelerate the use of the disease mouse models.

研究開発計画

Research and Development Plan

社会・研究ニーズ、研究動向を俯瞰的に把握・解析し、個体レベルでの研究が必須な疾患を優先的に、順次研究開発をします。指定難病または加齢性疾患の患者の病態を忠実に再現したモデルマウスを開発するために、患者の遺伝子変異・ゲノム情報に基づいて、最先端のゲノム改変技術によってノックイン変異、多重変異、条件付き変異等を導入します。開発したマウスは国際マウス表現型解析コンソーシアムの標準、疾患及び加齢表現型解析プラットフォームで解析・評価します。本チームは、外部の臨床専門家をはじめ、BRCの実験動物開発室、マウス表現型解析開発チームおよびiPS細胞高次特性解析開発チーム(新規)と連携して、発症機序および薬物動態を研究し、前臨床研究におけるPOC (Proof of Concept) を確立します。開発した疾患モデルは、診断、治療および創薬に有用な情報と共に、実験動物開発室を通して生物医学研究コミュニティに提供されます。

This team will investigate social and research needs as well as research trends and conduct R&D of disease models according to prioritization of diseases which require whole animal studies. For development of mouse models which faithfully recapitulate genetic/genomic mutations/variations and pathology of designated intractable diseases or diseases of the aged, the most advanced genome modification technology will be used to produce knock-in point, multiple or conditional mutant mice. The developed mice will be analyzed and evaluated through the standard, disease-specific and ageing-specific phenotyping platforms built by the International Mouse Phenotyping Consortium. The team is expected to collaborate with external clinical experts as well as Experimental Animal Division, Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis and iPS Cell Advanced Characterization and Development Team of RIKEN BRC for studies of disease mechanisms, pharmacokinetics and establishing POC (Proof of Concept) in preclinical studies. The disease models together with associated information useful for diagnosis, therapies and drug discovery will be distributed via Experimental Animal Division to biomedical research community.

個別化医療・最適化医療の実現へ

重点分野	疾患名
厚生省指定難病	筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー等
加齢性疾患 (指定難病を含む)	家族性高コレステロール血症(指定難病)、血栓形成症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症(指定難病)、糖尿病2型等

患者の遺伝子型および病態を再現した個別化医療・最適化医療(精密医療)の実現につながる実験動物モデルが必要

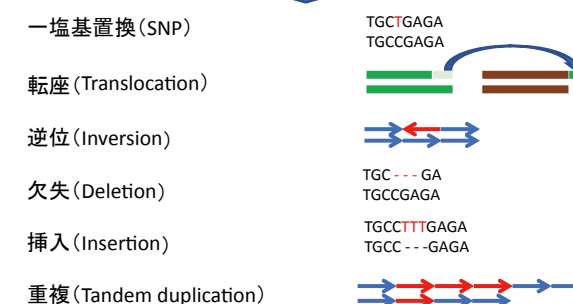
ゲノム・病理・病態の解析評価の専門家チームを創設
外部の専門家との連携により、モデル動物のデザイン及び評価

患者ゲノムのシーケンス情報:
疾患特異的及び多重変異

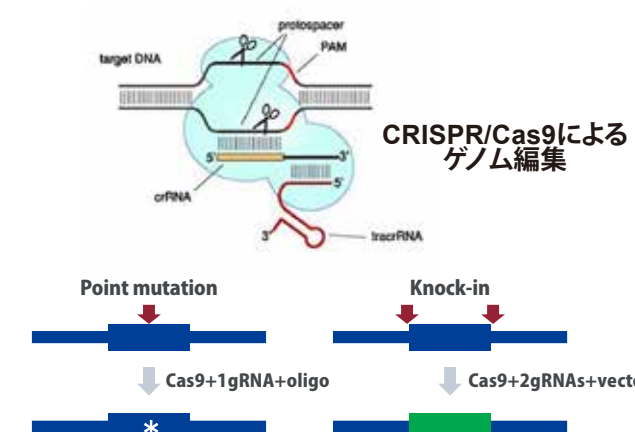
ゲノム編集による
疾患特異的及び多重変異のノックイン技術



ヒト疾患データベース



様々な遺伝子バリエーション



患者の変異のノックイン



疾患表現型の評価

職員とメンバー構成 Members

- チームリーダー [Team Leader]
天野 孝紀 Takanori AMANO, Ph.D.

植物-微生物共生研究開発チーム

Plant-Microbe Symbiosis Research and Development Team



チームリーダー 市橋 泰範 (理博)
Yasunori ICHIHASHI, Ph.D.

ミッションと事業概要

植物が生育する土壌は、地球上で最も微生物が豊富な環境であり、菌根菌などの植物と共生する土壌中の微生物が植物の成長を助けている。そのため植物-微生物の共生関係の理解が進めば、地球規模での持続可能な食料供給や環境負荷軽減への貢献が期待できる。そこで本チームでは、植物-微生物共生研究に資する根圏微生物および実験植物のリソース開発と、これを活用した植物-微生物共生の実験系の確立、更には農業現場への応用に資する情報整備を行う。当センターの実験植物開発室および微生物材料開発室と連携することにより、共生現象の実態解明と産業利用につながる研究基盤の構築をめざす。

Since most agricultural crops grow in soil, where is one of the richest microbial ecosystems on Earth, plants and microbes are strongly associated with each other, and symbiotic microbes such as mycorrhizal fungi support plant growth. Elucidation of the plant-microbe symbiosis should contribute to building a sustainable solution for world food and environmental problems. Our team plans to construct bioresources and experimental systems of plants and microbes for the symbiosis studies, as well as perform large-scale omics studies on agricultural fields. Through collaborations with Experimental Plant Division and Microbe Division in RIKEN BioResource Research Center, we aim to fully understand regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis and provide a research platform leading to industrial applications.

研究開発計画

Research and Development Plan

植物の根圏は、植物の栄養状態・防御メカニズムや土壌環境の影響を受けて、様々な生物間相互作用が生じる空間である。しかしながら、植物×微生物×土壌の複雑な相互作用については全くわかっていない。近年、食糧生産の持続可能な供給や環境負荷の低減に向けて有益な植物共生微生物の利用が着目されているが、その効果が安定しないため、植物-微生物共生現象の実態解明が必要である。そこで本チームでは(1)菌根菌等の根圏微生物および実験植物のリソース開発、(2)植物-微生物共生の実験系の確立、(3)農業現場における植物-微生物共生の情報整備を展開する(図)。

Plant rhizosphere is a unique space where plants and microbes interact each other under the soil environment, plant nutrient condition and defense response. However, the interactions between plants, microbes and soils reflecting real agricultural ecosystems remain to be unknown. Recently applying beneficial microbes has been recognized as a solution for these food and environmental problems, elucidation of regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis is indispensable. Toward the sustainable innovation in agriculture, we start the following projects: 1) Construction of bioresources of rhizosphere microbes and experimental plants, 2) Establishment of experimental systems for the symbiosis studies, and 3) Large-scale omics studies on agricultural fields (Figure).

(1) 菌根菌等の根圏微生物および実験植物のリソース開発

菌根菌を含む有用な根圏微生物叢全体を対象として、産学官連携のオールジャパン体制で新規のリソース作出を行う。土壌中の微生物の99%以上は難培養とされており、特に菌根菌は

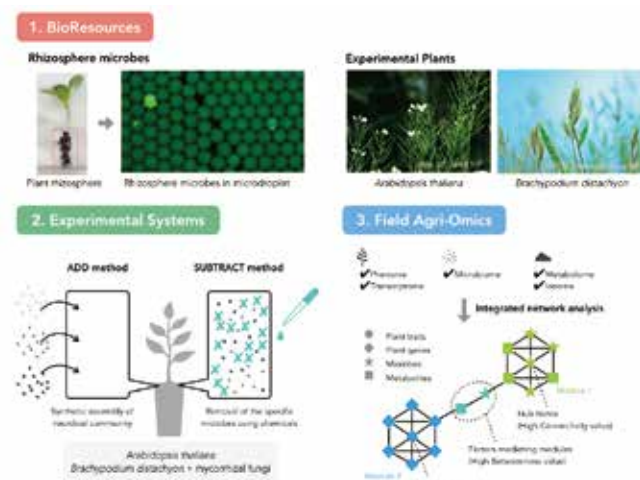


図 事業概要
Fig. Mission summary

宿主なしの純粋培養ができない難培養性の微生物である。そこでゼニゴケを利用した菌根菌トラップ方法と菌根菌と植物の毛状根を用いた培養法を組み合わせ、効率的かつハイスループットな新規培養法の技術開発を行いたい。また微生物間の相互作用がなければ増殖できない難培養の微生物についても、微小マイクロ液滴技術を用いて培養することで、微生物培養におけるブレイクスルーを実現したい。

さらに植物-微生物共生研究コミュニティの情報を集結させて、共生に関係する実験植物の新規リソース作出を行う。主要な実験植物であるシロイヌナズナに加えて、近年着目されている単子葉植物モデルのミナトカモジグサを対象とする。植物-微生物共生関連遺伝子として、植物に保存された共生微生物受容に関与する遺伝子や植物免疫に関与する遺伝子をターゲットにし

て、CRISPR技術により植物のリソースを作出する。またリソースの利活用を促進するため、独自に開発したハイスループットRNA-seq技術を利用して、網羅的な遺伝子発現データのメタ情報を充実させる。

(1) Construction of bioresources of rhizosphere microbes and experimental plants

We call for industry-academia-government collaboration maximizing all Japanese efforts to construct bioresources targeting beneficial rhizosphere microorganisms. More than 99% of microorganisms in the soils are unculturable, especially mycorrhizal fungi are one of the most challenging unculturable microorganisms because of obligate symbiosis with host plants. In this project, we plan to isolate single spore of Arbuscular mycorrhizal fungi using *Marchantia* rhizoid, and culture the fungi using plant hairy roots to innovate a novel high-throughput technology for pure culture of mycorrhizal fungi. In addition, we utilize the droplet microfluidics technology for unculturable rhizosphere bacteria that need the interaction between different bacterial species. These technologies should provide a breakthrough in microbiology and a new concept for bioresource construction.

Furthermore, we assemble current knowledge in plant-microbe symbiosis research field to construct novel bioresources of experimental plants related to the symbiosis studies. In addition of *Arabidopsis thaliana* as a primary model plant, we use *Brachypodium distachyon* as a model for the grasses. Genes which are conserved across the symbiosis processes of plant-mycorrhizal fungi and plant-rhizobium, and genes related to plant immunity can be targets for knock-out transformation by CRISPR. Our technology of high-throughput transcriptome allows us to facilitate plant resource with meta-information of gene expression atlas.

(2) 植物-微生物共生の実験系の確立

実験科学的アプローチでの「仮説の検証」を可能とするため、菌根菌を含む根圏微生物と植物の共生関係を評価できるグローバルスタンダードな実験系を確立する。一つは「足し算方式」で、微生物リソースを使って特定の微生物のコミュニティを人工的に再構成し添加試験する方法である。もう一つは「引き算方式」で、特定の微生物系統に効く抗生物質などを利用する方法である。この方法では、微生物プロファイルを明らかにした土壌もしくは微生物資材を対象に、理研CSRSが保持する天然物由来のケミカルライブラリー・NPDepoの化合物が微生物プロファイルに与える影響について、次世代シーケンズにより解析して情報を整備する。さらにこれらの実験系により植物-微生物の共生効果を評価するとともに、植物-微生物間のコミュニケーションについて物質レベルでの理解を目指す。

(2) Establishment of experimental systems for the symbiosis studies

In order to perform testing a hypothesis as a basic approach of experimental science, we need to establish global standard experimental systems for the plant-microbe symbiosis studies. Here we propose two approaches to evaluate the effect of symbiosis. First is ADD method, in which we colonize germ-free model plants with synthetic microbial communities. Second is SUBTRACT method, in which we remove the specific group of microbes using antibiotics. In this method we plan to characterize the effect of the chemical library, RIKEN NPDepo, on the microbiota community prolife by next generation sequencing technology. These systems allow us to evaluate the effect of symbiosis and dissect the detailed communication between plant-microbe at the molecular level.

(3) 農業現場における植物-微生物共生の情報整備

農業現場であるフィールドにおいて植物×微生物×土壌の網羅的な相互作用を明らかにするため、フィールドアグリオミクス解析を行う。取得するデータを使って統合ネットワーク解析を行うことにより、ConnectivityやBetweennessなどのネットワーク統計量を算出し、植物-微生物共生にみられるシステムレベルの特徴を明らかにしていく。これらのフィールドアグリオミクスデータ及びインフォマティクスパイプラインを研究コミュニティへ情報公開することで、リソース利用者による研究の高度化や深化をサポートし、農業における技術開発に貢献する。

(3) Large-scale omics studies on agricultural fields

In order to dissect the complex interactions between plants, microbes and soils, we perform field agri-omics analysis, which is multi-omics on agricultural fields. Using the large-scale data, integrated network analysis allows to reveal key signatures of plant-microbe symbiosis at the system level based on network properties such as connectivity and betweenness centrality. Through the release of field agri-omics data and its informatics pipeline, we want to support researchers to enhance their study and contribute technological innovations for future agriculture.

以上の3つのプロジェクトによりリソース・技術・データの基盤整備を進め、植物-微生物共生現象の実態解明を目指す。さらに共生現象を活用する農業技術を開発することにより“21世紀の緑の革命”に貢献したい。

Above the three projects allow us to contribute the preparation for the platform of plant-microbe symbiosis study. This will lead us toward elucidation of regulatory mechanism behind the plant-microbe symbiosis and industrial applications. We believe that our research and development projects will contribute to “The 21st Century Green Revolution”.

