

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) ナショナルバイオリソースプロジェクト
(英語) National Bioresource Project

補助事業課題名： (日本語) ラットリソースの収集・保存・提供
(英語) Collection, preservation and supply of rat resources

補助事業担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 准教授 庫本 高志
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Kuramoto

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 「ラットリソースの収集・保存・提供」
(ラット凍結胚および精子のバックアップ保存)

分担課題名： (英語) Collection, preservation and supply of rat resources
(Backup storage of rat frozen embryos and sperm)

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 室長 吉木 淳
所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Yoshiki, Division Head, RIKEN BioResource Center

II. 成果の概要 (総括成果報告)

①ラットリソースの「収集・保存・提供」

本年度の収集数は、32 系統 (国内 32 系統、海外 0 系統) であった。内訳は、トランスジェニック 10 系統、ノックアウト 8 系統、ノックイン 3 系統、コンジェニック 7 系統、インブレッド 1 系統、ミュータント 3 系統であった。これまでに収集したリソースは、累計 836 系統となった。

保存は、32 系統 (胚 9 系統、精子 23 系統) を行い、累計 13,405 系統となった。そのうち 37 系統 (胚 7 系統、精子 42 系統、胚と精子の重複 2 系統を除く) について、凍結保存胚および精子を不測の事態に備え、分担機関の独立行政法人理化学研究所バイオリソースセンターに送付した。

提供は、70 件 (MTA) (国内 62 件、海外 8 件) を行った。提供は、原則として生体により行った。凍結胚・精子で保存している系統は、個体復元した後、生体を提供した。

②系統情報の付加、収集、発信

保存リソースに係わる新たに発表された文献情報や研究内容をデータベースに追加し、ホームページを通して公開した。また、リソースを用いた効果的な研究を研究コミュニティに対し提案した。さらに、NBRP-Rat 事業を以下の学会・論文等で紹介した。これらの効果により、新規に海外 3 機関、国内 14 機関からラット系統の提供についての問合せがあった。

<初年度から最終年度までの成果の概要>

ラットリソースの収集・保存・提供については、全ての年度で目標を達成した。ラットの系統情報は、随時更新しホームページにて公開し、NBRP 情報センター、Rat Genome Database (RGD)と連携し公開した。リソースの遺伝的・微生物学的な品質管理を、遺伝モニタリング、微生物モニタリングによって行った。運営委員会を設置し、事業推進に関する事項を審議した。ラットコミュニティにおける情報交換を目的として、ラットリソースリサーチ研究会を毎年開催した。バックアップ保存を目的として、分担機関である理研 BRC に凍結胚・精子を送付した。

以上の事業により、NBRP-Rat は、世界最高水準のラットリソースセンターとしての地位を確立した。

Summary

1. Collection, preservation and supply of rat resources

The NBRP-Rat collected 32 rat strains from domestic research institutes in this year. These included 10 transgenic strains, 8 knock-out strains, 3 knock-in strains, 7 congenic strains, an inbred strain, and 3 mutant strains. The cumulative number of the collected strains was 836.

The NBRP-Rat preserved 36 rat strains, of which 5 and 31 strains were preserved in embryos and sperm, respectively. We shipped frozen embryos and sperms from 37 strains were shipped to RIKEN Bioresource Center to store them for backup.

The NBRP-Rat made 70 MTA contracts for distributions, of which 62 MTAs were contracted with domestic research institutes and 8 were with oversea institutes. We supplied live rats after re-derivation if they were stocked in frozen embryos or sperms. The cumulative number of the MTA for distribution reached to 1,175.

2. Strain information

We updated routinely strain information pages on the NBRP-Rat website. We revised rat strain names following the international nomenclature of rat strains and registered them to the Rat Genome Database. We introduced the activities of the NBRP-Rat in the scientific meetings and journals below presented.

