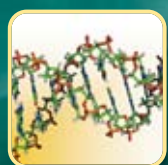


第4期 NBRP開始記念 ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) 公開成果報告会

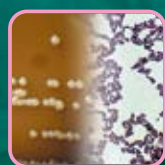
講演要旨集



遺伝子材料



原核生物 (大腸菌・枯草菌)



一般微生物



病原細菌



病原真核微生物



酵母



ヒト・動物細胞



研究用ヒト臍帯血細胞



藻類



ゾウリムシ



細胞性粘菌



シロイヌナズナ



アサガオ



広義キク属



トマト



スヤクサ・タイズ



オオムギ



コムギ



イネ



線虫



カイコ



ショウジョウバエ



カタユレイボヤ



メダカ



ゼブラフィッシュ



ネッタイツメガエル



ニワトリ・ウズラ



実験動物マウス



ラット



ニホンザル

平成29年12月20日(水)

東京コンファレンスセンター・品川 5F 大ホールB

ナショナルバイオリソースプロジェクト推進委員会



開催趣旨

「ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）」は、わが国が戦略的に整備することが重要なバイオリソースについて、体系的に収集、保存、提供等を行うための体制を整備することを目的に平成14年度にスタートしました。これまでの第1期（平成14-18年度）、第2期（平成19-23年度）と第3期（平成24-28年度）の過去15年間におよぶ活動により、動植物・微生物等のバイオリソースとそれらに関する情報提供の事業拠点が整備されてきました。さらにはNBRPの中の「ゲノム情報等整備プログラム」や「基盤技術整備プログラム」を通して、ゲノム解析等による付加価値向上やバイオリソース保存技術等の開発が実施され、世界的にも類を見ない多様かつ体系的なバイオリソース整備プロジェクトとして着実に成長してまいりました。これにより、研究基盤の重要な柱として国内外の生命科学の発展に大きく貢献しています。

本年度から、このプロジェクトは第4期NBRPとして新たなスタートを切ることになりました。これを受け、「NBRP第4期開始記念シンポジウム ―基礎研究から応用研究にわたる成果報告」というタイトルでシンポジウムを開催する運びとなりました。このシンポジウムでは、いくつかのバイオリソースについて、本事業の紹介、NBRPリソースを用いて顕著な成果を挙げられたユーザーの研究成果、NBRPに寄託いただいた貴重なバイオリソースの例、を紹介していただきます。

事業実施者においては気持ちを新たにプロジェクトに取り組んでまいりますので、このシンポジウムを通して、多くの方々にバイオリソースの重要性についてご理解を深めていただく契機になればと考えております。また、本プロジェクトをより良いものにしていくためにも、多くの皆様方から、NBRPに対する幅広い見地からのご意見・ご助言を賜われればと願っております。

NBRP 推進委員会主査、プログラムスーパーバイザー

小原雄治

プログラム

13:00 開 会

主催者挨拶 NBRP 推進委員会主査、プログラムスーパーバイザー 小原 雄治 (情報・システム研究機構)
来賓挨拶 文部科学省 (予定)

13:15 藻類 河地 正伸 (国立環境研究所生物・生態系環境研究センター)
NBRP バイオリソースユーザーの研究成果
宮城島進也 (国立遺伝学研究所細胞遺伝研究系)

13:50 トマト 江面 浩 (筑波大学つくば機能植物イノベーション研究センター)
NBRP バイオリソースユーザーの研究成果
水谷 正治 (神戸大学大学院農学研究科植物機能化学研究室)

14:25 ニワトリ 松田 洋一 (名古屋大学大学院生命農学研究科附属鳥類バイオサイエンス研究センター)
NBRP バイオリソースユーザーの研究成果
田村 宏治 (東北大学大学院生命科学研究科)

15:00 ~ 15:15 **休 憩**

15:15 実験動物マウス 吉木 淳 (理化学研究所バイオリソースセンター・実験動物開発室)
NBRP へ寄託いただいたバイオリソースの紹介
西道 隆臣 (理化学研究所脳科学総合研究センター)

15:55 病原真核微生物 矢口 貴志 (千葉大学真菌医学研究センター)

16:15 カイコ 伴野 豊 (九州大学大学院農学研究科附属遺伝子資源開発研究センター)

16:35 情報 川本 祥子 (国立遺伝学研究所生物遺伝資源センター)

16:55 閉 会 NBRP プログラムオフィサー 小幡 裕一 (理研 BRC)