職員とメンバー構成 Members

- チームリーダー [Team Leader]
市橋 泰範 Yasunori ICHIHASHI, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]
熊石 妃恵 Kie KUMAISHI
- パートタイマー [Part-Timer]
齊藤 ますみ Masumi SAITO



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。また、当グループは、環境資源科学センターに所属し、バイオリソースセンターとの連携推進に貢献している。

This research group contributes to BioResource Center (BRC) through collection of full-length cDNAs from various plants and Arabidopsis mutant lines and their phenotype analysis. In combination with transcriptome, hormone, 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. This group also contributes to active collaboration between BRC and Center for Sustainable Resource Science (CSRS).

平成29年度の成果

Research and Development 2017-2018

(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。

- シロイヌナズナの細胞小胞体小胞体に局在し、小胞体ストレスに応答する転写因子である bZIP17、bZIP28 の多重変異植物体の作製に成功した。当変異植物が示す著しい根の伸長抑制は、二つの bZIP 転写因子の下流に存在する細胞伸長遺伝子の制御不良による事を明らかにした (図1) (Kim et al., 2018)。
- 乾燥ストレス応答に関わる、根と葉での長距離シグナル伝達を制御する移動性因子の探索を行った。
- 環境応答制御に重要な役割を果たす植物ホルモン ABA に注目し、ABA 合成酵素をコードする *NCED3* 遺伝子の発現を乾燥ストレス時に活性化させる転写因子を単離した。また、この転写因子が ABA 非依存的な翻訳後制御を受けることを明らかにした。
- 低水分ストレスに応答する転写因子に注目し、乾燥ストレス時のクチクラ層からの水分損失を防ぐ役割をもつ表皮ワックスの調節を制御する新規 AP2/ERF 転写因子を単離し、乾燥ストレス下での役割を解析した。

(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.

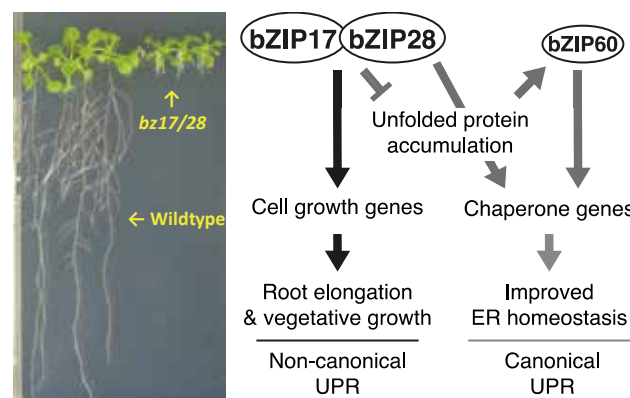


図1. bZIP17/28二重変異体(左)における根の伸長抑制とbZIPタンパク質を介した変性タンパク質応答モデル

Figure.1 Defective root growth in the double mutant of bZIP17 and bZIP28 (left). Current working model for extended unfolded protein response regulation via bZIP17 and bZIP28 (upper).

- Two bZIPs from Arabidopsis unfolded protein response (UPR) redundantly play essential roles to typical root elongation, which suggest where plant vegetative growth is regulated in balancing with stress response (Figure.1) (Kim et al., 2018)
- We are searching the mobile molecules mediating root-to-shoot communications in long-distance signaling in response to dehydration stress conditions.
- Abscisic acid (ABA) is an important plant hormone that regulate plant stress responses. We isolated a transcription factor that activated *NCED3*, a key gene for ABA biosynthesis, during dehydration stress. It was revealed that this transcription factor was post-translationally regulated in an ABA-independent manner.

- By transcriptome analyses under early dehydration stress in Arabidopsis (Urano et al. 2017), we identified novel AP2/ERF transcription factors involved in water permeability of the cuticle.

(2) ストレス耐性遺伝子の作物への応用

本グループは、これまでに単離してきた環境ストレス耐性獲得に関与する有用遺伝子およびプロモーターを利用したストレス耐性作物の作出と実用化に向けた基盤整備を行っている。国際農林水産業研究センター、IRRI、CIAT、EMBRAPAとの国際共同研究により、乾燥ストレス耐性イネ、コムギ、ダイズの開発を進めている。本年度は、ガラクトキノール合成酵素 AtGolS2 を導入した遺伝子組換えイネを開発し、コロンビアにある CIAT の乾燥圃場で試験を行った結果、この遺伝子組換えイネは原品種と比較して、最大で約70倍のガラクトキノールを蓄積すること、さらに、厳しい干ばつ条件下でも単位面積当たりの収量は最大で157%増加し、高い収量を維持できることを実証した (Selvaraj et al., 2017)。

(2) Research for the application of the stress genes for molecular breeding of drought tolerant 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 including JIRCAS, IRRI, CIAT, CIMMYT, and EMBRAPA. We generated Arabidopsis galactinol synthetic gene, AtGolS2, transgenic upland rice. Compared to the original rice variety, the transgenic rice accumulated more than 70 times the amount of galactinol, and maintained high yield under severe drought conditions (Selvaraj et al., 2017).

(3) 植物の表現型解析システムの開発および環境と生長に関わるデータ解析

植物の複雑な環境応答機構を理解するためには、土壌・光・湿度・温度などの様々な環境条件を精密に制御し、これらの変化に対する成長の経時的な変化を解析する必要がある。我々は、植物の自動育成解析装置を開発し、精密な育成環境コントロール下での表現型解析システムの構築を行っている。本年度は、様々なカメラによる画像解析ソフトウェアの構築と新規表現型解析手法の開発を進めた (図2)。



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

(3) Development of plant phenotyping system for evaluation of plant growth response to environmental conditions

To elucidate plant growth response to various environmental conditions in detail, we constructed an automatic growth and imaging system that control pot soil moisture precisely. Development of imaging systems utilizing various type of camera is in progress (Figure.2).

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)
菊池 沙安 Saya KIKUCHI
- 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)
新井 美華 Mika ARAI (特任職員)
- 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)
諸橋 利恵 Rie MOROHASHI
増田 真奈美 Manami MASUDA



研究発表

Publications

Experimental Animal Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Bowl MR, Simon MM, Ingham NJ, Greenaway S, Santos L, Cater H, Taylor S, Mason J, Kurbatova N, Pearson S, Bower LR, Clary DA, Meziane H, Reilly P, Minowa O, Kelsey L, International Mouse Phenotyping Consortium, Tocchini-Valentini GP, Gao X, Bradley A, Skarnes WC, Moore M, Beaudet AL, Justice MJ, Seavitt J, Dickinson ME, Wurst W, de Angelis MH, Herault Y, Wakana S, Nutter LMJ, Flenniken AM, McKerlie C, Murray SA, Svenson KL, Braun RE, West DB, Lloyd KCK, Adams DJ, White J, Karp N, Flicek P, Smedley D, Meehan TF, Parkinson HE, Teboul LM, Wells S, Steel KP, Mallon AM, Brown SDM, “A large scale hearing loss screen reveals an extensive unexplored genetic landscape for auditory dysfunction” Nat Commun 8 886 (2017)

Roy DS, Kitamura T, Okuyama T, Ogawa SK, Sun C, Obata Y, Yoshiki A, Tonegawa S, “Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories” Cell 170 1000-1012.e19 (2017)

Meehan TF, Conte N, West DB, Jacobsen JO, Mason J, Warren J, Chen CK, Tudose I, Relac M, Matthews P, Karp N, Santos L, Fiegel T, Ring N, Westerberg H, Greenaway S, Sneddon D, Morgan H, Codner GF, Stewart ME, Brown J, Horner N, International Mouse Phenotyping Consortium, Haendel M, Washington N, Mungall CJ, Reynolds CL, Gallegos J, Gailus-Durner V, Sorg T, Pavlovic G, Bower LR, Moore M, Morse I, Gao X, Tocchini-Valentini GP, Obata Y, Cho SY, Seong JK, Seavitt J, Beaudet AL, Dickinson ME, Herault Y, Wurst W, de Angelis MH, Lloyd KCK, Flenniken AM, Nutter LMJ, Newbigging S, McKerlie C, Justice MJ, Murray SA, Svenson KL, Braun RE, White JK, Bradley A, Flicek P, Wells S, Skarnes WC, Adams DJ, Parkinson H, Mallon AM, Brown SDM, Smedley D, “Disease model discovery from 3,328 gene knockouts by The International Mouse Phenotyping Consortium” Nat Genet 49 1231-1238 (2017)

Rozman J, Rathkolb B, Oestereicher MA, Schütt C, Ravindranath AC, Leuchtenberger S, Sharma S, Kistler M, Willershäuser M, Brommage R, Meehan TF, Mason J, Haselimashhadi H, IMPC Consortium, Hough T, Mallon AM, Wells S, Santos L, Lelliott CJ, White JK, Sorg T, Champy MF, Bower LR, Reynolds CL, Flenniken AM, Murray SA, Nutter

LMJ, Svenson KL, West D, Tocchini-Valentini GP, Beaudet AL, Bosch F, Braun RB, Dobbie M, Gao X, Herault Y, Moshiri A, Moore BA, Kent Lloyd KC, McKerlie C, Masuya H, Tanaka N, Flicek P, Parkinson HE, Sedlacek R, Seong JK, Wang CL, Moore M, Brown SD, Tschöp MH, Wurst W, Klingenspor M, Wolf E, Beckers J, Machicao F, Peter A, Staiger H, Häring HU, Grallert H, Campillos M, Maier H, Fuchs H, Gailus-Durner V, Werner T, Hrabe de Angelis, “Identification of genetic elements in metabolism by high-throughput mouse phenotyping” Nat Commun 9 288 (2018)

Tsuji N, Matsuura T, Narama I, Yoshiki A, Ozaki K, “Macrophage-associated gelatinase degrades basement membrane at the optic fissure margins during normal ocular development in mice” IOVS 59 1368-1373 (2018)

International Conferences (Invited)

Ayabe S, Wood JA, “High throughput Electroporation of Mouse Zygotes to Generate Exon Deleted Mutants” 2017 IMPC Annual Meeting & Disease Model Resource Application Forum Nanjing China, May 2017

Yoshiki A, “Mouse resources for visualization and conditional experiments” Frontiers in Precision Medicine, National Cancer Center International Symposium Seoul Korea, June 2017

Ayabe S, “CRISPR-aided Mutant Mouse Generation in RIKEN BRC” 2017 AMMRA&C Meeting Incheon Korea, August 2017.

International Conferences (Participants): 4

Domestic Conferences (Invited)

吉木 淳, “適正な動物実験の実施とゲノム編集マウスの遺伝品質管理に関する案内” 千葉県がんセンター研究所集談会 千葉, 2017年7月

吉木 淳, “高次生命機能の理解および疾患克服に必要なマウスリソース整備” NBRP 第4期開始記念シンポジウム 東京, 2017年12月

Domestic Conferences (Participants): 9

Experimental Plant Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Katori T, Tsuchimatsu T, Hirase T, Tajima Y, Parker JE, Alcázar R, Koornneef M, Hoekenga O, Lipka AE, Gore MA, Sakakibara H, Kojima M, Kobayashi Y, Iuchi S, Kobayashi M, Shinozaki K, Sakata Y, Hayashi T, Saijo Y, Taji T “NLR locus-mediated trade-off between abiotic and biotic stress adaptation in Arabidopsis” Nat Plants 3 17072 (2017)

Sadhukhan A, Kobayashi Y, Nakano Y, Iuchi S, Kobayashi M, Sahoo L, Koyama H “Genome-wide association study reveals that the aquaporin NIP1;1 contributes to variation in hydrogen peroxide sensitivity in *Arabidopsis thaliana*” Mol Plant 10 1082-1094 (2017)

Jiang K, Kobayashi M, Asami T, Nakajima M “Helminthosporic acid functions as an agonist for gibberellin receptor” Biosci Biotech Biochem 81 2152-2159 (2017)

International Conferences (Invited)

Iuchi S, Kobayashi M “Development of the database for the bio-resources of Arabidopsis at RIKEN BRC” 28th International Conference on Arabidopsis Research (ICAR2017) St. Louis USA, June 2017

International Conferences (Participants): 3

Domestic Conferences (Participants): 9

Cell Engineering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Hon, C.C., Ramilowski, J.A., Harshbarger, J., Bertin, N., Rackham, O.J., Gough, J., Denisenko, E., Schmeier, S., Poulsen, T.M., Severin, J., Lizio, M., Kawaji, H., Kasukawa, T., Itoh, M., Burroughs, A.M., Noma, S., Djebali, S., Alam, T., Medvedeva, Y.A., Testa, A.C., Lipovich, L., Yip, C.W., Abugessaia, I., Mendez, M., Hasegawa, A., Tang, D., Lassmann, T., Heutink, P., Babina, M., Wells, C.A., Kojima, S., Nakamura, Y., Suzuki, H., Daub, C.O., de Hoon, M.J., Arner, E., Hayashizaki, Y., Carninci, P., and Forrest, A.R.R. “An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends” Nature 54 199-204 (2017)

Canver, M.C., Lessard, S., Pinello, L., Wu, Y., Ilboudo, Y., Stern, E.N., Needleman, A.J., Galactéros, F., Brugnara, C., Kutlar, A., McKenzie, C., Reid, M., Chen, D.D., Das, P.P., A Cole, M., Zeng, J., Kurita, R., Nakamura, Y., Yuan, G.C., Lettre, G., Bauer, D.E., and Orkin, S.H. “Variant-aware saturation mutagenesis using multiple Cas9 nucleases identifies regulator elements at trait-associated loci” Nat. Genet. 49 625-634 (2017)

