

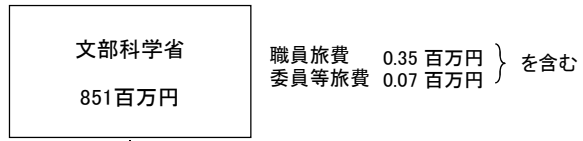
平成25年行政事業レビューシート (文部科学省)

事業名	革新的細胞解析研究プログラム (セルイノベーション)		担当部局庁	研究振興局	作成責任者			
事業開始・終了(予定)年度	平成21年度～		担当課室	ライフサイエンス課	ライフサイエンス課長 板倉康洋			
会計区分	一般会計		政策・施策名	科学技術の戦略的重点化 X-1 ライフサイエンス分野の研究開発の重点的推進及び倫理的課題等への取組				
根拠法令 (具体的な条項も記載)	-		関係する計画、通知等	新たなライフサイエンス研究の構築と展開(平成21年12月ライフサイエンス委員会)、第4期科学技術基本計画(平成23年8月閣議決定)				
事業の目的 (目指す姿を簡潔に。3行程度以内)	近年急速に性能が向上している高速のシーケンサー等を活用して、従来なし得なかった大規模・多面的な遺伝情報解析や細胞情報の経時・連続計測等の手法を駆使し、細胞・生命プログラム解読に挑むとともに、生命現象の統合的理解や医学・薬学等幅広い研究分野へ波及効果を与えること等を目的とする。							
事業概要 (5行程度以内。別添可)	本プログラムは、革新的な解析能力を持つ高速シーケンサーを整備した「シーケンス拠点」と、多様かつ大量のデータを取扱う「データ解析」拠点を構築し、細胞機能解析研究を行うとともに、次世代シーケンサーを利用して従来の技術で取得不可能だった細胞情報を取得するための革新的な技術開発を行うものである。 ※平成23年度までは事業中にターゲットタンパク研究プログラムとセルイノベーションの2つのプログラムが存在していたが、ターゲットタンパク研究プログラムは平成23年度に終了した。(従って下記の予算額・執行額は平成23年度までは両プログラムの合計額を記す。)							
実施方法	<input type="checkbox"/> 直接実施 <input checked="" type="checkbox"/> 委託・請負 <input type="checkbox"/> 補助 <input type="checkbox"/> 負担 <input type="checkbox"/> 交付 <input type="checkbox"/> 貸付 <input type="checkbox"/> その他							
予算額・執行額 (単位:百万円)	予算 の 状 況	当初予算	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度要求	
		補正予算	-	-	-	-		
		繰越し等	△ 5	5	-	-		
		計	5,165	2,149	852	772		
	執行額	5,153	2,144	851				
	執行率 (%)	99.8%	99.8%	99.9%				
成果目標及び成果実績 (アウトカム)	成果指標			単位	22年度	23年度	24年度	目標値 (年度)
	細胞・生命プログラムの解明に向けて解析した細胞種の数	成果実績	(件)	109	175	144	-	
		達成度	%	-	-	-		
活動指標及び活動実績 (アウトプット)	活動指標			単位	22年度	23年度	24年度	25年度活動見込
	機関数及び課題数	活動実績	機関数	13	13	10	-	
		(当初見込み)	課題数	12	12	11	()	
単位当たりコスト	85(百万円/機関)		算出根拠	85(百万円/機関) =(平成24年度執行額:852百万円)/(実施機関数:10)				
平成25・26年度予算内訳	費目	25年度当初予算	26年度要求	主な増減理由				
	諸謝金	0.3百万円						
	職員旅費	0.4百万円						
	委員等旅費	0.3百万円						
	庁費	0.3百万円						
	科学技術試験委託費	770.4百万円						
	計	772百万円		※表示単位未満四捨五入の関係で、積み上げと合計は一致しない。				

事業所管部局による点検

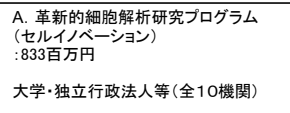
項目		評価	評価に関する説明		
国費投入の必要性	広く国民のニーズがあるか。国費を投入しなければ事業目的が達成できないのか。	○	・第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定(4.(2).iii))の「安全で有効性の高い治療の実現」に資する施策であり、シーケンサー技術等を活用し、大規模・多面的な遺伝情報解析等を行い、医学・薬学等の研究分野への波及効果等を旨とする本事業は、優先度が高く、国が責任を持って実施する必要性がある。		
	地方自治体、民間等に委ねることができない事業なのか。	○			
	明確な政策目的(成果目標)の達成手段として位置付けられ、優先度の高い事業となっているか。	○			
事業の効率性	競争性が確保されているなど支出先の選定は妥当か。	○	・実施課題を公募し、外部有識者から構成される課題選考委員会による書面審査、ヒアリング審査を経て厳格に選考している。 ・プログラムディレクター、プログラムオフィサー制度を導入し、実施機関に研究内容に即して厳格に精査し資金を配分しており、適切に契約を行っている。 ・また、費目・使途が事業目的に即しているか等について、現地における確認等も含む額の確定調査を実施している。		
	受益者との負担関係は妥当であるか。	—			
	単位当たりコストの水準は妥当か。	○			
	資金の流れの中間段階での支出は合理的なものとなっているか。	—			
	費目・使途が事業目的に即し真に必要なものに限定されているか。	○			
	不用率が大きい場合、その理由は妥当か。(理由を右に記載)	—			
事業の有効性	事業実施に当たって他の手段・方法等が考えられる場合、それと比較してより効果的あるいは低コストで実施できているか。	○	・本事業は国の委託事業として実施する政策課題対応型の研究開発である。また、成果目標を達成するために必要な活動実績(実施機関数、課題数)を充たしている。 ・本事業の成果として、多数の細胞の基本原理を解明に成功するとともに、超微量試料のシーケンズ技術、パイオセンサー及び細胞可視化技術等、優れた技術が創出されている。特にエピゲノム解析技術は国際エピゲノムコンソーシアム(IHEC)で標準解析技術に採用され、国内外の研究者に広く活用されている。また、本事業で整備したシーケンズ拠点は実施機関及び外部機関に対し広く共用することにより、十分に活用している。また、データ解析拠点で開発された解析ツール、データベースは国内外のライフサイエンス研究者に広く活用されている。		
	活動実績は見込みに見合ったものであるか。	○			
	整備された施設や成果物は十分に活用されているか。	○			
重複排除	類似の事業がある場合、他部局・他府省等と適切な役割分担を行っているか。(役割分担の具体的な内容を各事業の右に記載)	—			
	事業番号	類似事業名		所管府省・部局名	
点検結果	<p>○本事業の実施により、これまでに医学・薬学の波及効果をもたらす発生・分化、がんなどに関わる多数の細胞機能の基本原理等の解明に成功している。また、極めて有用性の高い微量試料によるシーケンズ技術、パイオセンサー及び細胞可視化技術等の技術開発に成功している。</p> <p>○平成25年度は、これまでに開発した超微量試料のシーケンズ技術等を最大限に活用し、細胞機能の解析、基本原理の解明をより一層推進しつつ、これまでの基礎研究及び技術開発の成果の普及を推進する予定である。</p> <p>○本事業は、平成25年度をもって終了するが、本事業の今後の在り方については、外部有識者による事後評価結果(平成25年7月取りまとめ予定)等を踏まえ検討する予定である。</p> <p>○本事業は、明確な目標・計画に沿って国の委託事業として実施する政策課題対応型の研究開発であり、支出先の使途の適切性及び効率性について、プログラムディレクター、プログラムオフィサー制度等を活用しつつ、厳格に管理している。また、全ての委託契約について、支出先・使途を把握し、備品が適切に購入され、活用されているか等について、現地における確認等も含む額の確定調査を実施している。</p> <p>○成果目標の達成に向けた進捗管理については、プログラムディレクター、プログラムオフィサーによる毎年度の内部評価コメントの実施機関への通知及び実施機関におけるサイトビジットによる指導助言等により、効率的効果的な事業の推進に努めている。</p>				
外部有識者の所見					
行政事業レビュー推進チームの所見					
所見を踏まえた改善点/概算要求における反映状況					
備考					
<p><政策評価書> ○政策評価書記載ページ: http://www.mext.go.jp/a_menu/hyouka/kekka/1291037.htm <関連ホームページ等> ○事業のホームページ: http://www.cell-innovation.org/ 事業の目的や詳細な研究内容の紹介 ○データ解析拠点のホームページ: http://cell-innovation.nig.ac.jp/ ゲノム等の解析ツールを集めたパイプラインを提供。</p>					
関連する過去のレビューシートの事業番号					
平成22年	0266	平成23年	0249	平成24年	0264