講演目次

「多様な藻類リソースの特徴と整備状況」

河地 正伸 国立環境研究所生物・生態系環境研究センター・・・ 1

「細胞内共生に関する基礎研究と産業利用に向けた研究における微細藻類の利用」

宮城島進也 国立遺伝学研究所細胞遺伝研究系・・・ 2

「ナショナルバイオリソーストマトからインターナショナルバイオリソーストマトへ
～これまでの成果とこれからの整備戦略～」

江面 浩 筑波大学つくば機能植物イノベーション研究センター・・・ 3

「トマトにおける有毒ステロイドグリコアルカロイド生合成

および α -トマチン代謝に関わる酵素遺伝子の解明」

水谷 正治 神戸大学大学院農学研究科植物機能化学研究室・・・ 4

「ニワトリ・ウズラリソースの整備・高品質化と利用の拡大に向けて」

松田 洋一 名古屋大学大学院生命農学研究科附属鳥類バイオサイエンス研究センター・・・ 5

「ニワトリ脚羽系統と羽毛恐竜をつないだゲノム比較研究」

田村 宏治 東北大学大学院生命科学研究科・・・ 6

「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」

吉木 淳 理化学研究所バイオリソースセンター・実験動物開発室・・・ 7

「次世代型アルツハイマー病モデルの作製と応用」

西道 隆臣 理化学研究所脳科学総合研究センター・・・ 8

「病原真核微生物－実施報告」

矢口 貴志 千葉大学真菌医学研究センター・・・ 9

「NBRP カイコの成果概要 ―リソース起源情報のデータ化と利用―」

伴野 豊 九州大学大学院農学研究院附属遺伝子資源開発研究センター・・・ 10

「ナショナルバイオリソースプロジェクトにおけるリソース情報の全体像」

川本 祥子 国立遺伝学研究所生物遺伝資源センター・・・ 11



多様な藻類リソースの特徴と整備状況

国立環境研究所生物・生態系環境研究センター 河地 正伸

NBRP藻類の最大の特徴は、その進化系統的、生態的多様性等を背景に、様々な興味深い生物現象、特性をもつことと言えるかもしれない。中核機関の国立環境研究所では微細藻類、分担機関の神戸大学では海藻類を対象に、収集、保存、提供を行っている。北海道大学では重要リソースのバックアップの役割を担っている。多様な分類群からなる約5,000株のリソースの中には、モデル生物、ゲノム解析株、タイプ株、環境研究に重要なリソースなどが含まれている。最近では、藻類バイオマスやオイルの生産に、他の様々な有用成分に着目したバイオリファイナリーの研究材料としての利用も増えており、藻類リソースへの関心は高まっている。こうした中、NBRP藻類リソースの利用拡大に向けた新たな活動として、1) メールニュース配信、2) 初心者ユーザー向けトレーニングコース開催、3) 植え継ぎ手順等の技術動画や藻類・プロティストムービーのYouTube公開、4) ホームページの新デザインへの移行等を行ってきた。また従来からの付加情報整備、DNAバーコード情報、全ゲノムやオルガネラゲノム情報の整備、分布情報のGIBIF登録等も計画的に継続、拡大している。昨年度は過去最高の1,582株を分譲、掲載論文数は90報（平均IF値は3.72）に達した。こうした藻類リソースの特徴と整備状況について、そして課題となっている凍結保存困難株や輸送困難株への対処の取り組み、また最近のリソース活用事例等について紹介したい。

主要論文

- Yamagishi, T., Katsumata, M., Yamaguchi, H., Shimura, Y., Kawachi, M., Koshikawa, H., Kawachi, M. & Tatarazako, N. (2016). Rapid ecotoxicological bioassay using delayed fluorescence in the marine cyanobacterium *Cyanobium* sp.(NIES-981). *Ecotoxicology*, 25(10), 1751-1758.
- Kawachi M., Kataoka T., Sato M., Noel Kawachi M., Kuwata A., Demura M., Yamaguchi H. (2016) Application of cryopreservation to genetic analyses of a photosynthetic picoeukaryote community. *Gene*, 576 (2), 708-716
- Sun, L. W., Jiang, W. J., Sato, H., Kawachi, M., & Lu, X. W. (2016). Rapid Classification and Identification of *Microcystis aeruginosa* Strains Using MALDI-TOF MS and Polygenetic Analysis. *PloS one*, 11(5), e0156275.
- Yamaguchi, H., Suzuki, S., Sano, T., Tanabe, Y., Nakajima, N., & Kawachi, M. (2016). Draft genome sequence of *Microcystis aeruginosa* NIES-98, a non-microcystin-producing cyanobacterium from Lake Kasumigaura, Japan. *Genome announcements*, 4(6), e01187-16.
- Shimura Y., Hirose Y., Misawa N., Osana Y., Katoh H., Yamaguchi H., Kawachi M. (2015) Comparison of the terrestrial cyanobacterium *Leptolyngbya* sp. NIES-2104 and the freshwater *Leptolyngbya boryana* PCC 6306 genomes. *DNA Research*, 22 (6), 403-412