Trakarnsanga, K., Griffiths, R.E., Wilson, M.C., Blair, A., Satchwell, T.J., Meinders, M., Cogan, N., Kupzig, S., Kurita, R., Nakamura, Y., Toye, A.M., Anstee, D.J., and Frayne, J. “An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells” Nat Commun 8 14750 (doi: 10. 1038/ ncomms14750) (2017)

Wienert, B., Martyn, G.E., Kurita, R., Nakamura, Y., Quinlan, K.G.R., and Crossley, M. “KLF1 drives the expression of fetal hemoglobin in British HPFH” Blood 130 803-807 (2017)

Hodonsky, C.J., Jain, D., Schick, U.M., Morrison, J.V., Brown, L., McHugh, C.P., Schurmann, C., Chen, D.D., Liu, Y.M., Auer, P.L., Laurie, C.A., Taylor, K.D., Browning, B.L., Li, Y., Papanicolaou, G., Rotter, J.I., Kurita, R., Nakamura, Y., Browning, S.R., Loos, R.J.F., North, K.E., Laurie, C.C., Thornton, T.A., Pankratz, N., Bauer, D.E., Sofer, T., and Reiner, A.P. “Genome-wide association study of red blood cell traits in Hispanics/Latinos: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos” PLoS Genet. 13 e1006760. doi: 10.1371/journal.pgen.1006760 (2017)

Ieyasu, A., Ishida, R., Kimura, T., Morita, M., Wilkinson, A.C., Sudo, K., Nishimura, T., Ohehara, J., Tajima, Y., Lai, C.Y., Otsu, M., Nakamura, Y., Ema, H., Nakauchi, H., and Yamazaki, S. “An all-recombinant protein-based culture system specifically identifies hematopoietic stem cell maintenance factors” Stem Cell Reports 8 500-508 (2017)

Shibagaki, S., Tahara-Hanaoka, S., Hiroyama, T., Nakamura, Y., and Shibuya, A. “Long-term survival of the mouse ES cell-derived mast cell, MEDMC-BRC6, in mast cell-deficient Kit(w-sh/w-sh) mice” Int Immunol 29 235-242 (2017)

Morrison, T.A., Wilcox, I., Luo, H-Y., Farrell, J.J., Kurita, R., Nakamura, Y., Murphy, G.J., Cui, S., Steinberg, M.H., and Chui, D.H.K. “A Long Noncoding RNA from the HBS1L-MYB Intergenic Region on Chr6q23 Regulates Human Fetal Hemoglobin Expression” Blood Cells Mol Dis 69 1-9 (2018)

International Conferences (Invited)

Nakamura Y. “Standardization” The 9th ANRRC International Meeting, Beijing, September 2017

Nakamura Y. “Standardization of cultured cell lines” International Conference for Standardization of Biobanking, Seoul, November 2017

Domestic Conferences (Participants): 1

Gene Enginnering Division

International Conferences (Participants):3

Domestic Conferences (Participants):3

Microbe Division
Japan collection of Microorganisms

International Conferences (Invited)

Kuwahara H, Yuki M, Izawa K, Ohkuma M, Hongoh Y, “Genome of ‘*Ca. Desulfovibrio trichonymphae*’ , an H₂-oxidizing bacterium in a tripartite symbiotic system within a protist cell in the termite gut” ISME J 11 766-776 (2017)

Tashiro Y, Hasegawa Y, Shintani M, Takaki K, Ohkuma M, Kimbara K, Futamata H, “Interaction of bacterial membrane vesicles with specific species and their potential for delivery to target cells” Front Microbiol 8 571 (2017)

Jutakanoke R, Endoh R, Takashima M, Ohkuma M, Tanasupawat S, Akaracharanya A, “*Allodekkera sacchari* gen. nov., sp. nov., a yeast species in the Saccharomycetales isolated from a sugar factory” Int J Syst Evol Microbiol 67 250-255 (2017)

Sakamoto M, Iino T, Ohkuma M, “*Faecalimonas umbilicata* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces, and reclassification of *Eubacterium contortum*, *Eubacterium fissicatena* and *Clostridium oroticum* as *Faecalicatena contorta* gen. nov., comb. nov., *Faecalicatena fissicatena* comb. nov. and *Faecalicatena orotica* comb. nov.” Int J Syst Evol Microbiol 67 1219-1227 (2017)

Lee CG, Iida T, Inoue Y, Muramoto Y, Watanabe H, Hakaho K, Ohkuma M, “Prokaryotic communities at different depths between soils with and without tomato bacterial wilt but pathogen-present in a single greenhouse” Microbes Environ 32 118-124 (2017)

Haruta S, Iino T, Ohkuma M, Suzuki K, Igarashi Y, “Ca²⁺ in hybridization solutions for fluorecence *in situ* hybridization facilitates the detection of Enterobacteriaceae” Microbes Environ 32 142-146 (2017)

International Conferences (Invited)

Tsuchida S, Murata K, Ohkuma M,Ushida, K, “Isolation of *Streptococcus gallolyticus* with very high degradability of condensed tannins from feces of the wild Japanese rock ptarmigans on Mt. Tateyama” J Gen Appl Microbiol 63 195-198 (2017)

Sripreechasak P, Phongsopitanun W, Supong K, Pittayakhajonwut P, Kudo T, Ohkuma M, Tanasupawat S, “*Nonomuraea rhodomycinica* sp. nov., isolated from peat swamp forest soil” Int J Syst Evol Microbiol 67 1683-1687 (2017)

Tanizawa Y, Kobayashi H, Kaminuma E, Sakamoto M, Ohkuma M, Nakamura Y, Arita M, Tohno M, “Genomic characterization reconfirms the taxonomic status of *Lactobacillus parakefiri*” Biosci Microbiota Food Health 36 129-134 (2017)

Izawa K, Kuwahara H, Sugaya K, Lo N, Ohkuma M, Hongoh Y, “Discovery of ectosymbiotic *Endomicrobium* lineages associated with protists in the gut of stolonitermitid termites” Environ Microbiol Rep 9 411-418 (2017)

Okada N, Tanimura A, Hirakawa H, Takashima M, Ogawa J, Shima J, “Draft genome sequences of the xylose-fermenting yeast *Scheffersomyces shehatae* NBRC 1983[†] and a thermotolerant isolate of *S. shehatae* ATY839 (JCM 18690)” Genome Announc 5 00347-17 (2017)

Minegishi H, Enomoto S, Echigo A, Shimane Y, Kondo Y, Inoma A, Kamekura M, Takai K, Itoh T, Ohkuma M, Ihara K, Takahashi-Ando N, Fukushima Y, Ishii S, Yoshida Y, Usami R, “*Salinarchaeum chitinilyticum* sp. nov., a chitin-degrading haloarchaeon isolated from commercial salt” Int J Syst Evol Microbiol 67 2274-2278 (2017)

Tsuchida S, Maruyama F, Ogura Y, Toyoda A, Hayashi T, Okuma M, Ushida K, “Genomic characteristics of *Bifidobacterium thermacidophilum* pig isolates and wild boar isolates reveal the unique presence of a putative mobile genetic element with *tetW* for pig farm isolates” Front Microbiol 8 1540 (2017)

Katahira S, Muramoto N, Moriya S, Nagura R, Tada N, Yasutani N, Ohkuma M, Onishi T, Tokuhiro K, “Screening and evolution of a novel protist xylose isomerase from the termite *Reticulitermes speratus* for efficient xylose fermentation in *Saccharomyces cerevisiae*” Biotechnol Biofuels 10 203 (2017)

Khunnamwong P, Ribeiro JRA, Garci, KM, Hagler AN, Takashima M, Ohkuma M, Endoh R, Sugita T, Jindamorakot S, Limtong S, “*Occultifur plantarum* f.a., sp. nov., a novel cystobasidiomycetous yeast species” Int J Syst Evol Microbiol 67 2628-2633 (2017)

Sujarit K, Sujada N, Kudo T, Ohkuma M, Pathom-Aree W, Lumyong S, “*Pseudonocardia thailandensis* sp. nov., an actinomycete isolated from a subterranean termite nest” Int J Syst Evol Microbiol 67 2773-2778 (2017)

Uzuhashi S, Endoh R, Manabe R, Ohkuma M, “Draft genome sequences of the oomycete *Pilasporangium apinafurcum* strains JCM 30513 and JCM 30514, formerly classified as *Pythium apinafurcum*” Genome Announc 5 e00899-17 (2017)

Tohno M, Tanizawa Y, Irisawa T, Masuda T, Sakamoto M, Arita M, Ohkuma M, Kobayashi H, “*Lactobacillus silagincola* sp. nov. and *Lactobacillus pentosiphilus* sp. nov., isolated from silage” Int J Syst Evol Microbiol 67 3639-3644 (2017)

Yuki M, Sakamoto M, Kuwahara H, Hongoh Y, Ohkuma M, “Draft genome sequence of *Lactococcus* sp. strain Rs-Y01, isolated from the gut of the lower termite *Reticulitermes speratus*” Genome Announc 5 e00999-17 (2017)

Nakazawa S, Haramiishi A, Fukuda K, Kanayama Y, Watanabe T, Yuki M, Ohkuma M, Takeda K, Kimbara K, Shintani M, “Different transferability of incompatibility (Inc) P-7 plasmid pCAR1 and IncP-I plasmid pBP136 in stirring liquid conditions” PLoS ONE 12: e0186248 (2017)

Lee CG, Yuki M, Iida T, Nakaho K, Ohkuma M, “Draft genome sequence of *Tepidibacter mesophilus* strain JCM 16806[†] isolated from soil polluted by crude oil in China” Genome Announc 5 e01308-17 (2017)

Kobayashi H, Nakasato T, Sakamoto M, Ohtani Y, Terada F, Sakai K, Ohkuma M, Tohno M, “*Clostridium pabulibutyricum* sp. nov., a butyric-acid-producing organism isolated from high-moisture grass silage” Int J Syst Evol Microbiol 67 4974-4978 (2017)

Lee CG, Iida T, Uwagaki Y, Otani Y, Nakaho K, Ohkuma M, “Comparison of prokaryotic and eukaryotic communities in soil samples with and without tomato bacterial wilt collected from different fields” Microbes Environ 32 376–385 (2017)

Suzuki S, Endoh R, Manabe R, Ohkuma M, Hirakawa Y, “Multiple losses of photosynthesis and convergent reductive genome evolution in the colourless green algae *Prototheca*” Sci Rep 8 940 (2018)

Takashima M, Sriswasdi S, Manabe R, Ohkuma M, Sugita T, Iwasaki W, “A Trichosporonales genome tree based on 27 haploid and three evolutionary conserved ‘natural’ hybrid genomes” Yeast 35 99-111 (2018)

Yuki M, Sakamoto M, Nishimura Y, Ohkuma M, “*Lactococcus reticulitermitis* sp. nov., isolated from the gut of the subterranean termite *Reticulitermes speratus*” Int J Syst Evol Microbiol 68 596-601 (2018)

International Conferences (Invited)

Itoh T, “Japan Collection of Microorganisms increasing a capacity for microbial diversity”, Singapore, July 2017

Ohkuma M, “Activity of RIKEN BRC JCM to contribute microbial researches in Asia”, Joint Meeting of the 9th ANRRC International Meeting and International Microbiome Workshop,

Beijing China, September 2017

Itoh T, “Cultivation of microorganisms at culture collections”, 7th WFCC-MIRCEN World Data Centre for Microorganisms (WDCM) Symposium on International Microbial Genome and Microbiome Sequencing Project, Beijing China, October 2017

International Conferences (Participants):4

Domestic Conferences (Invited)

Iino T, “Iron corrosion induced by non-hydrogenotrophic nitrate-reducing *Prolixibacter denitrificans*”, Multidiciplinary Symposium on Micribiological Environment, Electroricity, and Metal Involved in Microorganisms As A Key, Yokohama, July 2017

Iino T, “Yet-uncultured microorganisms, grown up steadily!”, 2017 Joint Conference of the Societies for Environmental Microbiology, Sendai, August 2017

Itoh T, “Measures for the implementation of the access and benefit sharing in culture collections”, 2017 Joint Conference of the Societies for Environmental Microbiology, Sendai, August 2017

Ohkuma M, “The state and direction of culture collections for microbial research in environments”, 2017 Joint Conference of the Societies for Environmental Microbiology, Sendai, August 2017

Iino T, “Yet-uncultured microorganisms, grown up steadily!”, The 69th Meeting of the Society for Biotechnology, Japan, Tokyo, September 2017

Sakamoto M, “Development of microbial resources for human microbiome research” Academic Lectures by The Society for Actinomycetes, Japan, Tokyo, November 2017

Yuki M, Ohkuma M, “Single-cell genomics to decipher the symbiotic relationships between host protists and endo-/ectosymbiotic bacteria in the termite gut” Symposium in the 50th annual meeting of Japan Society of Protistology and the 1st annual meeting of the Japan Symbiosis Society, Tsukuba, November

Iino T, “Species diversity of metal-corroding *Prolixibacter*”, The 175th ISIJ (the Iron and Steel Institute of Japan) Meeting, Narashino, March 2018

Sakamoto M, “Isolation of yet-uncultured microorganisms from human gut and development of microbial resources”, The 91st Annual Meeting of Japanese Society for Bacteriology, Fukuoka, March 2018