※平成24年度実績を記入。



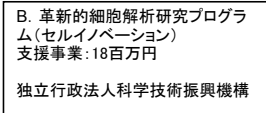
近年急速に性能が向上している高速の次世代シーケンサー等を活用して、発生やがんに関わる種々の細胞のエピゲノム、遺伝子発現等の解析を行うことにより、細胞・生命プログラムの解読に挑み、生命現象の統合的理解を目指す。また、細胞・生命プログラムの解読を進めるための革新的な解析手法等の開発を目指す。

[公募・委託]



革新的な解析能力をもつ高速シーケンサーを整備した「シーケンス拠点」と、多様かつ大量のデータを取扱う「データ解析」拠点を構築し、細胞機能解析研究を行うとともに、次世代シーケンサーを利用して従来の技術で取得不可能だった細胞情報を取得するための革新的な技術開発を行う。

[公募・委託]



革新的細胞解析研究プログラム(セルイノベーション)における課題の採択における研究の評価、事業の管理等の事務を支援。

資金の流れ
(資金の受け取り先が何をやっているかについて補足する)
(単位:百万円)

※表示単位未満四捨五入の関係で、積み上げと合計は一致しない。

費目・使途
 (「資金の流れ」に
 おいてブロックご
 とに最大の金額
 が支出されている
 者について記載
 する。費目と使途
 の双方で実情が
 分かるように記
 載)

A.大学共同利用機関法人情報システム研究機構			E.		
費目	使途	金額 (百万円)	費目	使途	金額 (百万円)
外注費	プログラム開発 等	71			
人件費	研究補助者の雇用	20			
物品費	データ管理・解析システム	1			
旅費	国内旅費、外国旅費	1			
間接経費	直接経費の30%	28			
計		121	計		0
B.(独)科学技術振興機構			F.		
費目	使途	金額 (百万円)	費目	使途	金額 (百万円)
委託費	支援業務委託費	18			
計		18	計		0
C.			G.		
費目	使途	金額 (百万円)	費目	使途	金額 (百万円)
計		0	計		0
D.			H.		
費目	使途	金額 (百万円)	費目	使途	金額 (百万円)
計		0	計		0

支出先上位10者リスト

A.

	支出先	業務概要	支出額 (百万円)	入札者数	落札率
1	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構	データ解析拠点の構築と情報研究開発	121	企画競争	—
2	独立行政法人理化学研究所	次世代シーケンサー拠点整備及び運営	104	企画競争	—
3	独立行政法人理化学研究所	細胞比率制御ネットワークと細胞へブ学習則の解明	102	企画競争	—
4	国立大学法人東京大学	初期発生における雌雄染色体コリオグラフィーについての革新的研究	93	企画競争	—
5	国立大学法人東京大学	次世代シーケンサーを活用した前立腺がんと乳がんの細胞制御システム機構の解明	60	企画競争	—
6	国立大学法人東京大学	細胞がん化シグナルネットワークの統合システム解析	46	企画競争	—
7	国立大学法人東京大学	データ解析拠点の構築と情報研究開発	45	企画競争	—
8	国立大学法人東京大学	細胞解析研究革新のための高性能エピゲノムシーケンシング技術の開発	42	企画競争	—
9	国立大学法人京都大学	細胞がん化シグナルネットワークの統合システム解析	38	企画競争	—
10	学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学	神経細胞機能に着目した、ミトコンドリア呼吸鎖異常を起こす遺伝子変異の系統的な探索	37	企画競争	—

※課題毎に示す一覧であるため、1機関あたり複数の課題を採択している場合がある。

B.