細胞内共生に関する基礎研究と産業利用に向けた研究における微細藻類の利用

国立遺伝学研究所細胞遺伝研究系 宮城島進也

藻類は光合成を行うことで地球上の水圏生態系を支えている。また、藻類はバクテリア及び様々な真核生物の系統を含む多様な生物群である。特に単細胞の微細藻類には比較的ゲノムサイズが小さく細胞構造も単純な種が多く存在する。さらに実験室において比較的均一な環境下で均一な細胞集団を得ることが可能である。従って、微細藻類は、生態学、進化学、細胞生物学、植物生理学などの多様な分野の研究対象として、また最近では分野横断型の基礎研究材料として広く利用されている。さらに現在、微細藻類は機能性食品、水産用飼料として産業利用されており、機能性飼料、代替燃料等としての利用を見据えた研究開発が世界的に進められている。本発表では、主に微細藻類群を用いて、現在我々の進めている（１）遺伝的改変技術の開発、それに基づいた、（２）細胞内共生による真核生物の葉緑体獲得に関する基礎研究、（３）微細藻類研究の社会実装を目指した研究開発について、（４）さらにこれらの研究とそれを支えているNBRPバイオリソースの関連について紹介する。

主要論文

- Hirooka, S., Hirose, Y., Kanesaki, Y., Higuchi, S., Fujiwara, T., Onuma, R., Era, A., Ohbayashi, R., Uzuka, A., Nozaki, H., Yoshikawa, H., and Miyagishima, S. (2017). Acidophilic green algal genome provides insights into adaptation to an acidic environment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 114, E8304-E8313.
- Sumiya, N., Fujiwara, T., Era, A. and Miyagishima, S. (2016). Chloroplast division checkpoint in the algal cell cycle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 113, E7629-E7638.
- Miyagishima, S., Fujiwara, T., Sumiya, N., Hirooka, S., Nakano, A., Kabeya, Y., and Nakamura, M (2014) Translation-independent circadian control of the cell cycle in a unicellular photosynthetic eukaryote. *Nat. Commun.* 5, 3807.
- Miyagishima, S., Suzuki, K., Okazaki, K., and Kabeya, Y. (2012) Expression of the nucleus-encoded chloroplast division genes and proteins regulated by the algal cell cycle. *Mol. Biol. Evol.*, 29, 2957-2970.
- Miyagishima, S. and Kabeya, Y. (2010) Chloroplast division: squeezing the photosynthetic captive. *Curr. Opin. Microbiol.* 13, 738-746.



ナショナルバイオリソース - トマトから国際バイオリソース - トマトへ ~これまでの成果とこれからの整備戦略~

筑波大学つくば機能植物イノベーション研究センター 江面 浩

ナス科植物は、高等植物の多様性・適応性進化研究における重要な研究材料である。ナス科植物の一つであるトマトは、世界で最も生産されている果菜類であり、その果実には多くの機能性成分を含み、基礎研究から応用・開発研究の重要性が高まっている。一方で、我が国は2017年8月から名古屋議定書の締約国となり、今後のライフサイエンス研究の発展には、バイオリソース整備事業が不可欠であり、今後、その重要性はさらに増していくと考えられる。NBRPトマトでは、トマト研究のモデル系統である矮性トマト品種Micro-Tom Japan (NBRPトマト標準系統)を基盤として個体およびDNAリソース整備を行っている。中核機関である筑波大学が突然変異体などの個体リソースの整備・提供を担当しており、分担機関である大阪府立大学及び明治大学ではDNAリソース整備及び情報整備を担当している。また、それぞれのバックアップを岡山大学及び東北大学と共に行っている。

NBRPトマトの個体・DNAレベルリソースの収集数・保存数は世界最大規模であり(個体:16,787系統、DNA:627,312クローン)、国内外の研究者へリソースの提供を行っている。特に個体レベルリソースの提供数は年々増加しており、近年国外研究者から多くの分譲依頼を受託しており、昨年度は世界8ヶ国の研究者に分譲し、全体の約40%が国外への種子分譲であった。また、NBRPトマトのリソースを利用した論文数も年々増加しており、平成28,29年度に発表された論文は、様々な研究分野及び*Cell* (2017), *Nature Biotechnology* (2017), *Nature Protocols* (2016), *Plant Physiology* (2017) などハイインパクトジャーナルに掲載された。本報告では、本リソースの利用成果、今後の整備戦略について発表する。