Domestic Conferences (Participants):33

Bioresource Enginnering Division

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Inoue K, Hirose M, Inoue H, Hatanaka Y, Honda A, Hasegawa A, Mochida K, Ogura A. “The rodent-specific microRNA cluster within the Sfmtb2 gene is imprinted and essential for placental development.” Cell Rep 19 949-956 (2017)

Honda A, Ogura A. “Rabbit models for biomedical research revisited via genome editing approaches.” J Reprod Dev 63 435-438 (2017)

Shinohara T, Kazuki K, Ogonuki N, Morimoto H, Matoba S, Hiramatsu K, Honma K, Suzuki T, Hara T, Ogura A, Oshimura M, Kanatsu-Shinohara M, Kazuki Y. “Transfer of a mouse artificial chromosome into spermatogonial stem cells generates transchromosomal mice.” Stem Cell Rep 9 1180-1191 (2017)

Ogura A. “Cloning Mice.” Cold Spring Harb Protoc 2017 pdb.prot094425 (2017)

Hasegawa A, Mochida K, Ogonuki N, Hirose M, Tomishima T, Inoue K, Ogura A. “Efficient and scheduled production of pseudopregnant female mice for embryo transfer by estrous cycle synchronization.” J Reprod Dev 63 539-545 (2017)

Okuda K, Kobayashi S, Fukaya M, Watanabe A, Murakami T, Hagiwara M, Sato T, Ueno H, Ogonuki N, Komano-Inoue S, Manabe H, Yamaguchi M, Ogura A, Asahara H, Sakagami H, Mizuguchi M, Manabe T, Tanaka T. “CDKL5 controls postsynaptic localization of GluN2B-containing NMDA receptors in the hippocampus and regulates seizure susceptibility.” Neurobiol Dis 106 158-170 (2017)

Dong Y, Isono KI, Ohbo K, Endo TA, Ohara O, Maekawa M, Toyama Y, Ito C, Toshimori K, Helin K, Ogonuki N, Inoue K, Ogura A, Yamagata K, Kitabayashi I, Koseki H. “EPC1/TIP60-mediated histone acetylation facilitates spermiogenesis in mice.” Mol Cell Biol 37 e00082-17 (2017)

Hatanaka Y, Tsusaka T, Shimizu N, Morita K, Suzuki T, Machida S, Satoh M, Honda A, Hirose M, Kamimura S, Ogonuki N, Nakamura T, Inoue K, Hosoi Y, Dohmae N, Nakano T, Kurumizaka H, Matsumoto K, Shinkai Y, Ogura A. “Histone H3 methylated at arginine 17 is essential for reprogramming the paternal genome in zygotes.” Cell Rep 20 2756-2765 (2017)

Shawki HH, Oishi H, Usui T, Kitadate Y, Basha WA, Abdellatif AM, Hasegawa K, Okada R, Mochida K, El-Shemy HA, Muratani M, Ogura A, Yoshida S, Takahashi S. “MAFB is dispensable for the fetal testis morphogenesis and the maintenance of spermatogenesis in adult mice.” PLoS One 13 e0190800 (2018)

Liu J, Mochida K, Hasegawa A, Inoue K, Ogura A. “Identification of quantitative trait loci associated with the susceptibility of mouse spermatozoa to cryopreservation.” J Reprod Dev (in press).

Ogonuki N, Inoue H, Matoba S, Kurotaki YK, Kassai H, Abe Y, Sasaki E, Aiba A, Ogura A. “Oocyte-activating capacity of fresh and frozen–thawed spermatids in the common marmoset (Callithrix jacchus).” Mol Reprod Dev (in press)

International Conferences (Invited)

Ogura A, Ogonuki N, “Factors affecting the outcome of sperm and spermatid injection.” International Symposium of Japan Society for Marmoset Research, Kyoto, January 2018

Ogura A, “Development of reproductive engineering techniques in laboratory species” 2nd RIKEN-MOST Collaborative Meeting, Hangzhou China, March 2018

International Conferences (Participants): 8

Domestic Conferences (Invited)

小倉淳郎 「最近の発生工学技術の開発とその応用研究」千葉県がんセンター研究所集談会 柏 5月 2017年

小倉淳郎 「核移植クローンとエピジェネティクス」 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 千代田区 5月 2017年

小倉淳郎 「マウス顕微授精及び核移植から見えてくる発生のエピジェネティクス」 第62回日本生殖医学会学術講演会・総会 下関 11月 2017年

井上 貴美子, 長谷川 歩未, 持田 慶司, 小倉 淳郎「バイオリソースセンターにおける実験動物の生殖工学技術の開発」Cryoconference2017 つくば 11月 2017年

Domestic Conferences (Participants): 9

Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

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 40056 (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, 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)

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 50 1934-1946 (2017)

Abugessaisa I, Noguchi S, Böttcher M, Hasegawa A, Kouno T, Kato S, Tada Y, Ura H, Abe K, Shin JW, Plessy C, Carninci P, Kasukawa T, “SCPortalen: human and mouse single-cell centric database” Nucleic Acids Res. 46 D781-D787 (2017)

Mito M, Kadota M, Tanaka K, Furuta Y, Abe K, Iwasaki S, Nakagawa S, “Cell type-specific survey of epigenetic modifications by tandem chromatin immunoprecipitation sequencing” Sci Rep. 8 1143(2018)

Wagatsuma A, Okuyama T, Sun C, Smith LM, Abe K, Tonegawa S, “Locus coeruleus input to hippocampal CA3 drives single-trial learning of a novel context” Proc Natl Acad Sci USA 115 E310-E316 (2017)

Chang YH, Abe K, Yokota H, Sudo K, Nakamura Y, Lin C-Y, Tsai M-D, “Human induced pluripotent stem cell region recognition in microscopy images using Convolutional Neural Networks” Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 4058-4061. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037747 (2017)

Kondo M, Sugimoto M, Abe K, “A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition” Current Protocols in Stem Cell Biology in press (2018) in press

International Conferences (Participants): 6

Domestic Conferences (Invited)

鈴木伸之介, “CRISPR/Cas9システムを利用した複数遺伝子発現制御システムの開発” Epigenome Editing Study Workshop, 東京, 2016年7月

Domestic Conferences (Participants): 15

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

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

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)

Fujihira H, Masahara-Negishi Y, Tamura M, Huang C, Harada Y, Wakana S, Takakura D, Kawasaki N, Taniguchi N, Kondoh G, Yamashita T, Funakoshi Y, Suzuki T. “Lethality of mice bearing a knockout of the Ngly1-gene is partially rescued by the additional deletion of the Engase gene” PLoS Genet 13 e1006696 (2017)

Karp NA, Mason J, Beaudet AL, Benjamini Y, Bower L, Braun RE, Brown SDM, Chesler EJ, Dickinson ME, Flenniken AM, Fuchs H, Angelis MH, Gao X, Guo S, Greenaway S, Heller R, Herault Y, Justice MJ, Kurbatova N, Lelliott CJ, Lloyd KCK, Mallon AM, Mank JE, Masuya H, McKerlie C, Meehan TF, Mott RF, Murray SA, Parkinson H, Ramirez-Solis R, Santos L, Seavitt JR, Smedley D, Sorg T, Speak AO, Steel KP, Svenson KL; International Mouse Phenotyping Consortium, Wakana S, West D, Wells S, Westerberg H, Yaacoby S, White JK. “Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits”, Nat Commun 8 15475 (2017)

Mashud R, Nomachi A, Hayakawa A, Kubouchi K, Danno S, Hirata T, Matsuo K, Nakayama T, Satoh R, Sugiura R, Abe M, Sakimura K, Wakana S, Ohsaki H, Kamoshida S, Mukai H. “Impaired lymphocyte trafficking in mice deficient in the kinase activity PKN1” Sci Rep 7 7663 (2017)

Kataoka T, Tamura M, Maeno A, Wakana S, Shiroishi T. “Genetic dissection of trabecular bone structure with mouse inter-subspecific consomic strains” G3 7 3449-3457 (2017)

Okumura K, Saito M, Yoshizawa Y, Munakata H, Isogai E, Miura I, Wakana S, Yamaguchi M, Shitara H, Taya C, Karaplis AC, Kominami R, Wakabayashi Y. “The parathyroid hormone regulates skin tumour susceptibility in mice” Sci Rep 7 11208 (2017)

Liu Y, Maekawa T, Yoshida K, Kaneda H, Chatton B, Wakana S, Ishii S. “The transcription factor ATF7 mediates in vitro fertilization-induced gene expression changes in mouse liver” FEBS Open Bio 7 1598-1610 (2017)

Bowl MR, Simon MM, Ingham NJ, Greenaway S, Santos L, Cater H, Taylor S, Mason J, Kurbatova N, Pearson S, Bower LR, Clary DA, Meziane H, Reilly P, Minowa O, Kelsey L; International Mouse Phenotyping Consortium, Tocchini-Valentini

GP, Gao X, Bradley A, Skarnes WC, Moore M, Beaudet AL, Justice MJ, Seavitt J, Dickinson ME, Wurst W, de Angelis MH, Herault Y, Wakana S, Nutter LMJ, Flenniken AM, McKerlie C, Murray SA, Svenson KL, Braun RE, West DB, Lloyd KCK, Adams DJ, White J, Karp N, Flicek P, Smedley D, Meehan TF, Parkinson HE, Teboul LM, Wells S, Steel KP, Mallon AM, Brown SDM. “A large scale hearing loss screen reveals an extensive unexplored genetic landscape for auditory dysfunction” Nat Commun 8, 886 (2017)

Rozman J, Rathkolb B, Oestereicher MA, Schütt C, Ravindranath AC, Leuchtenberger S, Sharma S, Kistler M, Willershäuser M, Brommage R, Meehan TF, Mason J, Haselimashhadi H; IMPC Consortium, Hough T, Mallon AM, Wells S, Santos L, Lelliott CJ, White JK, Sorg T, Champy MF, Bower LR, Reynolds CL, Flenniken AM, Murray SA, Nutter LMJ, Svenson KL, West D, Tocchini-Valentini GP, Beaudet AL, Bosch F, Braun RB, Dobbie MS, Gao X, Herault Y, Moshiri A, Moore BA, Kent Lloyd KC, McKerlie C, Masuya H, Tanaka N, Flicek P, Parkinson HE, Sedlacek R, Seong JK, Wang CL, Moore M, Brown SD, Tschöp MH, Wurst W, Klingenspor M, Wolf E, Beckers J, Machicao F, Peter A, Staiger H, Häring HU, Grallert H, Campillos M, Maier H, Fuchs H, Gailus-Durner V, Werner T, Hrabe de Angelis M. “Identification of genetic elements in metabolism by high-throughput mouse phenotyping” Nat Commun 9 288 (2018)

Shimazu T, Furuse T, Balan S, Yamada I, Okuno S, Iwanari H, Suzuki T, Hamakubo T, Dohmae N, Yoshikawa T, Wakana S, Shinkai Y. “Role of METTL20 in regulating β -oxidation and heat production in mice under fasting or ketogenic conditions” Sci Rep 8 1179 (2018)

International Conferences (Participants): 3

Domestic Conferences (Invited)

田村勝. “変異体マウスを用いてヒト疾患発症メカニズムの総理解を目指した研究とその他の基盤技術の開発”, 第30回モロシヌス研究会, 南阿蘇, 6月2017年 (award lecture) Tamura M. “Development of new imaging and mutant mouse phenotyping methods for comprehensive understanding of the human diseases”, The 30th Molossinus Colloquium, Kumamoto, June 2017

若菜茂晴. “マウス表現型解析情報を正しく捉えるには”, 第57回日本先天異常学会学術集会, 新宿区, 8月2017年 Wakana S. “For a precise mouse phenotypic information”, The 57th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society, Tokyo, August 2017

田村勝. “X線CTを用いた軟組織形態イメージングの新展開”, 大阪母子医療センター 研究所 病因病態部門 セミナー , 大阪母子医療センター , 2月2018年 Tamura M. “New developments on soft tissue imaging by X-ray computed tomography”, Seminar in Department of Molecular Embryology, Osaka Prefectural Hospital Organization, Osaka

Women’ s and Children’ s Hospital, Research Institute, Osaka, February 2018

Tamura M. “Morphometrics of the mouse embryo using the X-Ray Computed Tomography (CT)”, 熊本大学リエゾンラボ研究会／ HIGOプログラム最先端研究セミナー , 熊本大学, 3月2018年 Tamura M. “Morphometrics of the mouse embryo using the X-Ray Computed Tomography (CT)”, Program for Leading Graduate Schools, Health life science: Interdisciplinary and Global Oriented, HIGO program seminar, Kumamoto, March 2018

Domestic Conferences (Participants): 20

Mutagenesis and Genomics Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Li B, Qing T, Zhu J, Wen Z, Yu Y, Fukumura R, Zheng Y, Gondo Y, Shi L, “A comprehensive mouse transcriptomic BodyMap across 17 tissues by RNA-seq” Sci Rep 7, 4200-1-4200-10 (2017)

Ichimura S, Sasaki S, Murata T, Fukumura R, Gondo Y, Ikegawa S, Furuichi T, “An ENU-induced p.C225S missense mutation in the mouse Tgfb1 gene does not cause Camurati-Engelmann disease-like skeletal phenotypes” Exp Anim 66 137-144 (2017)