	支出先	業務概要	支出額 (百万円)	入札者数	落札率
1	独立行政法人科学技術振興機構	革新的細胞解析研究プログラム(セルイノベーションにおける課題の採択における研究の評価、事業の管理等の事務を支援。	18	企画競争	—

革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）

事業目的

近年急速に性能が向上している高速のシーケンサー等を活用して、従来なしえなかった大規模・多面的な遺伝情報解析や細胞情報の経時・連続計測等の手法を駆使し、細胞・生命プログラム解読に挑む。これにより、生命現象の統合的理解、医学・薬学等の産業への貢献することを目指す。

事業概要

- シーケンス拠点、データ解析拠点整備
 - ・大量かつ多面的なゲノム情報の統合解析により細胞・生命プログラムを解明するために、革新的な解析能力を持つ次世代シーケンサーを整備したシーケンス拠点と大量データを扱うデータ解析拠点を構築。
- 先導研究
 - ・遺伝子の働きの変化、細胞内の情報の伝わり方等について、従来なしえなかった多種多様な大量遺伝子情報解析を行うとともに、細胞情報の経時・連続計測やシステムバイオロジー研究等の手法を駆使し、がん等の細胞・生命プログラム解読に向けた先導研究を推進する。

先導研究 大学等

- ・ がん等に関わる細胞の機能の基本原理や高次生命活動機構の解明
- ・ 次世代シーケンサーを活用した細胞機能解析



オールジャパンのチーム体制の構築

拠点と先導研究の積極的な連携を加速

データ解析拠点

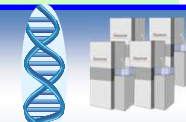
- ・ 大量情報の一元管理
- ・ データ解析技術の開発
- ・ データ共有、データ公開

情報・システム研究機構

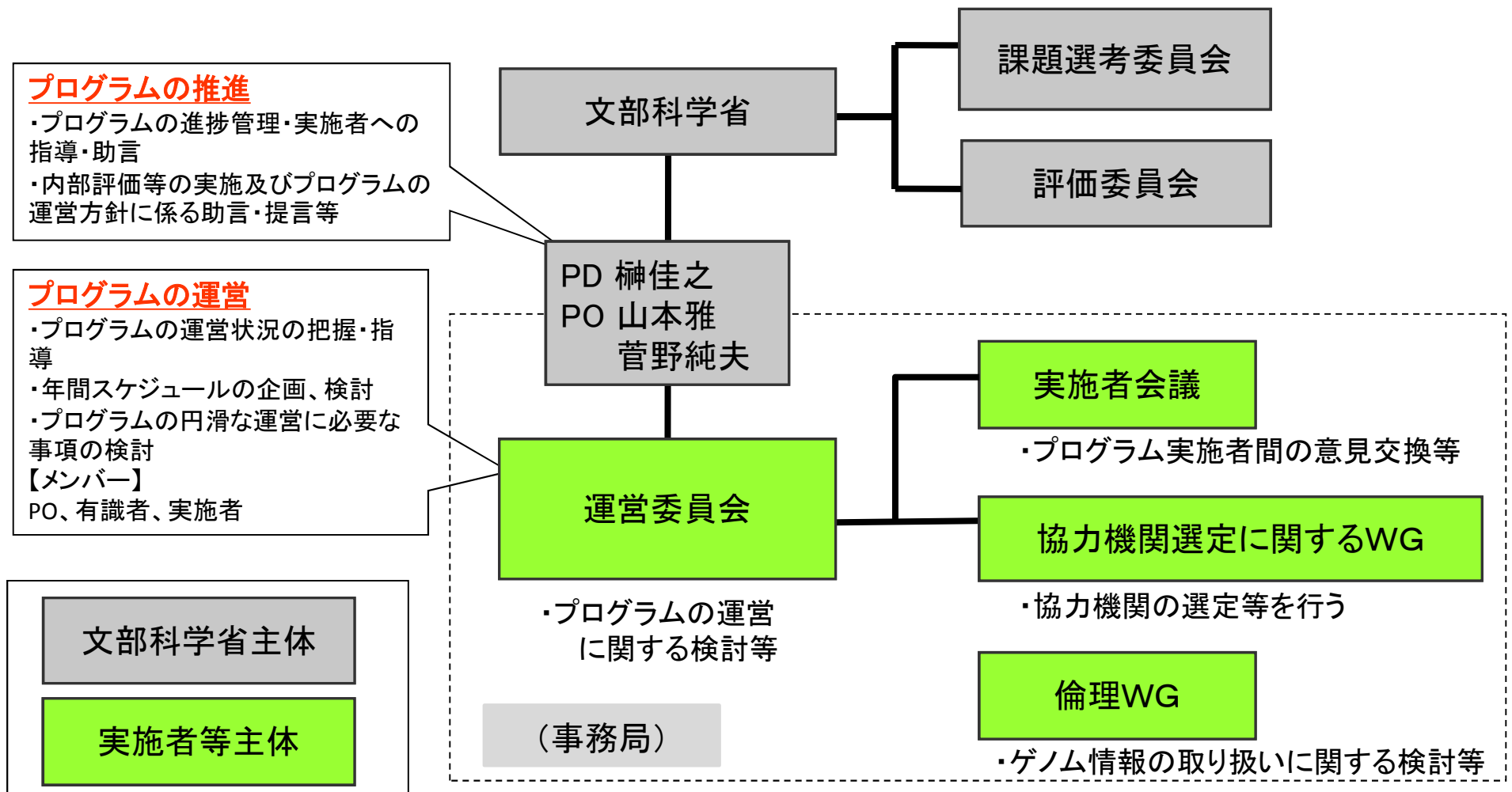


シーケンス拠点 理化学研究所

- ・ 最先端の次世代シーケンサーを整備
 - ・ 研究コミュニティー等にかかれた拠点
- ※シーケンス利用技術開発は、運営費交付金で実施し、本プログラムを支援。



平成25年度の運営体制図



PDCAサイクルを着実に実施するため、①毎年度の全課題を対象とした成果発表会におけるヒアリング等の実施、②PD・POによる詳細な内部評価の実施、③サイトビジットなどを通じたPD・POによる進捗状況の把握等により、次年度以降の資源配分等を含めた研究計画の見直し等を行い、適切なプログラムの運営を行った。