主要論文

- Garcia V, Bres C, Just D, Fernandez L, Tai FWJ, Mauxion JP, Le Paslier MC, Berard A, Brunel D, Aoki K, Alseekh S, Fernie AR, Fraser PD, Rothan C (2016) Rapid identification of causal mutations in tomato EMS populations via mapping-by-sequencing. *Nature Protocols*. 11(12): 2401-2418.
- Shimatani Z, Kashojiya S, Takayama M, Terada R, Arazoe T, Ishii H, Teramura H, Yamamoto T, Komatsu H, Miura K, Ezura H, Nishida K, Ariizumi T, Kondo A. (2017) Targeted base editing in rice and tomato using a CRISPR-Cas9 cytidine deaminase fusion. *Nature Biotechnology*. 35(5):441-443.
- Nakayasu M, Umemoto N, Ohya K, Fujimoto Y, Lee HJ, Watanabe B, Muranaka T, Saito K, Sugimoto Y, Mizutani M. (2017) A Dioxygenase Catalyzes Steroid 16 α -Hydroxylation in Steroidal Glycoalkaloid Biosynthesis. *Plant Physiology*. 175(1):120-133.
- Soyk S, Lemmon ZH, Oved M, Fisher J, Liberatore KL, Park SJ, Goren A, Jiang K, Ramos A, van der Knaap E, Van Eck J, Zamir D, Eshed Y, Lippman ZB (2017) Bypassing Negative Epistasis on Yield in Tomato Imposed by a Domestication Gene. *Cell*. 169(6):1142-1155.



トマトにおける有毒ステロイドグリコアルカロイド生合成 および α -トマチン代謝に関わる酵素遺伝子の解明

神戸大学大学院農学研究科植物機能化学研究室 水谷 正治

ナス科植物であるジャガイモやトマトには有毒なステロイドグリコアルカロイド (SGA) が蓄積しており、SGAは動物や昆虫、微生物に対して毒性を示すことから生体防御物質であると考えられている。 α -トマチンはトマトの未熟果実や葉、花に多く蓄積しているSGAであり苦みを呈するが、果実中の α -トマチンは果実登熟過程で無味無毒なエスクレオシドAへと代謝される。SGAはコレステロールを前駆物質として16,22,26位水酸化、26位アミノ化、E, F環形成、3位配糖化を経て生合成される。一方、 α -トマチンはトマチンの23位水酸化とアセチル化、27位水酸化および配糖化を経て代謝される。これら生合成および代謝反応を触媒する酵素遺伝子については不明であった。我々はトマトおよびジャガイモのオミックスデータを利用して候補遺伝子を選抜し、SGA生合成および α -トマチン代謝に関わる遺伝子を多数同定したので、それらの結果の概略について発表する。

NBRPトマトから、矮性トマト標準品種 *Solanum lycopersicum* L. Micro-Tom と、野生種トマトの *S. pennellii*, *S. lycopersicum* var. *Cerasiforme*, *S. pimpinellifolium* の種子を分譲いただき、植物材料として使用した。

主要論文

- 1 Nakayasu, M., Umemoto, N., Ohyama, K., Fujimoto, Y., Lee, H. J., Watanabe, B., Muranaka, T., Saito, K., Sugimoto, Y., Mizutani, M. A Dioxygenase Catalyzes Steroid 16 α -Hydroxylation in Steroidal Glycoalkaloid Biosynthesis. *Plant Physiology*, 175: 120-133. (2017)
- 2 Abdelkareem, A., Thagun, C., Nakayasu, M., Mizutani, M., Hashimoto, T., & Shoji, T. Jasmonate-induced biosynthesis of steroidal glycoalkaloids depends on CO11 proteins in tomato. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 489: 206-210. (2017).
- 3 Umemoto, N., Nakayasu, M., Ohyama, K., Yotsu-Yamashita, M., Mizutani, M., Seki, H., Saito, K., Muranaka, T. Two Cytochrome P450 Monooxygenases Catalyze Early Hydroxylation Steps in the Potato Steroid Glycoalkaloid Biosynthetic Pathway. *Plant Physiol.* 171: 2458-67. (2016).



ニワトリ・ウズラリソースの整備・高品質化と利用の拡大に向けて

名古屋大学大学院生命農学研究科附属鳥類バイオサイエンス研究センター 松田 洋一

ニワトリ・ウズラは、現存する約9,600種の鳥類を代表するモデル動物として、ライフサイエンス研究に不可欠な生物資源であり、これまでに腫瘍学、ウイルス学、発生学、脳科学、免疫学、生理学、遺伝学など幅広い研究分野で利用され、多くの優れた研究成果が生み出されてきた。しかし、最近20年間でニワトリ・ウズラ資源が世界規模で減少し、さらに少数の商業用品種による画一化が進んだことによって、鳥類遺伝資源の多様性が次第に失われつつある。また、現在、研究で広く用いられているニワトリ・ウズラのほとんどは、ヘテロ性の高い産業用品種からの転用であり、遺伝的な保証はない。そのため、多様な遺伝的特性を持ち、かつ遺伝的に統御されたリソースの整備は喫緊の課題といえる。