The NBRP-Rat achieved numerical targets of collection, preservation and distribution of rat resources. Strain information in the NBRP-Rat web site have been updated appropriately and also been in publicity through the NBRP information center and the Rat Genome Database. The project steering committee discussed about the promotion of the Project. The NBRP-Rat routinely performed genetic and microbiological monitoring for the quality control of rat strains. The NBRP-Rat held the Rat Resource Research meeting every year to exchange information among the rat community. The

NBRP-Rat shipped frozen embryos and sperms to RIKEN BRC for the backup. Together, the NBRP-Rat has achieved a leading position through the rat community.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 26 件)

1. Yoshihara M, Sato T, Saito D, Ohara O, Kuramoto T, Suyama M. A deletion in the intergenic region upstream of Ednrb causes head spot in the rat strain KFRS4/Kyo. *BMC Genet.* 2017 Mar 29;18(1):29.
2. Yoshihara M, Sato T, Saito D, Ohara O, Kuramoto T, Suyama M. Application of target capture sequencing of exons and conserved non-coding sequences to 20 inbred rat strains. *Genomics Data.* 2016 Dec; 10: 155-157.
3. Tokudome K, Okumura T, Shimizu S, Mashimo T, Takizawa A, Serikawa T, Terada R, Ishihara S, Kunisawa N, Sasa M, Ohno Y. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission. *Sci Rep.* 2016 Jun 6;6:27420.
4. Katsukawa M, Nakajima Y, Fukumoto A, Doi D, Takahashi J. Fail-safe therapy by gamma-ray irradiation against tumor formation by human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Stem Cells Dev.* 2016 Jun 1;25(11):815-825.
5. Nishimura K, Doi D, Samata B, Murayama S, Tahara T, Onoe H, Takahashi J. Estradiol Facilitates Functional Integration of iPSC-Derived Dopaminergic Neurons into Striatal Neuronal Circuits via Activation of Integrin $\alpha 5 \beta 1$. *Stem Cell Reports.* 2016 Apr 12;6(4):511-524.
6. Yoshimi K, Kunihiro Y, Kaneko T, Nagahora H, Voigt B, Mashimo T. ssODN-mediated knock-in with CRISPR-Cas for large genomic regions in zygotes. *Nat Commun.* 2016 Jan 20;7:10431.
7. Kuramoto T, Yokoe M, Tanaka D, Yuri A, Nishitani A, Higuchi Y, Yoshimi K, Tanaka M, Kuwamura M, Hiai H, Kabashima K, Serikawa T. Atopic dermatitis-like skin lesions with IgE hyperproduction and pruritus in KFRS4/Kyo rats. *J Dermatol Sci.* 2015 Nov;80(2):116-123.
8. Leow SN, Luu CD, Hairul Nizam MH, Mok PL, Ruhaslizan R, Wong HS, Wan Abdul Halim WH, Ng MH, Ruszymah BH, Chowdhury SR, Bastion ML, Then KY. Safety and Efficacy of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy for Retinal Degeneration. *PLoS One.* 2015 Jun 24;10(6):e0128973.
9. Yamashita A, Morioka M, Yahara Y, Okada M, Kobayashi T, Kuriyama S, Matsuda S, Tsumaki N. Generation of Scaffoldless Hyaline Cartilaginous Tissue from Human iPSCs. *Stem Cell Reports.* 2015 Mar 10;4(3):404-418.
10. Ohno Y, Shimizu S, Tatara A, Imaoku T, Ishii T, Sasa M, Serikawa, Kuramoto T. Hcn1 is a tremorgenic genetic component in a rat model of essential tremor. *PLoS One.* 2015 May 13;10(5):e0123529.
11. Samata B, Kikuchi T, Miyawaki Y, Morizane A, Mashimo T, Nakagawa M, Okita K, Takahashi J. X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) rats for xeno-transplantation and behavioral evaluation. *J Neurosci Methods.* 2015 Mar 30;243:68-77.
12. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, Joles JA3, Kersten S, Chugh SS. Circulating Angiotensin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med.* 2014 Jan;20(1):37-46.