セルイノベーション PD/POマネジメント

1 各種委員会

- ・**拠点ワーキンググループ**: プログラムの円滑な運営等の目的で、年間スケジュールの企画、検討、プログラム運営状況の把握、両拠点の活動の進め方、進捗状況の把握等を行う。平成22年度から運営委員会に発展的に改組、平成21年度は2回開催
- ・**運営委員会**: 平成22年度、5回、平成23年度、3回、平成24年度、3回、計13回開催
- ・**実施者会議**: プログラム実施者間の意見交換を行うことを目的とし、各年度ごと1回開催
- ・**協力機関選定ワーキンググループ**: 協力機関の選定を目的とし平成22年度2回開催
- ・**倫理ワーキンググループ**: プログラムのヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理について検討することを目的に平成23年度に設置、平成23年度、3回、平成24年度1回、計4回開催

2 成果発表会: 研究実施者の情報交換及び研究者間の交流を図るために年1回開催

- 平成22年度(2日間) 東レ総合研修センター 参加者79名
- 平成23年度(1日) 東京大学医科学研究所、参加者83名
- 平成24年度(2日間) 沖縄科学技術大学院大学、参加者56名

3 サイトビジット: PD/POが両拠点に導入された機器資源の有効活用や先導研究の進捗状況について把握するとともに、研究者間の交流や情報共有を行うことを目的として実施した。




- シーケンス拠点** 平成21年11月26日、理化学研究所 参加者18名
- データ解析拠点** 平成22年5月28日、国立遺伝学研究所 参加者35名
- シーケンス拠点** 平成22年8月25日、理化学研究所 参加者41名
- 先導研究** 平成23年5月～6月 先導研究機関 10か所(含 分担研究機関)

4 両拠点/PO打合せ: 拠点のプログラム運営において、シーケンス事業の進捗状況や課題等について、定期的にPOに報告して議論し、先導研究側とも連絡と取り、円滑なプログラム運営を行った。年平均4～5回開催した。また、プログラム運営の状況に応じてPD/POからプログラムメンバーに向けて「要請文書」を発信した。

5 中間評価を受けての組み直し、シーケンス量の柔軟な対応: シークエンス拠点でのシーケンスにかかる経費は、各先導研究に年度ごと割り当てるのではなく、年度初めに各先導研究のシーケンス希望を取り、まずその年度の半量から3/4量程度のシーケンス量の割り当てを年度初めに行い、先導研究の進捗度をそれを3か月から半年間隔でモニターして、シーケンス量の割り当ての見直しを行った。これにより、サンプル調整の遅れなどで当初のシーケンス予定がこなせないグループのシーケンス予算を、進捗の速いグループのシーケンスに回すなど、効率的な予算執行ができた。

シーケンス拠点利用状況

拠点の保有するシーケンサ

機種	Heliscope	HiSeq2500	Genome Analyzer IIX	SOLiD 4	GS FLX+	GS Jr
メーカー	Helicos Biosciences	Illumina		Life Technologies	Roche	
DNAの増幅方法	増幅無し	ブリッジPCR		エマルジョンPCR		
シーケンス法	合成法	合成法		連結法	パイロシケンス法	
リード長	平均35 bp	2 x 100 bp	2 x 150 bp	2 x 50 bp	最頻長 1000 bp	最頻長 400 bp
データ量/ラン	21- 35 Gb	600 Gb	85-95 Gb	80-100 Gb	700 Mb	35 Mb
解析時間	8日間	約11日間	約14日間	約16日間	10時間	10時間
平成21年度補正予算で措置	4	4			2	
理化学研究所交付金で措置		1	2	2	1	1
写真						

先導研究からの合計依頼数(H21~H24)、アプリケーション別、シーケンサ機種別

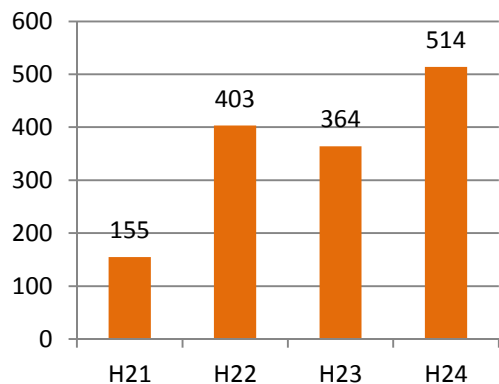
シーケンサ	アプリケーション	ChIP-seq (MeDIP-seq)	RNA-seq	CAGE	small RNA	DNA-seq (genome, bisulfite, exome)	合計
Helicos	sample	15	10	123			148
	request	2	1	9			12
illumina (GAIIX, HiSeq2000)	sample	338	466	8	155	200	1167
	request	41	59	1	15	24	140
SOLiD4	sample		92			27	119
	request		14			2	16
GS FLX+	sample					2	2
	request					1	1
合計	sample	353	568	131	155	229	1436
	request	43	74	10	15	27	169

協力機関からの合計依頼数(H23-H24)

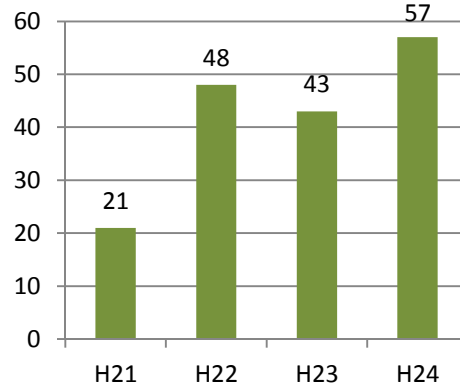
アプリケーション	依頼件数	サンプル数
Genome-seq	2	2
Exome	2	8
DNA-seq	3	12
RNA-seq	2	37
合計	9	59

拠点が独自に開発した技術(CAGE)を先導研究に優先して提供

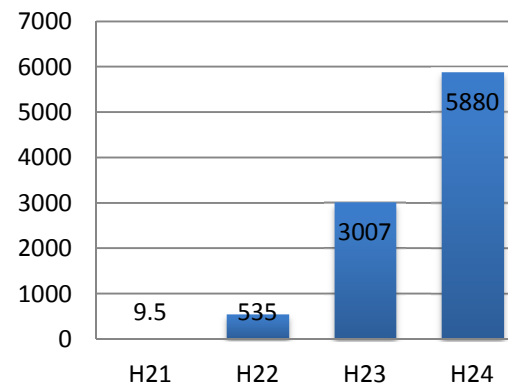
先導研究からのサンプル数の推移(個)



同依頼件数の推移(件)



同データ生産量の推移(Gbase)



データ解析拠点の利用状況

■ 計算機利用状況

Hitachi BS320
Server: 10 blades
OS: RedHat Linux 5
CPU: 20CPU (80core)
Xeon X5570
Memory Total: 344GB
DISK: 300TB