NBRPニワトリ・ウズラは、第3期（平成24～28年度）より、名古屋大学鳥類バイオサイエンス研究センターが中核的拠点となり事業を開始した。これまでに、世界的にも類を見ない赤色野鶏（ニワトリの野生原種）や近交系、さらに長期間閉鎖系、突然変異体などを含むニワトリ33系統、ウズラでは標準系統、大型の肉用系ウズラ、多様な羽装の突然変異体などを含む22系統を整備し、研究者コミュニティに提供している。保有する突然変異形質は、ニワトリ26形質、ウズラ17形質に上り、それらの多くはまだ原因遺伝子が同定されていない。また、全身で蛍光タンパク質を発現するTGニワトリ・ウズラの提供も開始しており、その需要が次第に拡大している。第3期5年間における提供数は、ニワトリ398件、提供数31,674（26系統、個体・種卵29,769、臓器・血液・ゲノムDNA等1,905）、ウズラ300件、提供数41,263（20系統、個体・種卵40,548、臓器・血液・ゲノムDNA等715）であった（内部利用を除く）。さらに、我が国のウズラゲノムコンソーシアムの協力を得てニホンウズラのゲノムアセンブリを構築し、その情報をNBRPホームページから公開することによって、ウズラの需要の拡大を図っている（<http://viewer.shigen.info/uzura/index.php>）。

第4期では、1）リソースの収集・保存・提供と新たな系統の育成、2）リソースの遺伝モニタリングと高品質化、3）リソースの微生物モニタリングと感染防御体制の強化、4）リソース情報のデータベースの高度化と公開を継続しさらに発展させるとともに、5）精子と始原生殖細胞（PGC）の凍結保存、6）国内に散在するニワトリ・ウズラリソースの遺伝学的調査と新たなリソースの発掘、7）ニホンウズラのゲノム情報の高度化に取り組んでいる。ここでは、これまでの事業成果とNBRPリソースを用いて得られた研究成果の一部を紹介するとともに、現在の取り組みについて紹介したい。

主要論文

1. Shimmura T, Ohashi S, and Yoshimura T. The highest-ranking rooster has priority to announce the break of dawn. *Scientific Reports* 5: 11683, 2015.
2. Matsubara Y, Nakano M, Kawamura K, Tsudzuki M, Funahashi J, Agata K, Matsuda Y, Kuroiwa A, and Suzuki T. Inactivation of sonic hedgehog signaling and polydactyly in limbs of Hereditary Multiple Malformation, a novel type of Talpid mutant. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 4: 149, 2016.
3. Uchida Y, Kanehira K, Takemae N, Hikono H, and Saito T. Susceptibility of chickens, quail, and pigeons to an H7N9 human influenza virus and subsequent egg-passaged strains. *Archives of Virology* 162: 103-116, 2017.



ニワトリ脚羽系統と羽毛恐竜をつないだゲノム比較研究

東北大学大学院生命科学研究科 田村 宏治

48種の鳥類全ゲノム配列と7種の非鳥類脊椎動物のそれを比較することで、鳥類特異的なゲノム配列を探索し、いくつかが鳥類特異的な遺伝子発現をもたらす「鳥エンハンサー」である可能性を見出しました。そのうちのひとつは *Sim1* 遺伝子のイントロン部分に位置し、鳥類においてのみこの遺伝子を「風切羽形成領域」に特異的に発現させるためのエンハンサーとして働いています。この *Sim1* 鳥エンハンサーは10000種以上いる現存鳥すべてが有していると推定され、また鳥類の祖先である恐竜においても、共有派生形質である風切羽を持っている恐竜群であればおそらく *Sim1* 鳥エンハンサーを持っていたであろうと推定されます。この *Sim1* 遺伝子が風切羽の形成に実際に機能を持ち得るかを調べるにあたって、NBRPニワトリ・ウズラが維持している「脚羽系統」が非常に有効でした。脚羽系統は風切羽様の羽毛を前肢（翼）だけでなく後肢にも有している突然変異体ですが、この系統では *Sim1* 遺伝子が翼だけでなく後肢（本来はウロコが形成される部位）にも発現していることがわかりました。自然界の鳥類の中には猛禽類の一部のように足に羽毛をもつ種や、羽毛恐竜の中にはマイクロプトルのように脚羽をもつ種があります。これらの動物も、ニワトリ脚羽系統と同様に *Sim1* 遺伝子を後肢に異所的に機能させていることが予想されます。NBRPが無ければこの研究は結実しなかったかもしれないほど、興味深くかつ重要なデータをもたらしてくれました。突然のサンプル提供依頼をご快諾くださり、貴重な種卵サンプルをご提供いただいたNBRPニワトリ・ウズラプロジェクトのみなさまに、心から感謝しております。

主要論文

1. Seki, R., Li, C., Fang, Q., Hayashi, S., Egawa, S., Hu, J., Xu, L., Pan, H., Kondo, M., Sato, T., Matsubara, H., Kamiyama, N., Kitajima, K., Saito, D., Liu, Y., Gilbert, M.T.P., Zhou, Q., Xu, X., Shiroishi, T., Irie, N.#, Tamura, K.#, and Zhang, G#. Functional roles of Aves class specific cis-regulatory elements on macroevolution of bird-specific features. *Nature Communications*, 8, 14229. 2017. #Corresponding authors
2. Matsubara, Y., Hirasawa, T., Egawa, S., Hattori, A., Sukanuma, T., Kohara, Y., Nagai, T., Tamara, K., Kuratani, S., Kuroiwa, A., and Suzuki T. Anatomical integration of the sacral-hindlimb unit coordinated by GDF11 underlies variation in hindlimb positioning in tetrapods. *Nature Ecology & Evolution*, 1, 1392-1399. 2017.
3. Matsubara, H., Saito, D., Abe, G., Yokoyama, H., Suzuki, T., and Tamura, K. Upstream regulation for initiation of restricted *Shh* expression in the chick limb bud. *Developmental Dynamics*, 246, 417-430. 2017.