Fratta P, Sivakumar P, Humphrey J, Lo K, Ricketts T, Oliveira H, Brito JM, Kalmar B, Ule A, Yu Y, Birsa N, Bodo C, Collins T, Conicella AE, Stewart M, Mianne J, Corrochano S, Emmett W, Codner G, Groves M, Fukumura R, Gondo Y, Lythgoe M, Pauws E, Peskett E, Stanier P, Teboul L, Hallegger M, Isaacs AM, Fawzi NL, Wang E, Housman DE, Baralle FE, Greensmith L, Buratti E, Plagnol V, Fisher EM, Acevedo A, Mice with endogenous TDP-43 mutations exhibit gain of splicing function and characteristics of amyotrophic lateral sclerosis. EMBO J 2018. in press. Accepted on 22 March 2018, DOI: 10.15252/ embj. 201798684

International Conferences (Invited)

Makino S, Inoue K, Tamura M, Hirose M, Ishitsuka Y, Fukumura R, Wakana S, Ogura A, Gondo Y, “Illegitimate translation from out-of-frame alleles created by CRISPR-Cas9 rescues KO lethality” AMMRA and AMPC Meeting 2017 Incheon Korea Aug 2017

Makino S, Gondo Y, “Mouse genetics toward functional analysis” 2017 RIKEN MARC KMPC Workshop Incheon Korea Aug 2017

International Conferences (Participants): 2

Domestic Conferences (Invited)

権藤洋一、 “動物実験の始め方ー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教育訓練講演 さいたま市 2017年9月

権藤洋一、 “マウスゲノムの変異検出と解析” 福岡歯科大学大学院特別特別講義/公開講座（特別講演）福岡市 2017年11月

牧野茂、権藤洋一、 ”マウスをモデルとしたゲノム機能の解明” 福岡歯科大学大学院特別特別講義/公開講座（特別講演）福岡市 2017年11月

Domestic Conferences (Participants): 10

Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotype

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Karp NA, Mason J, Beaudet AL, Benjamini Y, Bower L, Braun RE, Brown SDM, Chesler EJ, Dickinson ME, Flenniken AM, Fuchs H, Angelis MH, Gao X, Guo S, Greenaway S, Heller R, Herault Y, Justice MJ, Kurbatova N, Lelliott CJ, Lloyd KCK, Mallon AM, Mank JE, Masuya H, McKerlie C, Meehan TF, Mott RF, Murray SA, Parkinson H, Ramirez-Solis R, Santos L, Seavitt JR, Smedley D, Sorg T, Speak AO, Steel KP, Svenson KL; International Mouse Phenotyping Consortium, Wakana S, West D, Wells S, Westerberg H, Yaacoby S, White JK. “Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits” Nat Commun 8 15475 (2017)

Bowl MR, Simon MM, Ingham NJ, Greenaway S, Santos L, Cater H, Taylor S, Mason J, Kurbatova N, Pearson S, Bower LR, Clary DA, Meziane H, Reilly P, Minowa O, Kelsey L; International Mouse Phenotyping Consortium, Tocchini-Valentini GP, Gao X, Bradley A, Skarnes WC, Moore M, Beaudet AL, Justice MJ, Seavitt J, Dickinson ME, Wurst W, de Angelis MH, Herault Y, Wakana S, Nutter LMJ, Flenniken AM, McKerlie C, Murray SA, Svenson KL, Braun RE, West DB, Lloyd KCK, Adams DJ, White J, Karp N, Flicek P, Smedley D, Meehan TF, Parkinson HE, Teboul LM, Wells S, Steel KP, Mallon AM, Brown SDM. “A large scale hearing loss screen reveals an extensive unexplored genetic landscape for auditory dysfunction” Nat Commun 8 886 (2017)

Rozman J, Rathkolb B, Oestereicher MA, Schütt C, Ravindranath AC, Leuchtenberger S, Sharma S, Kistler M, Willershäuser M, Brommage R, Meehan TF, Mason J, Haselimashhadi H; IMPC Consortium, Hough T, Mallon AM, Wells S, Santos L, Lelliott CJ, White JK, Sorg T, Champy MF, Bower LR, Reynolds CL, Flenniken AM, Murray SA, Nutter LMJ, Svenson KL, West D,

Tocchini-Valentini GP, Beaudet AL, Bosch F, Braun RB, Dobbie MS, Gao X, Herault Y, Moshiri A, Moore BA, Kent Lloyd KC, McKerlie C, Masuya H, Tanaka N, Flicek P, Parkinson HE, Sedlacek R, Seong JK, Wang CL, Moore M, Brown SD, Tschöp MH, Wurst W, Klingenspor M, Wolf E, Beckers J, Machicao F, Peter A, Staiger H, Häring HU, Grallert H, Campillos M, Maier H, Fuchs H, Gailus-Durner V, Werner T, Hrabe de Angelis M. “Identification of genetic elements in metabolism by high-throughput mouse phenotyping” Nat Commun 9 288 (2018)

International Conferences (Invited)

Masuya H. “RDF-based integration of phenotype data of experimental animals in Japan”, NIX-odML Global Workshop & Hackathon 2017 in Japan, Kitakyushu, September 2017

International Conferences (Participants): 1

Domestic Conferences (Invited)

榎屋啓志. “表現型データ統合データベース J-Phenome における計測メタデータの整理統合”, 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 神戸, 12月2017年

Domestic Conferences (Participants): 9

Drug-Discovery Cellular Basis Development Team

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Kondo T, Imamura K, Funayama M, Tsukita K, Miyake M, Ohta A, Woltjen K, Nakagawa M, Asada T, Arai T, Kawakatsu S, Izumi Y, Kaji R, Iwata N, Inoue H “iPSC-Based Compound Screening and In Vitro Trials Identify a Synergistic Anti-amyloid β Combination for Alzheimer's Disease” Cell Reports 21 2304-2312(2017)

Nakano-Kobayashi A, Awaya T, Kii I, Sumida Y, Okuno Y, Yoshida S, Sumida T, Inoue H, Hosoya T, Hagiwara M “Prenatal neurogenesis induction therapy normalizes brain structure and function in Down syndrome mice” Proc Natl Acad Sci USA 114 10268-10273(2017)

Sekine S, Kondo T, Murakami N, Imamura K, Enami T, Shibukawa R, Tsukita K, Funayama M, Inden M, Kurita H, Hozumi I, Inoue H “Induced pluripotent stem cells derived from a patient with familial idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) caused by a variant in SLC20A2 gene” Stem Cell Research 24 40-43(2017)

Murakamia N, Ishikawa T, Kondo T, Imamura K, Tsukita K, Enami T, Funayama M, Shibukawa R, Matsumoto S, Izumi Y, Ohta E, Obata F, Kaji R, Inoue H “Establishment of DYT5 patient-specific induced pluripotent stem cells with a GCH1

mutation” Stem Cell Research 24 36-39(2017)

Tan G W, Kondo T, Murakamia N, Imamura K, Enami T, Tsukita K, Shibukawa R, Funayama M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Inoue H “Induced pluripotent stem cells derived from an autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) patient carrying S473L mutation in leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1)” Stem Cell Research 24 12-15(2017)

International Conferences (Invited)

Inoue H “ALZHEIMER’ s and RELATED DEMENTIA Human pluripotent stem cells in neurological drug discovery” Neuropharmacology and Human Stem Cell Models Session IV, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, New York USA, September 2017

Inoue H “Modeling neurodegenerative diseases for drug discovery using human iPSCs” The XXIII World Congress of Neurology Kyoto September 2017.

Inoue H “Drug Discovery using iPSC Platforms :Human Pluripotent Stem Cells in Neurological Drug Discovery” Keystone Symposia Conference “iPSCs: A decade of Progress and Beyond” Olympic Valley, California USA March 2018

Domestic Conferences (Invited)

井上治久 “iPS細胞による神経疾患モデル化と創薬研究 (iPSC-based neurological disease modeling and drug discovery)” 日本人類遺伝学会第62回大会 教育講演1, 神戸, 2017年11月

井上治久 “iPS細胞を用いた治療法の開発” 第35回日本神経治療学会総会シンポジウム5「認知症・治療の展望」, 大宮, 2017年11月

井上治久 “Modeling dementia using patient iPSCs” 第36回日本認知症学会学術集会 シンポジウム4「ヒトにおけるオリゴマー仮説のエビデンス」, 金沢, 2017年11月

Domestic Conferences (Participants):6

Shinozaki Research Collaborative Group

Journals in English or non-Japanese (Peer reviewed)

Kidokoro S., Yoneda K., Takasaki H., Takahashi F., Shinozaki K., Yamaguchi-Shinozaki K., “Different cold-signaling pathways function in the responses to rapid and gradual decreases in temperature” Plant Cell 29 760-774 (2017)

Selvaraj M. G., Ishizaki T., Valencia M., Ogawa S., Dedicova B., Ogata T., Yoshiwara K., Maruyama K., Kusano M., Saito K.,

Takahashi F., Shinozaki K., Nakashima K., Ishitani M., “Overexpression of an Arabidopsis thaliana galactinol synthase gene improves drought tolerance in transgenic rice and increased grain yield in the field” Plant Biotech J 15 1465-1477 (2017)

Ariga H., Katori T., Tsuchimatsu T., Hirase T., Tajima Y., Parker J. E., Alcazar R., Koornneef M., Hoekenga O., Lipka A. E., Gore M. A., Sakakibara H., Kojima M., Kobayashi Y., Iuchi S., Kobayashi M., Shinozaki K., Sakata Y., Hayashi T., Saijo Y., Taji T., “NLR locus-mediated trade-off between abiotic and biotic stress adaptation in Arabidopsis” Nat Plants 3 17072 (2017)

Kim J. M., To T. K., Matsui A., Tanoi K., Kobayashi N. I., Matsuda F., Habu Y., Ogawa D., Sakamoto T., Matsunaga S., Bashir K., Rasheed S., Ando M., Takeda H., Kawaura K., Kusano M., Fukushima A., Takaho A. E., Kuromori T., Ishida J., Morosawa T., Tanaka M., Torii C., Takebayashi Y., Sakakibara H., Ogiwara Y., Saito K., Shinozaki K., Devoto A., Seki M., “Acetate-mediated novel survival strategy against drought in plants” Nat Plants 3 17119 (2017)

Yamagami A., Saito C., Nakazawa M., Fujioka S., Uemura T., Matsui M., Sakuta M., Shinozaki K., Osada H., Nakano A., Asami T., Nakano T., “Evolutionarily conserved BIL4 suppresses the degradation of brassinosteroid receptor BRI1 and regulates cell elongation” Scientific Reports 7 5739 (2017b)

Matsui A., Iida K., Tanaka M., Yamaguchi K., Mizunashi K., Kim J. M., Takahashi S., Kobayashi N., Shigenobu S., Shinozaki K., Seki M., “Novel stress-inducible antisense RNAs of protein-coding loci are synthesized by RNA-dependent RNA polymerase” Plant Physiol 175 457-472 (2017)

Morimoto K., Ohama N., Kidokoro S., Mizoi J., Takahashi F., Todaka D., Mogami J., Sato H., Qin F., Kim J. S., Fukao Y., Fujiwara M., Shinozaki K., Yamaguchi-Shinozaki K., “BPM-CUL3 E3 ligase modulates thermotolerance by facilitating negative regulatory domain-mediated degradation of DREB2A in Arabidopsis” Pro Natl Acad Sci USA 114 E8528-E8536 (2017)

Shirai K., Matsuda F., Nakabayashi R., Okamoto M., Tanaka M., Fujimoto A., Shimizu M., Shinozaki K., Seki M., Saito K., Hanada K., “A highly specific genome-wide association study integrated with transcriptome data reveals the contribution of copy number variations to specialized metabolites in Arabidopsis thaliana accessions” Molecular Biology and Evolution 34 3111-3122 (2017)

Kuromori T., Sugimoto E., Ohiraki H., Yamaguchi-Shinozaki K., Shinozaki K., “Functional relationship of AtABCG21 and AtABCG22 in stomatal regulation” Scientific Reports 7 12501 (2017)

Nemoto K., Ramadan A., Arimura G. I., Imai K., Tomii K., Shinozaki K., Sawasaki T., “Tyrosine phosphorylation of the GARU E3 ubiquitin ligase promotes gibberellin signalling by preventing GID1 degradation” Nature Communications 8 1004 (2017)

Kim J. S., Yamaguchi-Shinozaki K., Shinozaki K., “ER-Anchored Transcription Factors bZIP17 and bZIP28 Regulate Root Elongation” Plant Physiology 176 2221-2230 (2018)

Myouga F., Takahashi K., Tanaka R., Nagata N., Kiss A. Z., Funk C., Nomura Y., Nakagami H., Jansson S., Shinozaki K., “Stable Accumulation of Photosystem II Requires ONE-HELIX PROTEIN1 (OHP1) of the Light Harvesting-Like Family” Plant Physiology 176 2277-2291 (2018)

International Conferences (Invited)

Shinozaki Kazuo, “Understanding of regulatory network in drought stress response and tolerance and its application to breeding” PSC Frontier Seminar Series Shanghai, China, June 1 2017a

Shinozaki Kazuo, “Understanding of regulatory network in drought stress response and tolerance and its application to breeding” 2017 TAISHAN Academic Forum on Plant Stress Biology Jinan, China, June 2-4 2017b

Takahashi Fuminori, Suzuki T, Osakabe Yuriko, Betsuyaku S, Dohmae Naoshi, Fukuda H, Yamaguchi-Shinozaki K, Takahashi Fuminori, Shinozaki K, “A small peptide mediates dehydration stress responses in long-distance signaling” Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology Tahoe City USA, Dec 21-24 2017

Fujita Miki, Urano Kaoru, Tanabata Takanari, Kikuchi Saya, Shinozaki Kazuo, “Evaluation of Plant Environmental Stress Response using "RIPPS", an Automated Phenotyping System” Phenome 2018 Tucson USA, Feb 14-17 2018

Domestic Conferences (Invited)

藤田 美紀, “植物ポリアミントランスポーターの発見と基質特異性 Identification of plant polyamine transporters and characterization of their substrate specificity” 第12回 トランスポーター研究会年会 仙台, 7月8-9日 2017

高橋 史憲, 鈴木 健裕, 刑部 祐里子, 別役 重之, 堂前 直, 福田 裕穂, 篠崎 和子, 篠崎 一雄, “植物がもつ、乾燥ストレスの感知メカニズム” アグリバイオ公開シンポジウム 葛飾 東京, 7月27日 2017

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.