HP ProLiant 460/490
Server: 30blades
OS: RedHat Linux 5
CPU: 60CPU (120core)
Xeon 5570
Memory Total: 3240GB

Fujitsu T5440
Server: 1 server
OS: Solaris 10
CPU: 4CPU (32core)
UltraSparc T2 Plus
Memory: 512GB

拠点 サービス運用システム
【特徴】・高信頼性で安定稼働
【用途】・Web公開
・データベース運用
・各種運用システム

**配列解析パイプラインシステム
データ解析システム**
【特徴】・72~512GBの大容量メモリ
【用途】・マッピング
・アセンブル
・各種解析ツールの利用

利用状況(平成25年5月27日時点)
解析用ストレージ 86TB (78%)
運用ストレージ 39TB (13%)
汎用ストレージ 572TB (58%)

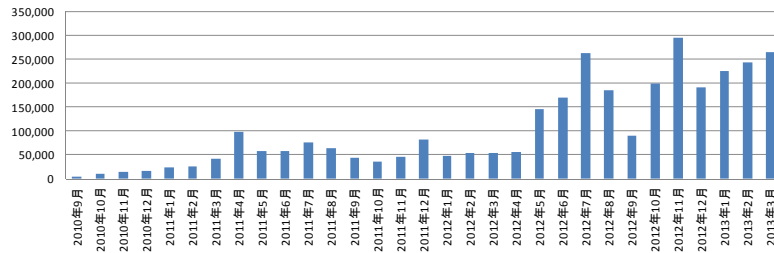
利用状況(前回 平成23年)
解析用ストレージ 59TB (54%)
運用ストレージ 21TB (7%)
汎用ストレージ 296TB (30%)

■ 先導および外部協力研究機関への対応状況

機関	項目	平成22年	平成23年	平成24年	総計
先導研究	解析サンプル数	286	595	369	1,250
	解析数	2,010	8,641	8,881	19,532
	メール対応	485	439	350	1,274
協力機関	解析サンプル数	1	28	259	288
	解析数	0	771	4,431	5,202
	メール対応	39	274	364	677
合計	解析サンプル数	287	623	628	1,538
	解析数	2,010	9,412	13,312	24,734
	メール対応	524	713	714	1,951

■ NGS^{※1}関連情報発信Webサイト(NGS Surfer's Wiki^{※2})のアクセス統計

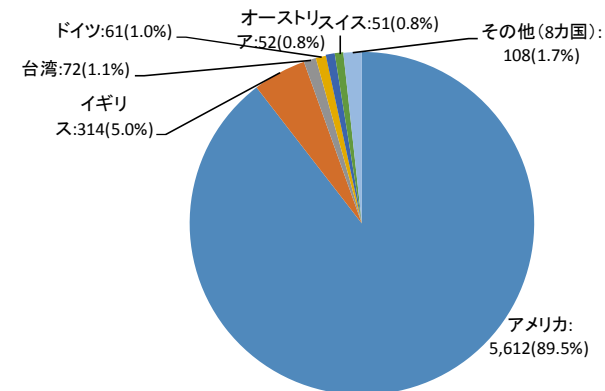
アクセス回数(リクエストページ数)推移



アクセス数組織別トップ10

#	組織ドメイン	アクセス数	#	組織ドメイン	アクセス数
1	東京大学	76,064	6	金沢大学	30,996
2	お茶の水女子大学	45,243	7	農業・食品産業技術総合研究機構	14,932
3	京都大学	39,635	8	奈良先端科学技術大学院大学	10,120
4	理化学研究所	35,562	9	東北大学	9,669
5	東京工業大学	20,250	10	大阪大学	9,356

■ データ解析拠点Webサイトへの海外からのアクセス数(国・地域別)



■ 施設・設備・公開ツール/データベースの利用状況

利用施設、データベース等	利用者数	内産業界の利用者数	ページアクセス数
NGSデータ解析プラットフォーム環境(ハードウェア)	40	0	—
NGSデータ解析プラットフォーム環境 (ソフトウェア: Maser, Genome Explorer, CONG, gGraph, iGene)	301	3	193,825
NGS surfer's wiki (注:「利用者」は編集権限登録者とする)	142	21	3,788,352

※1: NGS
次世代シーケンサー(Next Generation Sequencing)の略。新しい原理にもとづく配列解読装置(シーケンサー)で配列解読の超高速化、大量解読化を可能とした。

※2: NGS Surfer's Wiki
データ解析拠点が運営する次世代シーケンサーのデータ解析のための情報共有サイト。解析方法のQ&Aやツールの各種情報等を提供している。

セルイノベーションで開発された技術(1)

エピゲノム解析の技術開発

世界最高感度のメチローム解析技術 PBAT法
 東京大学 伊藤隆司

- ・100万細胞とPCR増幅が必要だった全ゲノムバイサルファイトシーケンシングが、**僅か1000細胞からPCRなしで実行可能**
- ・PCRの排除によって、データの**質も格段に向上**
- ・これまで不可能だった**メチローム解析を続々と実現!**
- ・産業界や海外も含めて**幅広く技術移転**

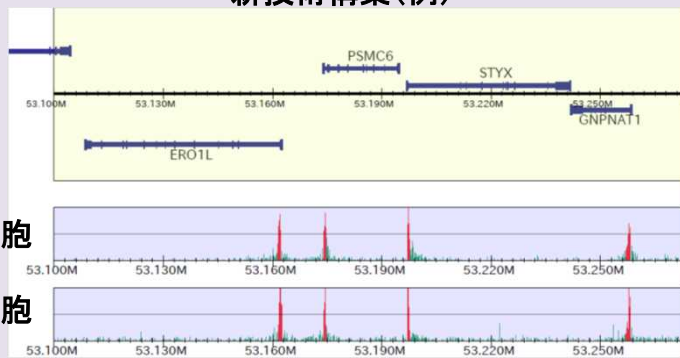


IHEC(国際エピゲノムコンソーシアム)にて標準技術として採用
 PBAT法によるメチローム解析の応用へ(共同研究)

少数細胞(1万個)からのChIP-seq技術の確立

東京大学 白髭克彦

(H3K4me, H3K9me, H3K27me)
 新技術構築(例)