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

理化学研究所バイオリソースセンター・実験動物開発室 吉木 淳

マウスは近交系、ゲノム情報、ゲノム改変技術の開発・整備ならびに疾患研究の膨大な知見の蓄積等、科学的な利点に加え、時間・コストの面でも優れた哺乳類モデル生物である。特に、個体レベルの研究が必要である脳機能や運動機能、免疫系といった高次生命機能の研究や癌・認知症・生活習慣病等の疾患表現型の解析・評価には、最適である。理化学研究所バイオリソースセンター・実験動物開発室は、次世代型アルツハイマー病モデル [1]、オートファジー可視化マウス [2]、iPS細胞の樹立系統 [3] 等、世界トップレベルの研究によって開発された我が国独自の系統の収集、実験研究の再現性の確保のため厳格な品質管理、保存、提供を実施し、マウスリソースの国際ハブ機関として認知されている。NBRP第3期までに、国内外累計1,200機関に提供し、700編超の利用者によるハイ・インパクトな研究論文に貢献している [4, 5]。

第4期NBRPでは、超高齢社会や個別化医療に向けた社会ニーズ・研究ニーズに応じて、高次生命機能の解明ならびに疾患克服の研究・開発に必要な系統の拡充を目指し、最先端ゲノム編集、遺伝子発現制御技術により開発された系統を収集する。厳格な品質管理に加えて、論文情報、表現型、ゲノムおよび遺伝子発現情報を充実させて付加価値を向上する。収集と提供にあたっては、寄託者を保護し、利用者の責務を明記したMTAの使用を継続する。CRISPR/Cas 9等、企業がライセンスを有するリサーチツールを用いて作製された系統については、学術目的に提供可能な許諾を得て事業を進める。海外のマウス機関と連携して、我が国の系統を世界に発信すると共に、海外リソースの国内研究者による利用を技術面で支援する。さらに、International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) に参画し、全蛋白コード遺伝子のノックアウト (KO) マウス系統の作製・保存・表現型解析・提供の計画を分担し、研究者にKOマウスと世界標準の疾患表現型データを利用可能とすることで、遺伝子機能の総合的な理解に基づく疾患研究の基盤構築 [6, 7] と医療のイノベーションに貢献する。

主要論文 (1 - 3: 寄託者の成果、4, 5: 利用者の成果、6, 7: IMPC の成果)

1. Saito T *et al.* Nature Neurosci 17, 661-663 (2014)
2. Mizushima N *et al.* Mol Biol Cell 15, 1101-1111 (2004)
3. Okita K *et al.* Nature 448, 313-317 (2007)
4. Yagi M *et al.* Nature 548, 224-227 (2017)
5. Takata K *et al.* Immunity 47, 183-198 (2017)
6. Dickinson ME *et al.* Nature 537, 508-514 (2016)
7. Meehan TF *et al.* Nat Genet 49, 1231-1238 (2017)



次世代型アルツハイマー病モデルの作製と応用

理化学研究所脳科学総合研究センター 西道 隆臣

少子高齢化が進む中、認知症患者数が増加している。加齢が最大の危険因子だからである。日本国内だけでも、認知症患者は約500万人に達し、その約7割はアルツハイマー病が原因である。また、アルツハイマー病の根本的原因物質アミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積は発症の20年以上前から始まっており、軽度認知障害と前臨床性アルツハイマー病という「予備軍」は約3,000万人に及ぶと推測される。

いいかえれば、アルツハイマー病は超慢性疾患であり、前臨床性アルツハイマー病の段階において、先制医療(予防的治療)で対応する必要がある。これまでのアルツハイマー病モデルは、アミロイド前駆体タンパク質(APP)やAPPとプレセニリンを過剰発現するマウスであったが、過剰発現系は内在性遺伝子を破壊するなど多数の問題点があり、必ずしも本来の病態を再現するものではなかった。

そこで、我々は、マウスApp遺伝子のAβ配列をヒト化し、スウェーデン変異とバイロイター/イベリアン変異をノックインし(第二世代)、さらに、北極変異を導入した(第三世代)。その結果、第二世代モデルは約6ヶ月齢から、第三世代モデルは約2ヶ月例からAβ病理が再現され、続いて神経炎症が観測された。