■理研バイオリソースセンター一般公開 RIKEN BioResource Center Open days

●2017年4月21日・22日
〈テーマ〉なぜ?から始まるわくわくが ステキな未来をつくるんだ!

〈来場者数〉2,278名

〈講演会〉かがく喫茶

◆『生命のしくみを探る』疾患ゲノム動態解析技術開発チーム：阿部 訓也

◆『ニホニウム誕生』 特別講演会中継 仁科加速器研究センター 応用研究開発室 RI応用チーム チームリーダー：羽場 宏光

●April 21-22, 2017

< Theme > Your wonder and excitement will open up the future!

< Number of visitors > 2,278

< Lecture > Science Café

◆Exploring mechanism of life, Kuniya Abe, Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics

◆New arrival of Nihinium (Special lecture broadcasted), Hiromitsu Haba, RIKEN Nishina Center for Accelerator-Based Science, Accelerator Applications Research Group, RI Applications Team

■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.

●2017年8月8日
〈テーマ〉

遺伝子材料開発室：色々イクラで酵素を学ぶ - 身近な食材から働く物質（酵素）を体感する
〈参加者数〉32名

見て楽しいカラフルな人工イクラの作り方・原理を説明し、参加者に実際に作っていただきました。また、パン酵母と複数の食材を封入した人工イクラをぬるま湯に入れ、時間の経過とともに人工イクラが浮いてくる順番に違いがあることを観察していただき、生物が持っている働く物質（酵素）への理解を深めていただきました。

●Aug. 8, 2017: Number of participants: 32

Participants enjoyed making colorful and funny artificial “salmon eggs” after learning how to make them and why they can be formed. Afterward, artificial eggs that contain bread yeast and food ingredients were placed in warm water. Participants observed the time lags with which they start to float over time and they learned about the material (enzyme) that functions in living organism.

■おとなのためのサイエンス講座

A series of two-hour science lectures for adult citizens
つくばエキスポセンターが主催する、科学技術に関心のある大人を対象に、座学と実習を組み合わせた「おとなのためのサイエンス講座」として1回2時間の講義を行い、実験もBRCに集まって頂き実施した。

We held a series of two-hour “science lectures for adult citizens”. Participants gathered at RIKEN BRC to conduct real experiments.

●生命『DNAからゲノム編集まで何でも聞いてみよう』(抜粋)

◆第1回 7月4日「DNA って何?ゲノムって?遺伝子のこと?」耳にする「DNA」「ゲノム」「遺伝子」について、本物のDNAをいろいろな形で、実際に観察するとともに、3次元ブロック模型、二次元カード模型、さらにはビデオクリップなどを通して違いも含め理解を深めましょう。

◆第2回 7月28日「遺伝子は鍛えることができる!」ゲノム、DNA、遺伝子がからだのなかで何をしているか、その働き

や仕組みについて紹介します。とくに「遺伝」と「遺伝子」の違いを理解し、親からもらったゲノム情報(=遺伝子)は変えることができないものの、ゲノム情報に書き込まれた遺伝子の働きは変える(鍛える)ことができることを理解します。

◆第3回 8月9日「ゲノム解説? 遺伝子診断で何がわかる!」 「遺伝子診断」もすでに商業化がはじまっています。どのように使えるのでしょうか。何がそこからわかるのでしょうか。そもそも30億のAGCTの4文字が並んだゲノム情報には何が書かれているのでしょうか。

◆第4回 8月30日「ゲノム編集って何?デザイナーベビーは、ほんとに可能?」
【実施ラボ：新規変異マウス研究開発チーム】

●Life “Researchers answer your questions on DNA, genome editing, and everything.”(extracted)

◆Day 1(Jul. 4) “What are DNA, genome, and genes?”
“DNA”, “genome”, and “gene” are common words, but what are the differences? Observe real DNA in various forms and deepen your understanding using mockup 3D model, 2D card model, and video clip.

◆Day 2 (Jul. 28) “Can we train our genes?”
Learn how genome, DNA, genes work in your body. You will understand that genome information inherited from your parents cannot be modified but that gene functions can be altered (trained).

◆Day 3 (Aug. 9) “Genome deciphering? What can we find out with genetic testing?”
Genetic testing has been already commercialized, but how is it useful? What can you learn from the results? First of all, what is written in genome information comprising three million AGCT letters?

◆Day 4 (Aug. 30) “What is genome editing?”
[Lab in charge: Mutagenesis and Genomics Team]

■広報イベントへの出展・開催 Events which RIKEN BRC held or exhibited in

2017.4.21-22	理研バイリソースセンター一般公開の開催 Held open days in RIKEN BioResource Center	2017.9.13,27 10.11,12	つくばエキスポセンターおとなのためのサイエンス講座 生命『バイオリソースを観る』 Series of two-hour science lectures for adult citizens
2017.4.22	和光地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Wako campus	2017.9.23	横浜地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Yokohama campus
2017.5.20-21	名古屋市科学館にて国際植物の日記念観察会 『もっと知ろう!植物の秘密』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)	2017.9.28,29	京都スマートシティエキスポ2017にパネル出展 Exhibited in Kyoto Smart City Expo 2017 in Keihanna
2017.7.4,28, 8.9,30	つくばエキスポセンターおとなのためのサイエンス講座 生命『DNAからゲノム編集まで何でも聞いてみよう』 Series of two-hour science lectures for adult citizens	2017.10.4-6	アグリビジネス創出フェアへの出展 Exhibited in Agribusiness Creation Fair 2017, Koto
2017.7.24	“Genes, Genetics and Genomis” 都立日比谷高校SSH英語による分子生物学講座/日本分子生物学会講師派遣事業 (新規変異マウス研究開発チーム)	2017.10.14	神戸地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Kobe campus
2017.7.29	仙台地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Sendai campus	2017.11.4,5	筑波大学学園祭『つくば研究紹介』への出展 「理研のマウスで、あなたのことがわかります」(実験動物開発室) 『微生物の力を最大限に活かします』(微生物材料開発室) University of Tsukuba Festival “Tsukuba Researches-“You will know yourself further through our mice.”(Experimental Animal Division), “We will make the most of microbial abilities” (Japan Collection of Microorganisms)
2017.8.8	つくばちびっ子博士開催 Participated in Tsukuba Chibikko Hakase	2017.11.23	大阪地区一般公開への出展 Exhibited in open days in Osaka campus
2017.8	『日進月歩の学問領域である分子生物学の最新の情報について』理科専門研修II(高等学校)/日本分子生物学会講師派遣事業、栃木県総合教育センター(新規変異マウス研究開発チーム)	2017.12	生命と進化 DNAに触れて生命・進化の謎に迫る 荒川区立第三中学校パワーアップ事業おもしろ探求授業 (新規変異マウス研究開発チーム)
		2017.12	「いのちの謎はゲノムのなかに」 日本分子生物学会講師派遣事業(新規変異マウス研究開発チーム)
		2018.2.8	SATテクノロジー・ショーケースinつくば2018へ出展 Exhibited in SAT Technology Showcase in Tsukuba, 2018

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
2017.4.5	茨城県立牛久高等学校 Ibaraki Prefectural Ushiku High School	36	2017.11.29	仙台市立仙台青陵中等教育学校 Sendai Municipal Sendai Seryo Secondary School	37
2017.5.11	学習院大学 理学部 生命科学科 Department of Lifescience, Faculty of Science, Gakusyuin University	33	2017.12.5	鹿児島県立鹿児島高等学校 Kagoshima Prefectural Kagoshima High School	26
2017.6.1	東京都立科学技術高等学校 Tokyo Metropolitan High School of Science and Technology	38	2017.12.7	熊本県立宇土高等学校 Kumamoto Prefectural Udo High School	34
2017.6.5	栃木県立栃木高等学校 Tochigi Prefectural Tochigi High School	42	2017.12.15	大分県立佐伯鶴城高等学校 Oita Prefectural Saikikakujo High School	45
2017.6.12	明星高等学校 Meisei Senior High School	39	2017.12.22	青森県立五所川原高等学校 Aomori Prefectural Goshogawara High School	45
2017.7.24	鎌倉学園高等学校 Kamakura Gakuen High School	27	2018.1.25	鳥取県立倉吉東高等学校 Tottori Prefectural Kurayoshi Higashi High School	30
2017.7.26	大分スーパーサイエンスコンソーシアム Oita Super Science Consocium	13	2018.3.14	沖縄科学技術向上事業 Okinawa Prefectural Board of Education Prefectural School Education Division	18
2017.8.3	香川県立高松北高等学校 Kagawa Prefectural Takamatsu Kita Senior High School	12	2018.3.16	青森県立弘前南高等学校 Aomori Prefectural Hirosaki minami High School	43
2017.8.4	宇都宮短期大学附属高等学校 Utsunomiya Junior College Attached High School	26	2018.3.29	文部科学省基礎研究振興課 Basic and Generic Research Division, Research Promotion Bureau, MEXT	4
2017.8.7	新潟県立長岡高等学校 Niigata Prefectural Nagaoka High School	42		2017年度見学者・視察者数合計 Total of Visitors	1,055
2017.8.10	海城中学高等学校 Kaijo Junior & Senior High School	32			
2017.8.22	攻玉社中学校・高等学校 Kogyokusha Junior & Senior High School	35			
2017.8.31	渋谷教育学園幕張中学校 Makuhari Junior & Senior High School	50			
2017.9.5	九州大学 農学部 応用生命化学分野 Department of Bioscience & Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University	31			
2017.9.7	佐野日本大学高等学校 Sano Nihon University Senior High School	38			
2017.9.29	宮城県立多賀城高等学校 Miyagi Prefectural Tagajo High School	7			
2017.10.5	島根県立松江北高等学校 Shimane Prefectural Matsue Kita High School	15			
2017.10.12	広島県立福山誠之館高校 Hiroshima Prefectural Fukuyama Seishikan High School	21			
2017.10.17	栃木県立石橋高等学校 Tichigi Prefectural Ishibashi High School	24			
2017.10.19	作新学院高等学校 Sakushin Gakuin High School	40			
2017.11.8	沖縄県立球陽高校 Okinawa Prefectural Kyuyo High School	43			
2017.11.10	栃木県立桐生高等学校 Tochigi Prefectural Kiryu High School	42			
2017.11.13	東京学芸大学附属国際中等教育学校 Tokyo Gakugei University International Secondary School	30			
2017.11.17	宮崎県立宮崎北高等学校 Miyazaki Prefectural Miyazaki Kita High School	17			
2017.11.24	埼玉県立熊谷高等学校 Saitama Prefectural Kumagaya High School	40			

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.

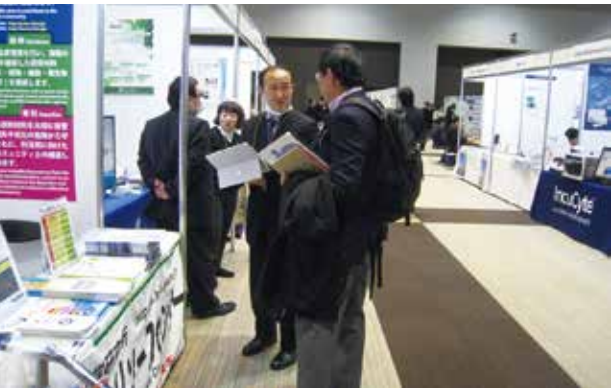
学会での啓発活動 Making our activities known at conferences

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

2017.6.19-23	The 28th International Conference on Arabidopsis Research, St. Louis, USA
2017.6.29-30	日本ゲノム編集学会第2回大会付設展示会（大阪） The 2nd Annual Meeting of the Japanese Society for Genome Editing, Osaka
2017.9.28-30	第76回日本癌学会学術総会付設展示会（横浜） The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama
2017.12.6-8	2017年度生命科学系合同年次大会（第40回日本分子生物学会年会、第90回日本生化学会大会）特別企画「ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）」実物つきパネル展示「バイオリソース勢ぞろい」（神戸） Consortium of Biological Sciences 2017 (ConBio2017) Special Exhibition of National BioResource Project, Kobe
2017.12.12-14	第46回日本免疫学術総会学会（仙台） The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Sendai
2018.3.15-18	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
2018.3.27-29	第91回日本細菌学会総会（福岡） The 91st Annual Meeting of Japanese Society for Bacteriology, Fukuoka