10⁶細胞
 10⁴細胞

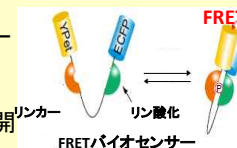
- ・1万細胞でも100万細胞の場合の**94%**の部位を網羅

細胞イメージングの技術開発

FRETバイオセンサーの技術開発
 京都大学 松田道行

・FRETバイオセンサーの作成法を一新

蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)の原理で細胞内状態をモニター出来るバイオセンサーの作成法を一新。従来のトライ・アンド・エラー法の**百倍の効率**。多様な**FRETバイオセンサー**を使った新たな薬剤スクリーニングシステムや、システムバイオロジーへ展開



・FRETバイオセンサーを発現するTGマウス

生きたまま、マウスの細胞での情報伝達分子の細胞内活性状態が観察できる => 新たな薬物作用態解析システム



左: 正常マウス
 右: FRET発現TGマウス

- ・情報伝達分子の細胞内活性状態が細胞ごとで揺ぐことを同定 - 細胞制御が困難となる可能性

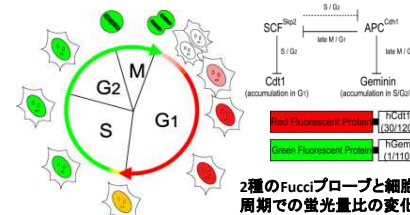
細胞個別的解析のためのFucciプローブの技術開発

理化学研究所 宮脇敦史

・細胞周期進行を可視化できる蛍光プローブFucciを開発・改良

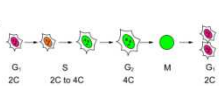
・第二、三、四世代Fucci

・Fucciを発現する細胞、マウスを作製



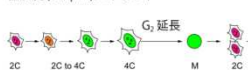
2種のFucciプローブと細胞周期での蛍光量比の変化

A



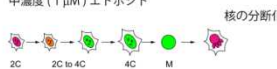
B

低濃度 (< 1 μM) エトポシド



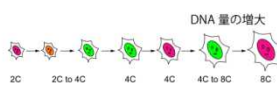
C

中濃度 (1 μM) エトポシド



D

高濃度 (10 μM) エトポシド



- ・第二世代Fucciを恒常的に発現する癌細胞を用いて、**抗癌剤の作用を再評価する実験系**を確立。

- ・**1細胞のリアルタイムイメージング**で、抗癌剤に対する細胞の反応の差異が解析可能

セルイノベーションで開発された技術(2)

単一細胞由来mRNA網羅的定量解析の技術開発

磁気ビーズ法による網羅的定量分析用サンプルの作製
(株)日立製作所 神原秀記

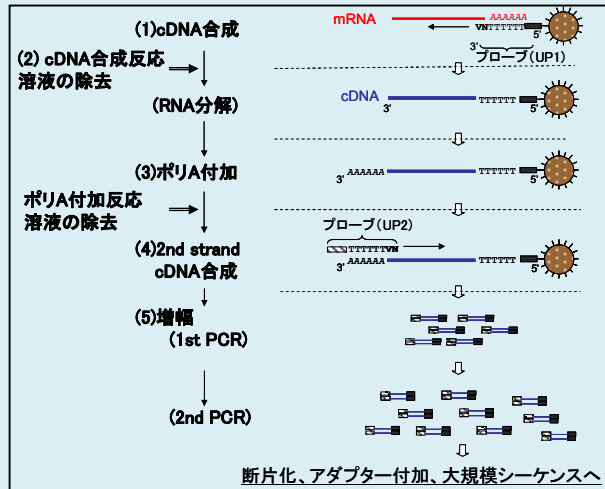
高精度1細胞RNA-seq法 (Quartz-seq) の開発
理化学研究所・上田泰己

単一細胞レベルの極微量mRNA(2pg)



- ・高いcDNA合成効率(85%以上)が実現
- ・前反応溶液の洗浄除去が可能
- ・チューブ等へのcDNA吸着ロスの回避

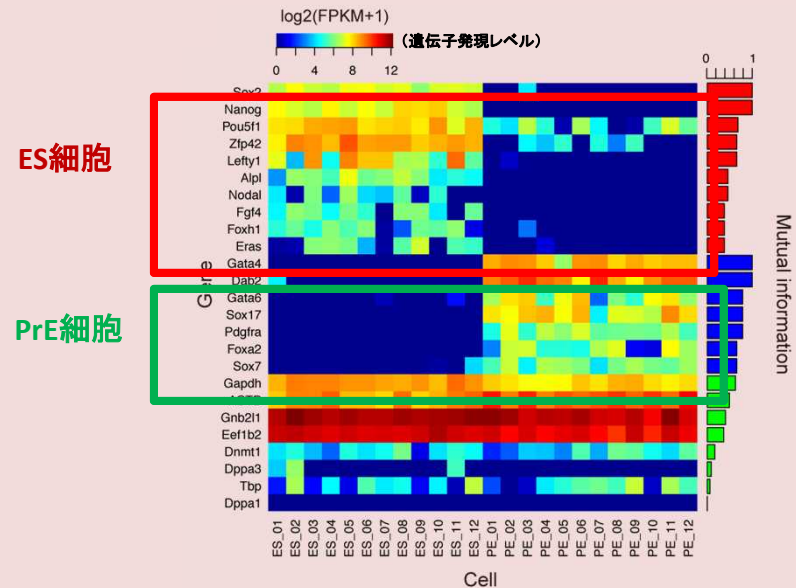
充分量のDNA (1 μg以上)を
少ない偏り(2倍以内)で増幅する事に成功



次世代シーケンサーによる評価

- ・磁気ビーズ法により、多細胞での測定と同レベルの遺伝子数を同定
- ・7Kb以下の遺伝子で、多細胞での遺伝子発現量測定値と同等の相関が確認され、磁気ビーズ法の有効性が確認された。

- ・単一細胞相当量のRNA(10 pg)サンプルで、定量性や感度の再現性を評価して、高精度の1細胞RNA-Seq法(Quartz-Seq)を開発
- ・Quartz-Seq法を用いて、胚性幹(ES)細胞と原始内胚葉(PrE)細胞について、1細胞シーケンス解析を実施



- ・高い定量性により、細胞状態マーカー遺伝子の細胞ごとの発現ばらつきが検出可能

セルイノベーションの成果(論文・特許)

論文件数

論文発表の総数は300報にのぼり、うちインパクトファクター5以上の論文が117報を占め、研究活動の活性や水準の高さが示された。

特許件数

件名	件数	備考		
関連特許	15件	国内 PCT	8 6	国外 1

著名なジャーナルへの論文発表件数

雑誌名	件数	Impact Factor*
Nat Rev Mol Cell Biol	1報	39.12
Nature	4報	36.40
Annu Rev Biochem	1報	34.32
Cell	2報	32.40
Nat Immunol	1報	26.00
Cell Stem Cell	1報	25.42
Nat Med	2報	22.46
Immunity	2報	21.63
Mol Cell	1報	14.18
Dev Cell	1報	14.03

主な特許出願の例

発明の名称	発明者	出願登録区分	出願番号	出願日	出願区分
蛍光共鳴エネルギー移動の原理に基づく一分子型FRETバイオセンサーを最適化するためのリンカー	小松直貴、青木一洋、上岡裕治、幸長弘子、稲岡芳恵、櫻井敦朗、他	出願	特願2010-215738	2010年9月27日	国内
糖代謝、脂質代謝、肥満、及び寿命を制御する制御遺伝子、及びタンパク質、並びにスクリーニング方法	井上聡・池田和博	出願	PCT/JP2011/050331	2011年1月12日	PCT
細胞増殖抑制剤及びそのスクリーニング方法	高山賢一・井上聡	出願	PCT/JP2011/57376	2011年3月25日	PCT
細胞採取システム	白井正敬、角田弘之、松永浩子、他	出願	P2011-087235	2011年4月11日	国内
蛍光共鳴エネルギー移動の原理に基づく一分子型FRETバイオセンサーのリンカー	松田道行、他	出願	ST022-10P	2010年9月27日	PCT

*Impact Factorは2012年11月現在のもの

セルイノベーションで開発された技術を利用した製品化及び委託事業

1. **Fucci蛍光プローブ(特許化済):理化学研究所 宮脇敦史**
 - ・Fucci蛍光プローブを国内外のバイオ企業(3社)にて製品化
 - ・Fucciを安定に発現した細胞株、トランスジェニックマウス及びゼブラフィッシュは理化学研究所等のバイオリソースセンターより、供給可能
 - ・Fucciを利用した論文数(宮脇グループ:14報)、Fucciを引用した論文数(221報、2013年5月)
 - ・Fucciの医療・産業への利用
 - i)前臨床的動物実験、癌の浸潤、転移やiPS細胞、ES細胞の分化に関連した評価系の構築
 - ii)創薬分野で細胞周期制御に関連する薬のスクリーニング、バリデーションに役立つ技術となる
2. **FRETバイオセンサー:京都大学 松田道行**
 - ・EVリンカーを用いたFRETバイオセンサーの(国際)特許申請及び製品化
 - ・FRETバイオセンサー数(世界全体で250以上作成され、その内、京都大学が約50を占める)
 - ・京都大が作成したFRETバイオセンサーを引用した論文数: 787報
 - ・配布先:786研究室
 - ・医療等への応用:
 - i) FRETバイオセンサーを安定に発現させた細胞株の作成と薬剤スクリーニング
 - ii)トランスジェニックマウスの開発と個体レベルでの利用
3. **ChIP-Seq用に使用する抗体の製品化;東京大学 白髭克彦**
4. **PBAT法による受託解析事業の開始(2社、1社は検討中): 東京大学 伊藤隆司**

セルイノベーション 人材育成

講習会の開催

- シーケンサー利用技術講習会:**平成21年12月から平成24年1月までに、理化学研究所 横浜研究所において計9回にわたり、シーケンサー利用技術についての講習会を行った。(参加者のべ、160名、第5回はインターネット中継も行った。)講習内容は、次世代シーケンサーのライブラリー調製法についての講義と実習が中心であり、データ解析拠点やシーケンサーメーカーの専門家が講習を担当した。
- データ解析技術講習会:**平成25年3月、国立遺伝学研究所において、データ解析技術講習会「次世代シーケンスデータの解析とプラットフォーム」を開催し、RNA-Seq、ChIP-Seq、BS-Seq、Re-sequence等の、データ解析について講義と実習を行った。(参加者14名、うちプログラム内、9名)
- 若手実務担当者会議:**若手研究者を主な対象者とし、シーケンス技術の情報共有及び拠点と先導の情報交換と交流を目的とする。なお、幹事担当者は全国レベルでこの様な会合を発展させ、「NGS現場の会」を立ち上げて、現在会長に就任している。平成23年1月25日、平成24年2月1日、ともに参加者25名

本プログラムに参加した人材のキャリアパス

プログラム参加時の身分 (人)		現在の身分 (人)					
		学生	ポスドク	特任職員	常勤職員 (大学・独法等)	常勤職員 (企業等)	その他
学生	14	4	2	1	2	5	
ポスドク	45		21	2	16	2	4
特任職員	24			18	3		3
常勤職員 (大学・独法等)	95		1		85	1	8
常勤職員 (企業等)	10				1	9	

本プログラムの経験を生かしたキャリアパスの例

氏名	参加時の職位	現在の職位
研究者A データ解析拠点分担宮野チーム	国立大学 助教	国立大学 教授

- 本プログラムに、データ解析拠点分担宮野チームで助教として参画。細胞統合解析パイプラインCellipを開発し、このソフトウェアの改良やユーザビリティの向上に大きな貢献をした。
- Cellipはデータ解析拠点のサーバーに導入され、データ解析拠点の体制を推進するとともに、細胞・生命プログラムの統合的理解を目的とした先導研究において、実験データとコンピュータ解析をつなぐ共通性・汎用性の高い基盤ソフトウェアとしてさらに開発が進められている。
- 現在は、国立大学にて教授に就任している。

氏名	参加時の職位	現在の職位
研究者B 先導研究A 上田グループ	独法研究所 専門職研究員	独法研究所 ユニットリーダー
研究者C 先導研究A上田グループ	独法研究所 基礎特別研究員	独法研究所 上級研究員

- 本プログラムに、研究者Bは先導A-03の上田グループで専門職研究員として参画。研究者Cは先導A-03上田グループに基礎特別研究員として参画。
- 両名は、1細胞レベルで再現性、定量性に優れた新規RNA-Seq法(Quartz-Seq)の技術開発に中心的な役割を担うとともに論文成果(英国Genome Biology誌)としてまとめ上げた。
- その成果により、個々の細胞間に存在する遺伝子発現の不均一性を高精度に解析して評価することが可能になった。
- 現在は同じ研究ユニットにてユニットリーダー及び上級研究員に就任し、研究を継続している。