また、マウスTau遺伝子のヒト化にも成功した。これらのモデルマウスは、全世界において約300の研究室で利用されており、世界標準として確立されつつある。

主要論文

1. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, Iwata N, **Saido TC**. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* (2014) 17: 661-663.
2. Hama H, Hioki H, Namiki K, Hoshida T, Kurokawa H, Ishidate F, Kaneko T, Akagi T, Saito T, **Saido T**, Miyawaki A. ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging. *Nat Neurosci.* (2015) 18: 1518-1529.
3. Saito T, Matsuba Y, Yamazaki N, Hashimoto S, **Saido TC**. Calpain Activation in Alzheimer's Model Mice Is an Artifact of APP and Presenilin Overexpression. *J Neurosci.* (2016) 36: 9933-9936.
4. Fazzari P, Horre K, Arranz AM, Frigerio CS, Saito T, **Saido TC**, De Strooper B. PLD3 gene and processing of APP. *Nature.* (2017) 541(7638): E1-E2.
5. Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, Nagata K, Saito T, De Strooper B, Hardy J, Vassar R, Winblad B, **Saido TC**. (2017) APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.*, 36, 2473-2487.



病原真核微生物－実施報告

千葉大学真菌医学研究センター 矢口 貴志

医療の進歩に伴い免疫不全患者における日和見感染症は増加し、また新興および再興感染症が散見されるなど、感染症の重要性は益々高まっている。感染症教育や基礎研究の他、新しい診断薬や薬剤の開発研究にも、質の高い病原微生物株が必須である。NBRP第一期から第三期では「病原微生物」として、真菌、原虫、細菌がまとまって活動していた。しかし、第四期からリソース対象を病原真核微生物である真菌・原虫に絞り込むことで、研究コミュニティへのより緊密な関わりと運営委員会のより機能的な体制づくりを目指し、代表機関として千葉大学真菌医学研究センター（真菌・放線菌）が、分担機関として長崎大学熱帯医学研究所（原虫）が病原菌株の収集、保存、提供を行うこととした。

本事業では、今後起こりうるいかなる感染症にも対応可能なレファレンスとしての病原真核微生物株のコレクションを目指し、以下の項目を実施する。真菌（含む放線菌）・原虫のいずれにおいても、（1）基準株（あるいは標準株）、（2）クラス2、3の高度病原菌、（3）これまで感染例の報告のある全ての真菌・原虫種、さらには、（4）感染症の動向調査や薬剤開発のために必要となる新鮮な臨床分離株等を収集・保存・提供することを主たる目的としている。また、個々の株において、質的向上を図るために、（5）重要な株の遺伝子配列（真菌ではITS、D1/D2の塩基配列、原虫では必須遺伝子等）を決定し、さらに、（6）最新の菌学的性状、臨床情報等をデータベースとして整備し、研究等に使用する菌株の選択に役立つ情報として公開する。

本講演では、各機関が保存している病原真菌、原虫の特徴を述べるとともに、それぞれの病原微生物がリソースとして有効活用されている例を紹介する。

主要論文

1. Hagiwara D, Miura D, Shimizu K, Paul S, Ohba A, Gono T, Watanabe A, Kamei K, Shintani T, Moye-Rowley WS, Kawamoto S, Gomi K. A novel Zn²-Cys⁶ transcription factor AtrR plays a key role in an azole resistance mechanism of *Aspergillus fumigatus* by co-regulating cyp51A and cdr1B expressions. *PLoS Pathogens*, 13: e1006096, 2017.
2. Tabata Y, Takei-Masuda N, Kubota N, Takahata S, Ohyama M, Kaneda K, Iida M, Maebashi K. Characterization of antifungal activity and nail penetration of ME1111, a new antifungal agent for topical treatment of onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 60(2): 1035-9, 2016.
3. Suzuki R, Yikelamu A, Tanaka R, Igawa K, Yokozeki H, Yaguchi T. Studies in phylogeny, development of rapid identification, antifungal susceptibility and growth rates on clinical strains of *Sporothrix schenckii* complex in Japan. *Med Mycol J.* 57 (3): E47-E57, 2016.
4. Hagiwara D, Watanabe A, Kamei K. Sensitisation of an azole-resistant *Aspergillus fumigatus* strain containing the cyp51A-related mutation by deleting the srbA gene. *Scientific Reports*, 6:38833, 2016.
5. Inoue M, Okamoto K, Uemura H, Yasuda K, Motohara Y, Morita K, Hiromura M, Reddy EP, Fukuma T, Horikoshi N. *J Biochem.* Identification and characterization of a cell division-regulating kinase AKB1 (associated kinase of *Trypanosoma brucei* 14-3-3) through proteomics study of the Tb14-3-3 binding proteins. 158(1): 49-60, 2015.