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
2017.5.29	iPS細胞と発生工学技術で発見したアマミトゲネズミ生殖細胞の柔軟性 The flexible adaptivity of Tokudaia osimensis germ cells revealed by derivation of iPS cells.	本田 新 Arata Honda	宮崎大学テニュアトラック推進機構 (医学系 発生・生物学分野) Organization for Promotion og Tenure Track Miyazaki University
2017.6.19	Understanding T cell development in athymic mice	Jeremy Swann	Max-Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics, Freiburg, Germany
2017.8.30	The IMPC: A global research infrastructure for understanding the role of genes in human development and disease	Terry Meehan	European Molecular Biology Laboratory- European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI)
2017.9.8	新規ゲノム編集マウス作製法: Easi-CRISPR法とGONAD法 Novel mouse genome engineering tools: GONAD and Easi-	大塚 正人 Masato Ohtsuka	東海大学医学部医学科基礎医学系 School of Medicine, Tokai University
2017.9.11	マイクロデバイスを用いた細胞操作技術の開発と生命科学研究へ Development of cell manipulation technology using microdevice and its application to life science research	和田 健一 Ken-ichi Wada	理化学研究所 前田バイオ工学研究室 協力研究員 Contract Researcher, Bioengineering Laboratory, RIKEN
2017.12.1	Host response to malaria infection: From ENU mutagenesis to CRISPR/Cas9 and beyond	Gaetan Burgio	Group Leader: Genetics of Host-pathogens interactions and Genome editing Head of the Transgenesis Core Facility Department of Immunology and Infectious Disease The John Curtin School of Medical Research. ANU College of Health and Medicine.
2018.1.9	未診断疾患イニシアチブを通じた稀少疾患の診断と新規疾患の同定 Diagnosis of rare diseases and identification of novel diseases	小崎 健次郎 Kenjiro Kosaki	慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター センター長 Director, Center for Medical Genetics, Keio University

業務報告会 Reporting Sessions

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2017.5.16	実験植物開発室の公開カタログ整備の試み Efforts to renew the web catalogues of BRC plant resources.	井内聖 Satoshi Iuchi	実験植物開発室 Experimental Plant Division
	ヒト腸内からの新規微生物の分離とバイオリソース整備 Isolation of yet-uncultured microorganisms from the human gut.	坂本光央 Mitsuo Sakamoto	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2017.5.23	微生物検査対象病原体のクラス分け再編成について Reclassification of pathogens subject to microbial test.	池 郁生 Fumio Ike	実験動物開発室 Experimental Animal Division
2017.6.8	情報学的アプローチによるマウスの仮想透明化技術 A virtual transparent mouse technology by a informatics.	太田 聡史 Satoshi Oota	情報解析技術室 Bioresource Information Division
	Late onset platform of IMPC ageing pipeline in JMC - The progress in screen and challenging a novel analysis.	若菜茂晴 Shigeharu Wakana	マウス表現型解析開発チーム Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
2017.6.20	ゲノム編集によるフレームシフト変異の定型外翻訳とマウス表現型 I Illegitimate translation of genome-edited frameshift mutations	牧野 茂 Shigeru Makino	新規異変マウス研究開発チーム Mutagenesis and Genomics Team
	アデノウイルスを用いた CRISPR/Cas9 ゲノム編集系の構築 Development of the Adenoviral CRISPR/Cas9 genome editing	中出 浩司 Koji Nakade	遺伝子材料開発室 Gene Enginnering Division
2017.7.6	マウス表現型間の関係性の全景 An atlas of association rules across mouse phenotypes.	田中 信彦 Nobuhiko Tanaka	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
2017.7.20	フィーダーフリーヒト iPS 細胞の提供開始に向けて Preparation for distribution of feeder-free human iPS cells.	藤岡 剛 Tsuyoshi Fujioka	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
	微生物群集構造解析を用いたトマト青枯病発病抑止菌の選抜 Selection of microbes which suppress tomato bacterial wilt outbreak using soil microbial community information.	李 哲揆 Lee Chol Gyu	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2017.9.7	実験動物開発室におけるマウスリソースの寄託業務 Procedure for depositing mouse resources at Experimental.	仲柴 俊昭 Toshiaki Nakashiba	実験動物開発室 Experimental Animal Division
	NGS データ解析を用いたがんと幹細胞の研究 The study on cancer and stem cells using NGS data analysis	田邇 祐喜 Yuki Tada	疾患ゲノム評価研究開発チーム Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
2017.10.5	若齢雄を用いた体外受精による次世代マウスの早期作出 Rapid production of next generation by in vitro fertilization from prepubertal male mice.	持田 慶司 Keiji Mochida	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division
	難聴の順遺伝学と逆遺伝学 Forward and reversed genetics of hearing impairment.	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
2017.10.26	微生物腐食 –金属を溶かす細菌達– Prolixibacter 編 Microbiologically influenced corrosion: Prolixibacter dissolving	飯野 隆夫 Takao Iino	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
	培養相談を減らす取り組み Efforts to reduce incoming e-mail inquiries to our cell culture.	小川 早英里 Saeri Ogawa	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2017.11.9	遺伝品質検査の設計と開発 Design and development of genetic QC tests.	中田 初美 Hatsumi Nakata	実験動物開発室 Experimental Animal Division

■業務報告会 (続) Reporting Sessions (Continued from the previous page)

実施日 Date	テーマ Theme	講演者 Speaker	所属 Division
2018.1.11	バイオマス工学に有用な遺伝子材料の整備 Collecting the genetic materials for biomass engineering.	岸川 昭太郎 Shotaro Kishikawa	遺伝子材料開発室 Gene Engineering Division
	ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製 Mutant mouse production using genome editing technology.	綾部 信哉 Shinya Ayabe	実験動物開発室 Experimantal Animal Division
2018.2.1	植物培養細胞ウェブカタログの更新 Updating web catalog of plant cell cultures.	小林 俊弘 Toshihiro Kobayashi	実験植物開発室 Experimental Plant Division
	JCMの事業に関わるシステムの紹介 Introduction of the JCM database system.	鈴 幸二 Koji Suzu	微生物材料開発室 Microbe Division, JCM
2018.2.8	疾患iPS細胞を用いた創薬研究への取り組み Disease-specific iPS differentiation for drug screening.	寛山隆 Takashi Hiroyama	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
2018.2.22	iPS細胞を用いた疾患・創薬研究 Disease modeling and drug discovery using iPSC platform.	井上 治久 Haruhisa Inoue	創薬細胞基盤開発チーム Drug-Discovery Cellular Basis Development Team
	体細胞クローンマウスにおける過形成胎盤に関与する因子の探索 Analysis of factors involved in placental hyperplasia of nuclear transferred mice.	井上 貴美子 Kimiko Inoue	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Enginnering Division
2018.3.22	ナীব型とプライム型多能性幹細胞をわけるエピジェネティックバリアー形成におけるDNAメチル化の役割 Role of DNA Methylation in Establishment of Epigenetic Barrier between Naive and Primed State of Mouse Pluripotent Stem Cells.	浦 大樹 Hiroki Ura	疾患ゲノム動態解析技術開発チーム Technology and Development Team
	マウス表現型解析情報を正しく伝えるために For a precise mouse phenotypic information.	若菜 茂晴 Shigeharu Wakana	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5回実施 (15名) 5 times (15 participants)
エックス線装置等取扱者初期教育訓練 Initial education and training for employees using X-ray equipment	エックス線装置を使用する予定のある者 Employees scheduled to use X-ray equipment	計2回実施 (対象4名) 2 times (4 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38名) once (38 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13回実施 (39名) 13 times (39 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10回実施 (18名) 10 times (18 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 (182名) once (182 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8回実施 (39名) 8 times (39 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12回実施 (37名) 12 times (37 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8回実施 (28名) 8 times (28 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2回実施 (5名) 2 times (5 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 (60名) once (60 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
2017.5.10 2017.6.13 2017.10.5 2017.11.6 2017.12.14 2018.3.7	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	18
2017. 10.11	IATA航空危険物規則の基礎教育 Basic Education on IATA (International Air Transport Association) Dangerous Goods Regulations	バイオリソース品質管理支援ユニット 飯村恵美 Ms. Emi IIMURA, Support Unit for Quality Management	2

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29年度は16回の技術研修を開催し、92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 2017, we conducted 16 training courses for 92 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
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	2017/4/24-27	2	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	2017/5/19	2	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	2017/5/27-28	17	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	2017/6/12-15	2	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	2017/7/7	6	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	2017/8/21-22	2	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	2017/8/22-23	2	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	2017/8/24-25	1	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	2017/9/8	2	細胞材料開発室 Cell 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	2017/10/28-29	27	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	2017/12/2-3	14	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス顕微授精に関する技術研修 Technical training course for ICSI(intracytoplasmic sperm injection) of mice	2017/12/11-13	4	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division
ヒトiPS細胞の培養に関する技術研修 Training course for human iPS cells	2018/1/19	1	細胞材料開発室 Cell Engineering Division
マウス顕微授精に関する技術研修 Technical training course for ICSI(intracytoplasmic sperm injection) of mice	2018/2/5-7	4	遺伝工学基盤技術室 Bioresource Engineering Division
糸状菌取扱い法の基礎(顕微鏡観察・分離培養・保存など)に関する技術研修 Basic instruction course for microscopy, isolation and preservation of filamentous fungi	2018/2/14-15	3	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	2018/3/2	3	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きました。今年度から韓国も共催に加わり、第6回のサマーコース「マウスの育種からマウスのゲノム編集まで」がソウル大学校がホストとして韓国仁川で行われ、3カ国から64名が参加しました。
日 時：平成29年8月28日(月)～29日(火)
場 所：仁川NESTホテル
参加者：64名（韓国58名、中国4名、日本2名）
内 容：講義、研修
講 師：韓国17名、中国6名、日本6名、米国4名、カナダ1名、オーストラリア1名

Annual educational program “Mouse Workshop” has been co-organized for young scientists and graduate students by Seoul National University, Nanjing University and RIKEN BRC, with the aim to improve general levels of Asian life sciences.
Seoul National University hosted “the 6th International Summer Mouse Workshop 2017 -From Breeding Mouse to Editing Mouse Genome-.”

Dates: August 28 (Mon)~29 (Tue), 2017
Place: NEST HOTEL, Incheon, Korea
Participants: 64 (Korea 58, China 4, Japan 2)
Lecturers: Korea 17, China 6, Japan 6, USA 4, Canada 1, Australia 1.



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29年度：14名)。

We have been training young researchers and students from overseas to disseminate our knowledge and the technologies. As of FY2017

1	Liu Jinsha, University of Tsukuba from China (2015/04/01～2018/03/31) International Program Associate Host Lab.: Bioresource Engineering Division
2	Iuso Domenico, Ph.D. from Italy (2016/01/11～2017/04/02) JSPS Postdoctoral Fellowship (Short-Term) & Part-Timer Host Lab.: Bioresource Engineering Division
3	Binti Ab Samad Maisarah, Science University of Malaysia (2017/09/03～Present) RIKEN International Program Associate Host Lab.: Technology and Development Team for Mammalian Genome Dynamics
4	Liu Binbin, Ph.D. from China (2016/04/01～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Cellular Memory Laboratory
5	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
6	Kunthiphun Sineenath, Ph.D., Chulalongkorn University, Thailand (2017/02/20～2017/07/20) Student Trainee Host Lab.: Microbe Division/ Japan Collection of Microorganisms
7	Hoondae Patcharaporn, Chulalongkorn University, Thailand (2017/02/20～2017/06/07) Student Trainee Host Lab.: Microbe Division/ Japan Collection of Microorganisms
8	Kim June-Sik, Ph.D. from Korea (2017/04/01～Present) Special Postdoctoral Researcher Host Lab.: Sninozaki Research Collaborative Group
9	Kuncharoen Nattakorn, Chulalongkorn University, Thailand (2017/04/28～2017/07/31) Student Trainee Host Lab.: Microbe Division/ Japan Collection of Microorganisms
10	Lee Jeongwoon, Seoul National University, Korea (2017/06/12～2017/06/23) Student Trainee Host Lab.: Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic
11	Swann Jeremy, Ph.D., Max-Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics, Freiburg, Germany (2017/06/11～2017/06/24) Research Fellow, Host Lab.: Bioresource Engineering Division
12	Loi Pasqualino, Ph.D., Professor, Teramo University, Italy (2017/08/02～2017/08/19) JSPS Fellowship for Research Research Fellow, Host Lab.: Bioresource Engineering Division
13	Liu Yang, Ph.D. from China (2017/10/31～Present) Postdoctoral Researcher Host Lab.: Cellular Memory Laboratory
14	Antonius Yulanda, University of Tsukuba from Indonesia (2018/02/14～2018/02/28) RIKEN Internship Program Host Lab.: Cell Engineering Division



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29年度末現在の課題数：20件 (P1・P1A・P1P・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い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 2017: 20 protocols were approved (P1・P1A・P1P・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・研究機関等におけ

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28年度自己点検・評価結果

実験報告 適正：12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 2016

Experiment reports: Appropriate: 12; 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29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 2017: 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	2,200
● バイオリソース分譲収入／ User's Fee ¹	157
● 外部資金獲得額／ External Research Grants ²	300
<div>1 平成29年度実績／ FY2017 achievement</div> <div>2 間接経費を含む／ Including indirect expenses</div>	

人材
Personnel Organization

● 研究開発／ Developmental Research Staffs	354
● 定年制常勤研究者／ Permanent Researchers	30
● 任期制常勤研究者／ Contract Research Staffs	39
● テクニカルスタッフ／ Technical Staffs	79
● 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	63
● 客員研究員／ Visiting Staffs	36
● 業務委託・パート等／ Outsourcing, Part-timers	104
● 事務職員／ Administrative Employees & Tsukuba Safety Center Staffs	61
(2018.4.1)	