13. Kaneko T, Sakuma T, Yamamoto T, Mashimo T. Simple knockout by electroporation of engineered endonucleases into intact rat embryos. *Sci Rep.* 2014 Oct 1;4:6382.
14. Yoshimi K, Kaneko T, Voigt B, Mashimo T. Allele-specific genome editing and correction of disease-associated phenotypes in rats using the CRISPR-Cas platform. *Nat Commun.* 2014 Jun 26;5:4240.
15. Tanaka M, Izawa T, Yamate J, Franklin RJ, Kuramoto T, Serikawa T, Kuwamura M. The VF rat with abnormal myelinogenesis has a mutation in Dopey1. *Glia.* 2014 Sep;62(9):1530-1542.
16. Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamimoto S, Ikeda A, Takahashi R, Serikawa T, Ohno Y. Evaluation of seizure foci and genes in the Lgi1(L385R/+) mutant rat. *Neurosci Res.* 2014 Mar;80:69-75.
17. Tada H, Kuroki Y, Funabashi T, Kamiya Y, Goto T, Suyama K, Sano A, Mitsushima D, Etgen AM, Takahashi T.
Phasic synaptic incorporation of GluR2-lacking AMPA receptors at gonadotropin-releasing hormone neurons is involved in the generation of the luteinizing hormone surge in female rats. *Neuroscience.* 2013 Sep 17;248:664-666.
18. Sakuma T, Ochiai H, Kaneko T, Mashimo T, Tokumasu D, Sakane Y, Suzuki K, Miyamoto T, Sakamoto N, Matsuura S, Yamamoto T. Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity. *Sci Rep.* 2013 Nov 29;3:3379.
19. D'Souza Z, McAdoo SP, Smith J, Pusey CD, Cook HT, Behmoaras J, Aitman TJ. Experimental crescentic glomerulonephritis: a new bicongenic rat model. *Dis Model Mech.* 2013 Nov-Dec;6(6):1477-1486.
20. Atanur SS, Diaz AG, Maratou K, Sarkis A, Rotival M, Game L, Tschannen MR, Kaisaki PJ, Otto GW, Ma MC, Keane TM, Hummel O, Saar K, Chen W, Guryev V, Gopalakrishnan K, Garrett MR, Joe B, Citterio L, Bianchi G, McBride M, Dominiczak A, Adams DJ, Serikawa T, Flicek P, Cuppen E, Hubner N, Petretto E, Gauguier D, Kwitek A, Jacob H, Aitman TJ. Genome Sequencing Reveals Loci under Artificial Selection that Underlie Disease Phenotypes in the Laboratory Rat. *Cell.* 2013 Aug 1;154(3):691-703.
21. Mashimo T, Kaneko T, Sakuma T, Kobayashi J, Kunihiro Y, Voigt B, Yamamoto T, Serikawa T. Efficient gene targeting by TAL effector nucleases coinjected with exonucleases in zygotes. *Sci Rep.* 2013;3:1253.
22. Yoshimi K, Tanaka T, Serikawa T, Kuramoto T. Tumor Suppressor APC Protein Is Essential in Mucosal Repair from Colonic Inflammation through Angiogenesis. *Am J Pathol.* 2013 Apr;182(4):1263-1274.
23. Yu B, Ueta H, Kitazawa Y, Tanaka T, Adachi K, Kimura H, Morita M, Sawanobori Y, Qian HX, Kodama T, Matsuno K. Two immunogenic passenger dendritic cell subsets in the rat liver have distinct trafficking patterns and radiosensitivities. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1532-1545.
24. Watanabe K, Wada K, Ohashi T, Okubo S, Takekuma K, Hashizume R, Hayashi J, Serikawa T, Kuramoto T, Kikkawa Y. A 5-bp Insertion in Mip Causes Recessive Congenital Cataract in KFRS4/Kyo Rats. *PLoS One,* 2012, 7 (11), e50737.
25. Mashimo T, Takizawa A, Kobayashi J, Kunihiro Y, Yoshimi K, Ishida S, Tanabe K, Yanagi A, Tachibana A, Hirose J, Yomoda J, Morimoto S, Kuramoto T, Voigt B, Watanabe T, Hiai H, Tateno C, Komatsu K, Serikawa T. Generation and characterization of severe combined

immunodeficiency rats. Cell Rep. 2012 Sep 27;2(3):685-694.

26. Nakano T, Lai CY, Goto S, Hsu LW, Kawamoto S, Ono K, Chen KD, Lin CC, Chiu KW, Wang CC, Cheng YF, Chen CL. Immunological and regenerative aspects of hepatic mast cells in liver allograft rejection and tolerance. PLoS One. 2012;7(5):e37202.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

保存リソースに係わる新たに発表された文献情報や研究内容をデータベースに追加し、ホームページを通して公開した。また、リソースを用いた効果的な研究を研究コミュニティに対し提案した。さらに、NBRP-Rat 事業を以下の学会・論文等で紹介した。