NBRP カイコの成果概要 —リソース起源情報のデータ化と利用—

九州大学大学院農学研究院附属遺伝子資源開発研究センター 伴野 豊

カイコリソースは日本が世界をリードするリソースの1つであるが、養蚕目的での利用が減少する中、その維持に支障を来すようになっていた。そのような中、2002年に始まったNBRP事業は我国のリソースの逸失を防ぐばかりか、安定した保存体制（凍結保存の実用）と提供体制の構築に大きな役割を果たす成果を得ている。具体的にはコアリソースとなるカイコのミュータント系統は九州大学で、ゲノムDNAライブラリー（Fosmid、BAC）およびcDNAライブラリーの整備と保存は東京大学で、カイコに近縁な野蚕は信州大学で安定に保存される体制が進み、それと同時に外部利用は発足当初から比べると5倍近くへ増加している。創薬の1次スクリーニング、ヒトの病態モデルとしての利用、有用タンパク質をカイコ体内で増やすツールとしての利用等の新規ユーザーも着実に増えている。研究成果としては、カイコリソースの中には、古いものでは100年以上も前から発見されていた外見形質を中心としたミュータント（例：幼虫体色、斑紋色、繭色の多様性、致死性等）が多数存在するが、その原因について解明が進んだことが特記される。つまり、表現型として興味あるミュータントが多数維持されていたものの、解析技術がないまま、長年その原因遺伝子や詳細は不明のままであったのである。しかし、2000年以降に急激に進展しているゲノム解析をはじめとする種々の解析技術が、長年維持されて来たリソースの謎解きに活用され、研究が進展しているのである。

長期に亘って維持されて来たリソースはその遺伝的背景を明らかにしておくことが研究上重要となる。コアリソース（約500系統）についてその起源、系譜を調査し、NBRP情報センターである国立遺伝研と共同で公表する作業を進めており、一部は公表を開始している。100世代近く近交系で維持されている系統、過去に特定の系統と掛け合わせ（交配）があった系統の選抜等がデータベース上で可能となり、研究材料の選定に便利となっている。

主要論文

Banno Y et al., Development of a method for long-term preservation of *Bombyx mori* silkworm strains using frozen ovaries. *Cryobiology* 66(3) 283-7 (2013)

Banno Y et al., The silkworm-an attractive BioResource supplied by Japan. *Exp Anim.* 59(2) 139-46 (2010)



ナショナルバイオリソースプロジェクトにおけるリソース情報の全体像

国立遺伝学研究所生物遺伝資源センター 川本 祥子

ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）情報センターは、2002年のプロジェクト発足から、全国のリソース機関、理研バイオリソースセンター（BRC）との連携のもと、各リソースのウェブサイト構築を支援するとともに、情報の集約を担当してきた。NBRP全てのリソースへの入り口である情報公開サイトからは、653万件（2017年10月までの累積）のリソース情報が検索可能である。データの内訳をリソース別にみると、動物リソースに属するデータ数が最も多く367万件、ついで植物リソースが252万、微生物リソースが38万で、全体の9割がcDNA等のDNAリソース、1割が変異体や野生種などの生物種となる。全体の種数は約8,500種、微生物（藻類、病原、一般）に種類が多い。それらのうちゲノムが解読されたものは2,000種、計画中のものも1,000種あり（GOLD参照）今後も増加するであろう。情報センターではマウス、ラット、ショウジョウバエ、メダカ、ニホンザル、ウズラ、イネ、酵母、大腸菌、枯草菌、アサガオ、チンパンジーのゲノム情報をそれぞれのゲノムブラウザから提供しているが、プロジェクト第4期では、ゲノム情報のより効果的な利用についても各リソースと協力の上進めていきたい。情報センターでは成果論文データベース（RRC）の構築にも力を入れてきた。リソースの提供を受けて発表された論文はプロジェクトの貢献度を表す重要な指標の1つである。RRCの登録論文（リソース自身へのリファレンスも含む）数は2017年10月時点で28,960報、リソース別には、理研BRCから提供されている細胞、微生物、遺伝子材料の利用論文が約半数を占める。成果論文かどうかを自動的に判断することは難しく、研究者からの登録の協力が欠かせない。現在、より利用しやすいサービスを目指して改良中である。最後に、本発表は昨年度まで情報センターの代表を務められた山崎由紀子先生によるものであり謝辞を述べたい。

主要公開サービス

NBRP情報公開サイト：<http://www.nbrp.jp>

リソース総合検索（BRW）：<http://resourcedb.nbrp.jp>

成果論文データベース（RRC）：<https://rrc.nbrp.jp>

主 催 ナショナルバイオリソースプロジェクト推進委員会

共 催 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
基盤研究事業部 バイオバンク課

発 行 国立遺伝学研究所NBRP広報室
〒411-8540 静岡県三島市谷田1111
TEL : 055 - 981 - 6876
E-mail : nbrp-pr@nig.ac.jp
<http://www.nbrp.jp/koho/index.html>