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	2017.4-2022.3	吉木 淳 Atsushi YOSHIKI
文科省 科学研究費補助金 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	肺パスツレラ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		2016.2-2018.12	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
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)	害虫に対する植物の選択的防衛機構の解明 Analyses of selective defense system against herbivore attack in plants	代表 Representative	2017.4-2020.3	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	研究用ヒト臍帯血の収集・細胞調製・保存・提供 (代表機関からの試料の収集と保存・提供) Collection, processing, preservation and distribution of human umbilical cord blood cells	分担 Partial	2017.4-2022.3	中村 幸夫 Yukio NAKAMURA
日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点 ネットワークプログラム Advanced Research & Development Programs Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine (AMED)	疾患特異的iPS細胞バンク事業 Cell bank work of human disease-specific iPS cells	代表 Representative	2017.9-2020.3	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 基盤研究 (A) Grant-in-Aid for Scientific Research (A)	シロアリ腸内微生物群集の網羅的シングルセル解析 による複雑性成立機構の解明 Single-cell analyses of individual species in the termite-gut microbial community and mechanisms for its complex nature	代表 Representative	2017.4-2021.3	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 基盤研究 (C) Grant-in-Aid for Scientific Research (C)	鉄腐食性硝酸塩還元菌の系統分類学的多様性および 金属腐食発生機構の解析 Phylogenetic diversity and a metal corrosivity of iron-corroding nitrate-reducing bacteria	代表 Representative	2017.4-2022.3	飯野 隆夫 Takao IINO
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	2015.4-2019.3	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
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)	健全な口腔マイクロバイオームとは何か？ 代謝的復元力に基づく口腔健康指標の提案 What is the sound biofilm ? — A proposal of oral health indicator based on metabolic resilience —	分担 Partial	2017.4-2021.3	坂本 光央 Mitsuo SAKAMOTO
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
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

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
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	2015.11-2018.10	飯野 隆夫 Takao IINO
笹川科学研究助成 The Sasakawa Scientific Research Grant	多様な環境から分離された細菌による安定した トマト青枯病発病抑止能の評価 Evaluation of stable suppression of tomato bacterial wilt disease by biocontrol bacteria which isolated from various environments	代表 Representative	2017.4-2018.2	李 哲揆 Cholgyu LEE
シナプテック 共同研究 Collaboration with Synapttech	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-corrod- ing microorganisms isolated from crude oils and steel materials		2013.10-2018.3	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 新学術領域研究 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas	単一細胞シーケンスデータに基づく細胞社会学の ための情報手法の開発とデータ解析 Inflammation Cellular Sociology	分担 Partial	2017.4-2022.3	太田 聡史 Satoshi OTA

遺伝工学基盤技術室 Bioresource 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 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 研究活動スタート支援 Grant-in-Aid for Research Activity Start-up	マウス精子エピゲノム情報のプログラムによる初期胚 発生制御機構の解明とその応用 Elucidation of the mechanism of mouse embryonic development controlled by sperm epigenetic programing	代表 Representative	2017.8-2018.3	羽田 政司 Masashi HADA
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	胎盤低形成モデルを用いた初期胎盤発生メカニズムの 解明 Elucidation of early placental formation mechanism using placental hypoplasia models	代表 Representative	2017.8-2019.3	三浦 健人 Kento MIURA
文科省 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow	FRET法を用いたマウス初期胚発生過程における高次 クロマチン構造の動態解析 FRET analysis of the chromatin dynamics during early mouse embryonic development	代表 Representative	2016.4-2018.3	井上 弘貴 Hiroki INOUE
文科省 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 Grant-in-Aid for JSPS Fellow	マウス受精卵における核の再プログラム化促進因子の 同定とその応用 Identification of nuclear-reprogramming promoting factors in mouse zygotes and its application	代表 Representative	2017.4-2020.3	畑中 勇輝 Yuki HATANAKA

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
JSPS 外国人招へい研究者 (長期) JSPS Invitation Fellowship Programs for Research in Japan (Long-Term)	哺乳類生殖系列のゲノム防御システムの解析 Mechanisms for the protection of mammalian germline genome	代表 Representative	2017.4-2018.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA
JSPS 外国人招へい研究者 (短期) JSPS Invitation Fellowship Programs for Research in Japan (Short-Term)	体細胞核移植による核リプログラミング技術の新規開発 Alternative approaches for nuclear reprogramming in somatic cell nuclear transfer	代表 Representative	2017.4-2018.3	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
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	遺伝子操作マーマーモセットの作製・世代短縮のための革新的胚操作技術の開発 (マーマーモ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	2014.11-2019.3	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	2016.1-2018.9	井上 貴美子 Kimiko INOUE
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
日本クレア株式会社 共同研究 Collaboration with CLEA Japan, Inc.	抗インヒビン・モノクローナル抗体の作製 Production of monoclonal antibodies against inhibin		2017.4-2019.3	小倉 淳郎 Atsuo OGURA

■ 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

■ 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
日本医療研究開発機構 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト AMED Project for Elucidating and Controlling Mechanisms of Aging and Longevity	老化マウスの生理、生化学的指標の解析支援 Physiological and biochemical analysis support of the aged mouse	分担 Partial	2017.4-2022.3	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 I-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)	栄養代謝関連遺伝子欠損マウスを用いた母体低栄養モデルマウスの開発 Effects of maternal-gene mutations on phenotypes of wild-type progeny	代表 Representative	2017.4-2020.3	古瀬 民生 Tamio FURUSE
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	マウス発達障害モデルを用いた生物学的マーカーの探索 Search for biological markers of developmental disorders using mouse models	代表 Representative	2017.4-2020.3	山田 郁子 Ikuko YAMADA
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	ヒト胎児疾患モデルマウスの新規スクリーニング法の確立 A novel screen for mouse models of embryonic disease	分担 Partial	2017.4-2018.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
九州大学 共同研究 Collaboration with Kyushu University	二重基質特異性ヒストン脱メチル化酵素KDM7の生理機能の解明 Physiological roles of dual demethylase KDM7		2017.3-2018.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
沖縄科学技術大学院大学 共同研究 Collaboration with Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University	脳神経系におけるCCR4-NOT複合体依存的遺伝子発現制御機構とその生理的役割 Investigation of mechanisms and physiological roles of CCR4-NOT complex-regulated gene expression in the brain		2017.3-2018.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
熊本大学 共同研究 Collaboration with Kumamoto University	可変型遺伝子トラップを利用した非コード長鎖RNA遺伝子変異マウスの表現型解析 Phenotype analysis of lncRNA mutant mouse lines using exchangeable gene trapping		2015.1-2019.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
慶應義塾大学 共同研究 Collaboration with Keio University	中枢神経系におけるCbln2の機能解明を目的とした共同研究 Collaborative research on the physiological role of Cbln2		2017.9-2019.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
奈良先端科学技術大学院大学 共同研究 Collaboration with Nara Institute of Science and Technology	PD-1ノックアウトマウスのENUミュータジェネシス The ENU mutagenesis of PD-1 knockout mice		2017.4-2019.3	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
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のためのマウス表現型解析 Analysis of the biosynthesis and the physiological functions of the side-chain of GPI-anchor		2017.3-2018.3	若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA
関西医科大学 (試験研究受託) Study Commissioned by Kansai Medical University	実験マウスの採血と血清生化学の測定 Blood collection and clinical biochemical analysis in mouse		2017.9-2018.2	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 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	ゲノム編集技術によるiPS細胞由来内耳細胞のギャップ結合修復 Gap-junction complex reconstruction in inner ear cells utilizing iPS cell and genome editing technology	分担 Partial	2017.4-2020.3	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)	微量変異原評価を可能とする全ゲノム解読に基づく網羅的自然発生突然変異検出系の開発 Development of comprehensive identification of spontaneous mutations based on whole genome sequencing applicable for the assessment of low-dose mutagens	代表 Representative	2017.4-2022.3	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
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	「個性」を発見するマーカーレス表現型記録・マイニングシステムの開発 Development of a Phenotype Recording and Mining System for Discovering Individuality	分担 Partial	2017.4-2021.3	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

■創薬細胞基盤開発チーム Drug-Discovery Cellular Basis Development 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 若手研究 (B) Grant-in-Aid for Young Scientists (B)	亜鉛関連遺伝子群によるSOD1構造制御機構とALS発症機構の解明 Revealing the molecular mechanism of regulating SOD1 proteostasis by zinc-related genes for understanding ALS pathogenesis	代表 Representative	2016.4-2018.3	本間 謙吾 Kengo HONDA
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	iPS細胞由来神経細胞でつくるin vitroワーキングメモリモデル Development of an <i>in vitro</i> working memory model with iPSC-derived neurons	代表 Representative	2017.8-2019.3	矢田 祐一郎 Yuichiro YADA
公益財団法人東京生化学研究会 研究助成 The Tokyo Biochemical Research Founcation Research Grant	SOD1プロテオスタシス制御の破綻によるALS発症機構の解明 Elucidating the molecular mechanism of SOD1 proteostasis for understanding the ALS pathogenesis	代表 Representative	2017.4-2018.3	本間 謙吾 Kengo HONDA

■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 (B) Grant-in-Aid for Scientific Research (B)	植物トリプトファン代謝系を利用した炭疽病菌と共棲菌の同時制御技術の開発 Tryptophan metabolite-based control of endophytic fungi and anthracnose pathogens	分担 Partial	2016.4-2019.3	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

評価
Evaluations

リソース検討委員会
レビュー委員会

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>

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

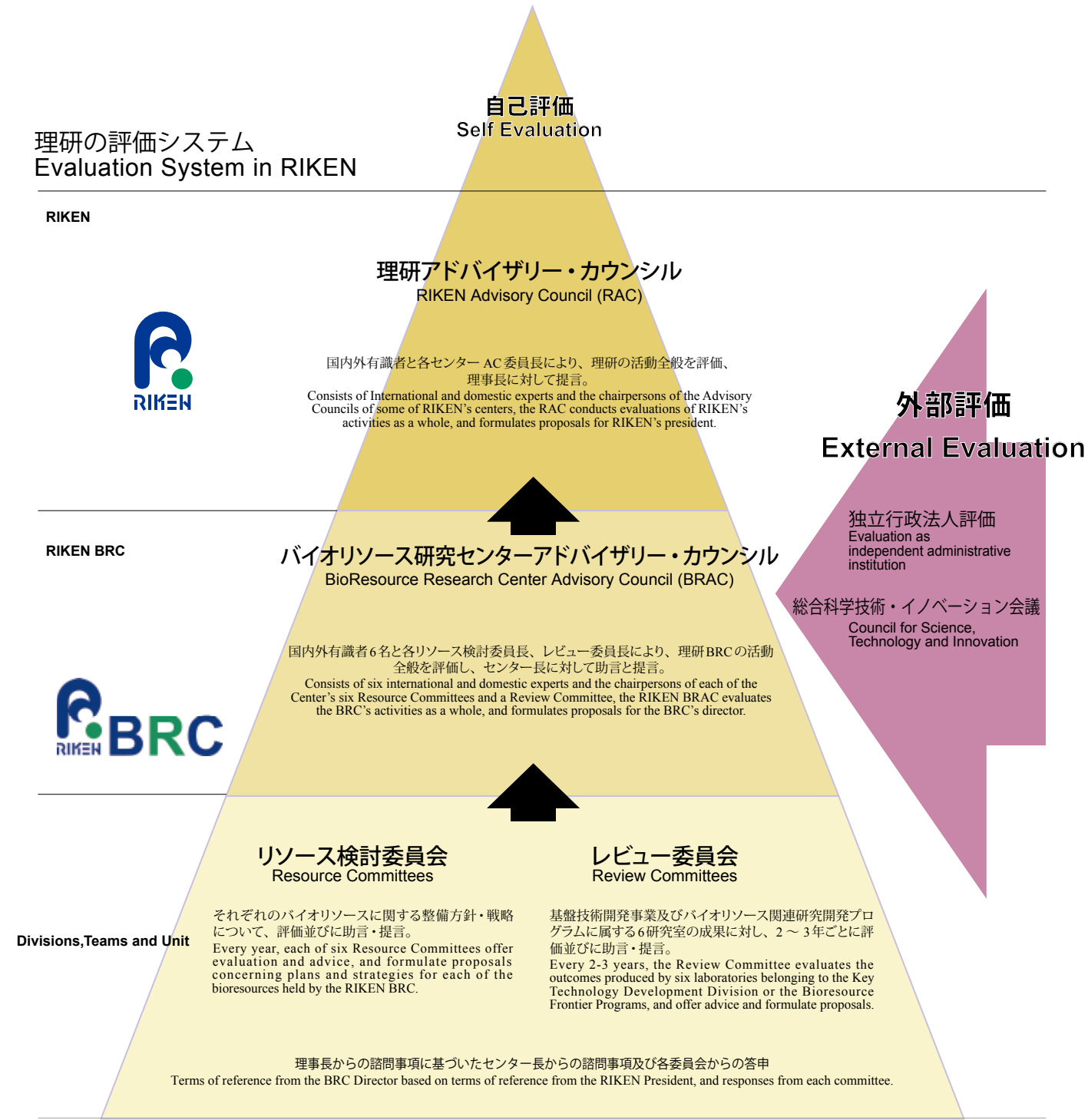
それぞれの委員会からの評価、助言は
<http://ja.brc.riken.jp/info/inform.shtml>

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>

第10回理研アドバイザリー・カウンスル
The 10th RIKEN Advisory Council Meeting

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>





理化学研究所 筑波事業所

〒305-0074 茨城県つくば市高野台3-1-1 TEL 029-836-9111 (代表)