セルイノベーション 情報発信

1.公開セミナーの開催

アカデミア、一般に向けて公開セミナーを開催し、セルイノベーションの現状の解説、本研究プログラムの目的及び顕著な成果等を紹介。

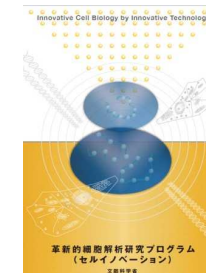
	平成21年度 キックオフ・セミナー	平成21年度 国際シンポジウム	平成22年度 公開セミナー	平成23年度 公開セミナー
開催日時	平成21年10月30日(金) 9時～17時30分	平成22年3月29日(月) 10時30分～17時30分	平成22年11月3日(水) 13時～17時30分	平成24年1月31日(火) 13時～17時55分
開催会場	東京ガーデンパレス	東京国際フォーラム	TEPIAホール	TEPIAホール
参加人員	230名	120名	142名	177名

2.ホームページの開設

プログラムの広報サイトとして、イベントの告知、ニュースレターの掲載や、プログラム関連情報の発信を行っている。
また、プログラム関係者向けに限定した資料閲覧、年次予定ページなどを設置した。(http://www.cell-innovation.org/)

3.セルイノベーション パンフレット／ニュースレターの発行・配布

パンフレット:プログラムの研究内容や取り組み、推進体制などについてまとめている。
ニュースレター:研究の紹介や国際会議等に関連するトピックスニュースを掲載。NO1-NO6を発行した。



4.分子生物学会での展示

日本分子生物学会で、パネル展示に出展。平成21年から平成24年まで、4回 プログラム等の資料の配布と当ホームページのデモの実施、また、ポスターの展示では、プログラムの紹介と進捗、今後期待される成果について紹介した。

5.産学連携勉強会(JBA)

本プログラムへの理解と産業応用を推進することを狙いとし、(一財)バイオインダストリー協会主催の勉強会を開催した。第1回「セルイノベーションと現代疾患」、第2回「セルイノベーションデータ解析拠点における研究動向」、第3回「セルイノベーションの次世代シーケンサー拠点」、第4回「セルイノベーションにおける革新的研究」、各回30-40名の参加があった。



6.高校生向けアウトリーチ活動

宮城県立仙台第一高校、岡山県立朝日高校による東京大学分子細胞生物学研究所(白髭克彦)の見学

セルイノベーションプログラム研究課題一覧

代表研究者	代表機関	研究課題	
シーケンス拠点		(平成25年3月現在)	
林崎 良英	独立行政法人理化学研究所	次世代シーケンサー拠点整備及び運営	
データ解析拠点			
五條堀 孝	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構	データ解析拠点の構築と情報研究開発	
分担研究	分担研究者	分担機関	
	豊田 哲郎	独立行政法人理化学研究所	オミックス統合解析による高精度センシング技術の開発、および、イメージ解析のアーキテクチャ構築への対応
	宮野 悟	国立大学法人東京大学	イン・シリコ細胞システム解析のための技術開発
	見原 明	国立大学法人東京大学	セルイノベーションにおける動向調査業務並びに研究推進業務
先導研究A			
松田 道行	国立大学法人京都大学	細胞がん化シグナルネットワークの統合システム解析	
分担研究	分担研究者	分担機関	
	秋山 徹	国立大学法人東京大学	遺伝子発現解析を基盤とする細胞がん化シグナルのシステム解析・時系列リン酸化プロテオミクスによる癌細胞増殖浸潤制御システムの解明
	岡田 眞里子	独立行政法人理化学研究所	シグナル転写ネットワークのインフォマティクス解析
井上 聡	国立大学法人東京大学	次世代シーケンサーを活用した前立腺がんと乳がんの細胞制御システム機構の解明	
分担研究	分担研究者	分担機関	
	堀江 公仁子	学校法人埼玉医科大学	ホルモン治療抵抗性モデルがん細胞の作製と乳がん臨床検体におけるホルモン受容体標的因子群の発現機能解析
	間野 博行	学校法人自治医科大学	乳がん細胞におけるマイクロRNA発現プロファイルの網羅的解析

セルイノベーションプログラム研究課題一覧

代表研究者	代表機関	研究課題
先導研究A		(平成25年3月現在)
上田 泰己	独立行政法人理化学研究所	細胞比率制御ネットワークと細胞へブ学習則の解明
白髭 克彦	国立大学法人東京大学	初期発生における雌雄染色体コリオグラフィーについての革新的研究
分担研究	分担研究者	分担機関
	岸本 健雄	国立大学法人東京工業大学
		サブテーマ ライブイメージングと細胞生物学的手法による雌雄染色体コリオグラフィーの研究
岡崎 康司	学校法人埼玉医科大学 埼玉医科大学	神経細胞機能に着目した、ミトコンドリア呼吸鎖異常を起こす遺伝子変異の系統的な探索
萩原 正敏	国立大学法人京都大学	網羅的スプライシング暗号解析に基づくRNA 病の解明と治療技術の探索
分担研究	分担研究者	分担機関
	大野 欽司	国立大学法人名古屋大学
	細谷 孝充	国立大学法人東京医科歯科大学
		サブテーマ エクソン特異的アレイ・CLIPによるスプライシング制御配列の網羅的解析 スプライシング操作化合物の開発
先導研究B		
宮脇 敦史	独立行政法人理化学研究所	細胞個別的シーケンス解析のための光学的サンプリング技術の開発
伊藤 隆司	国立大学法人東京大学	細胞解析研究革新のための高性能エピゲノムシーケンス技術の開発
神原 秀記	株式会社日立製作所	単一細胞由来mRNA の網羅的定量分析用前処理技術の開発

事業 NO 4

論点等説明シート

担 当 局 研究振興局

事 業 名 革新的細胞解析研究プログラム

論 点 等

- 事業の成果は上がっているのか（成果のうち発展させるべき事項はあるのか）。その成果を国内の研究者に広めるべきではないか。
- 投入された研究費用が効率的に活用されているか。
- 今後の技術開発への支援の在り方はどうするのか。