◆ 実験動物学会

- 平成 24 年度 第 59 回日本実験動物学会 (平成 24 年 5 月、大分県)
平成 25 年度 第 60 回日本実験動物学会 (平成 25 年 5 月、つくば市)
平成 26 年度 第 61 回日本実験動物学会 (平成 26 年 5 月、札幌市)
平成 27 年度 第 62 回日本実験動物学会 (平成 27 年 5 月、京都市)
平成 28 年度 第 63 回日本実験動物学会総会 (平成 28 年 5 月 18 日～20 日、川崎市)

◆ 分子生物学会

- 平成 24 年度 第 35 回日本分子生物学会年会 (平成 24 年 12 月、福岡市)
平成 25 年度 第 36 回日本分子生物学会年会 (平成 25 年 12 月、神戸市)
平成 26 年度 第 37 回日本分子生物学会年会 (平成 26 年 11 月、横浜市)
平成 27 年度 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会 (平成 27 年 12 月、神戸市)
平成 28 年度 第 39 回日本分子生物学会年会 (平成 28 年 11 月 29 日～12 月 1 日、横浜市)

◆ Rat Genome & Models

- 平成 24 年度 Rat Genomics & Models (平成 24 年 12 月、英国 Cambridge)
平成 25 年度 Rat Genomics & Models (平成 25 年 12 月、米国 New York)
平成 26 年度 Rat Genomics and Models Meeting (平成 26 年 12 月、英国 Hinxton)
平成 27 年度 Rat Genomics & Models (平成 27 年 12 月、米国 New York)

◆ ラットリソースリサーチ研究会

- 平成 24 年度 平成 25 年 2 月、第 6 回ラットリソースリサーチ研究会 (京都市)
平成 25 年度 平成 26 年 1 月、第 7 回ラットリソースリサーチ研究会 (京都市)
平成 26 年度 平成 27 年 1 月、第 8 回ラットリソースリサーチ研究会 (京都市)
平成 27 年度 平成 28 年 1 月、第 9 回ラットリソースリサーチ研究会 (京都市)
平成 28 年度 平成 29 年 2 月、第 10 回ラットリソースリサーチ研究会 (京都市)

◆ NBRP データベース研究会

- 平成 24 年度 第 6 回 NBRP データベース研究会 (平成 25 年 3 月、国立遺伝学研究所、三島市)
平成 25 年度 第 7 回 NBRP データベース研究会 (平成 26 年 3 月、国立遺伝学研究所、三島市)

平成 26 年度 第 8 回 NBRP データベース研究会（平成 27 年 3 月、国立遺伝学研究所、三島市）
平成 27 年度 第 9 回 NBRP データベース研究会（平成 28 年 3 月、国立遺伝学研究所、三島市）
平成 28 年度 第 10 回 NBRP データベース研究会（平成 29 年 3 月、国立遺伝学研究所、三島市）

◆ その他

平成 24 年度 ナショナルバイオリソースプロジェクトシンポジウム-第 3 期の挑戦（平成 24 年 11 月 21 日、東京都）
平成 25 年度 第 46 回日本発生物学会大会（平成 25 年 5 月 28～31 日、島根県）
第 49 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会（平成 25 年 9 月 6～7 日、東京都）
平成 26 年度 第 4 回ゲノム編集研究会（平成 26 年 10 月 6 日、広島県）
平成 28 年度 7th Asian Federation of Laboratory Animal Science Congress 2016（平成 28 年 11 月 8 日 10 日、シンガポール）

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

（4）特許出願

特になし

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) ナショナルバイオリソースプロジェクト
(英語) National Bioresource Project

補助事業課題名： (日本語) ラットリソースの収集・保存・提供
(英語) Collection, preservation and supply of rat resources

補助事業担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 准教授 庫本 高志
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Kuramoto

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 「ラットリソースの収集・保存・提供」
(ラット凍結胚および精子のバックアップ保存)

分担課題名： (英語) Collection, preservation and supply of rat resources
(Backup storage of rat frozen embryos and sperm)

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 室長 吉木 淳
所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Yoshiki, Division Head, RIKEN BioResource Center

II. 成果の概要 (総括成果報告)

補助事業代表者： 国立研究開発法人理化学研究所・理事長・松本 紘 総括成果報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. NBRP 展示 第 39 回日本分子生物学会年会 (平成 28 年 11 月 30 日～12 月 2 日、横浜)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし