

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2012

課題番号：21240043

研究課題名（和文） 次世代テクノロジーを駆使した疾患モデルマウス開発の高速化

研究課題名（英文） High-throughput development of disease model mice by using next-generation technologies.

研究代表者

権藤 洋一 (GONDO YOICHI)

独立行政法人理化学研究所・新規変異マウス研究開発チーム・チームリーダー

研究者番号：40225678

研究成果の概要（和文）：

独自に開発した ENU 変異マウスライブラリーが有する点突然変異を、従来法の 1000 倍以上の効率で超高速高精度に検出し、リソースとして公開する基盤を確立した。成功の鍵は、次世代シーケンサーとマウス exome 濃縮システムの導入であった。ゲノム全体のコーディング変異に特化した検出が可能となったことで、変異間相互作用をも捉え、複合形質や多因子疾患のモデルマウス開発へと当初の目的を越えて一気に開発を進めた。

研究成果の概要（英文）：

We have established ultra-throughput point mutation discovery system from the RIKEN ENU mutant mouse library. Based on this unique system, it is now possible to detect base substitutions with more than 1000-fold efficiency than those by conventional methods. The discovered mutations are openly available as live mutant mice to the research community. Furthermore, any epistatic interactions modeling complex traits/disease have also become detectable from the RIKNE ENU mutant mouse library.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2010年度	14,000,000	4,200,000	18,200,000
2011年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
2012年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
総計	35,900,000	10,770,000	46,670,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：マウス遺伝学、逆遺伝学、ゲノム機能、ミュータジェネシス、突然変異、次世代シーケンシング、量的遺伝、ENU

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は一貫して高等動物のミュータジェネシス研究に従事し、1999年から理研大規模 ENU マウスミュータジェネシスプロジェクトに参画し国際コンソーシアムのコアメンバーとして変異マウスを開発してきた。この間、国際的に「第一期 ENU マウスミュータジェネシス」「第二期ノックアウトマウスプ

ロジェクト」が進み、「第一期」「第二期」の基盤に「次世代ジーンターゲットング」を加え統合した「第三期マウスミュータジェネシス」へと国際的に展開し、これにより、ヒト疾患モデル開発とゲノム機能解明がいよいよ本格的に始まっていた。この第三期プロジェクトの鍵となる次世代ターゲットングシステムを世界で初めて実用化した代表

者自身がこの一連の国際動向をまとめた (Gondo *Nature Reviews Genetics* 2008)。この「次世代シーケンサーゲッティング」は ENU-based gene-driven ミュータジェネシスに基づく逆遺伝学法である。まず第一期 ENU マウスミュータジェネシスで産出された第一世代マウス (G1) 1 万匹の凍結精子アーカイブと、対応するゲノム DNA アーカイブからなる「点突然変異マウスライブラリー」が資源基盤となった。さらに、高速な点突然変異の一次検出システムも開発整備し、ライブラリーに蓄積した変異の概要も明らかにしていた (Sakuraba et al. *BBRC* 2005)。2002 年から誰でも利用できるよう一般に公開し 100 系統以上を体外受精法でマウスに復元し、利用者に提供し機能解析のため解析が進んでいた。統合失調モデル (Clapcote et al. *Neuron* 2007)、うつ病モデル (Clapcote et al. *Neuron* 2007)、先天性形態異常モデル (Masuya et al. *Genomics* 2007)、結核治療薬に対する肝薬理代謝異常モデル (Erickson et al. *BBRC* 2008) などがすでに成果として利用者から発表されていた。こういった一連の成果はノックアウトマウスでは決して得られないモデル系として独自性を高く評価されていたものの、変異マウスライブラリーに蓄積した変異総数 3 千万、コーディング上の変異に絞っても 30 万から 60 万の変異系統数を考慮すると抜本的な技術革新によるモデルマウス開発の飛躍的な高速化が必須であった。そこで、遺伝子ごとに変異をスクリーンするのではなく、一気に次世代シーケンサーを駆使して蓄積した点突然変異をカタログ化公開することを着想した。

## 2. 研究の目的

最新次世代テクノロジーを駆使して、マウスゲノム全体にさまざまな点突然変異をもつ系統を、世界最大のカタログとしてリソース公開を実現する。さらに、発見した変異をもつマウスの転写・代謝レベルにおける分子表現型を高速に評価できる一次スクリーン系も検討する。最終的に、多くの研究者が自由かつ融合的に利用できるリソース基盤として公開提供することで、ヒト疾患モデルマウスおよびゲノム機能解明が研究コミュニティ全体で飛躍的に加速されることを目指す。そのために、超高速全ゲノムショットガンシーケンシング法とコーディング配列領域に絞込んだシーケンシング法を、効率、速度、精度、再現性の面から、従来の変異発見システムとも定量的に比較しながら目的

を達成する。

## 3. 研究の方法

次々と開発されつつある次世代シーケンサー (NGS) を用いてマウスゲノムから点突然変異検出を実現する。すでに構築し稼働させている世界最高速変異検出システムである TGCE 法、TILLING/Cel1 切断法、HRM 法と、速度および精度について比較解析し、より高速高精度なシステムへと開発する。NGS はいずれも whole genome shotgun 法であり、短く超大量に解読するシステムである。こういった方法は、未知のゲノム配列全解読には反復配列やコンテイングをつないでいく上でまだ不適であるが、本研究は、既知の C57BL/6 ゲノム上に生じた 1 塩基置換を検出する再シーケンシングが目的であるので全く問題ない。個別の PCR プライマー設計を必要としない大規模な解読システムであり、本研究の目的達成に適している。また、ランダムにゲノムワイドに変異を検出すると、コーディング配列は全ゲノムの 1~2% に過ぎないので、ほとんどがノンコーディング配列に発見される。もちろん、ノンコーディング配列は重要で、すでに成果発表している先天性形態異常モデル (Masuya et al. *Genomics* 2007) は、転写に影響する cis エlement 上に発見したものであり、そういった重要な機能をもつノンコーディング配列の抽出と変異検出もすでに行なっている (Sakuraba et al. *Mammalian Genome* 2008)。とは言え、whole genome shotgun で蓄積した変異をカタログ化する場合、まずは、コーディング配列に蓄積した 18~36 万個のアミノ酸置換と 3~6 万個のノックアウト相当変異に絞り込んだカタログ化が研究コミュニティへの貢献度が高い。そこで、コーディング配列のみを抽出濃縮した次世代シーケンス法、および、それにとまらぬ見落としおよび偽変異の増加を最小限に抑える方法も並行して開発する。

## 4. 研究成果

2009 年度には、ENU 変異マウスライブラリーに蓄積した点突然変異カタログ化については、まず従来法 HRM 検出でより安価簡便高速に年間 100 変異発見を達成した。また、2009 年 4 月に市販化された SureSelect システムを利用して、分担者福村が 2 匹の変異マウスゲノム中のタンパク質コーディングエキソンのべ 3.7Mb 領域を濃縮するシステム開発に着手した。濃縮したゲノム DNA を Illumina 次世代シーケンサーを用いて連携研究者河合が解析し 2010 年 1 月にシーケンスデータが送られて来た。福村を中心として解析したところ従来 1 Mb に 1 個発見していた ENU 誘発変異を 1 匹の 3.5Mb 領域から 2 週間ほどの情報解析によってすでに 6 個発見した。これま

での倍以上の変異が発見できる可能性がこの時点で示され、第1の目標としていた次世代シーケンサーでコーディング配列上の変異発見の可能性が証明された。第2の目標である分子表現型においては、SuFu 遺伝子点突然変異系統が脳発生異常を示すことを分担者牧野が確立し、その12.5日胚の脳からmRNAを抽出し、河合が Illumina を用いてトランスクリプトーム解析を行った。分担者村田は、結核治療薬イソニアジドに強い副作用を示す Nat1 変異系統にイソニアジドを投与し肝臓や尿糞などを回収し、連携研究者菊地が NMR メタボロームで解析した。基礎結果を村田が分子生物学会にて発表した。

2010年度は、ゲノムの1%強を占めるタンパク質コーディング配列全領域に誘発された変異を検索できるシステムをさらに確立した。まずアジレントテクノロジー社との連携でマウスゲノムDNAから全コーディング配列49.6Mbを濃縮するシステムを確立した。次に、超高速シーケンサーAB SOLiD3plusを用いて解析した結果、1ゲノムから67変異を検出できた。また、再現性を4ゲノムで確認したところ、2ヶ月間で約219変異を検出できた。すなわち、1ゲノム当たり少なくとも50変異、年を通してこの解析に集中すれば24ゲノムから1200以上の変異を発見できる。年間当たり100変異ほど発見してきた従来法に比べこの時点で12倍も早く検出できるシステムを確立できた。この成功により以下のような全く新しい多因子疾患モデル開発が可能となった。いままで国内外に提供してきた標的遺伝子に変異をもつマウス系統には、発見変異以外に数千の変異をどこかに有するため6世代以上戻し交配を2年以上実施して除外したのち表現型解析を行っていたが、次世代シーケンサーでゲノム上50以上の変異を網羅できるようになったことで周囲の変異のなかで影響を及ぼす変異をも直接同定できるようになり、戻し交配が不要となった。直ちに表現型解析が行えるうえ、いままで除外していた遺伝子間相互作用をもたらす変異さえも同定したモデルマウス開発が可能となったのである。この成果を2010年度日本遺伝学会で発表報告しベストペーパー賞を受賞した。超高速シーケンサーとそのインフォーマティクス基盤を確立したことで、RNA タグ解析に基づく大規模トランスクリプトーム解析も並行して進めた。

比較対象としている従来法での点突然変異検出では2002年9月公開以来、総数809年間約90の点突然変異を発見し、世界最大規模最高速度の、逆遺伝学的点突然変異マウス提供システムである。これと比較して、本研究で開発した超高速法では、最終的にSOLiD4を用いて2ヶ月で8ゲノム解析し800変異以上発見できる。年間フル稼働すれば

4800変異発見でき、従来法の50倍以上のペースとなる。1変異発見する費用も4400円と、従来法より費用対効果を22.7倍高めた。すなわち、総合的に変異発見効率を1100倍以上高めた。予想を遥かに超えた大成果として申し分ない結果である。

最終的にライブラリーから発見した変異も2000を越え要望に応じて提供できる。実際に解析した変異系統からは、Wntシグナル伝達の鍵となるbetaカテニン遺伝子に発見した変異が、普遍的に発現している遺伝子でありながら、極限られた発生時期のそれも限られた生殖組織にのみ異常をもたらし、結果として卵や精子は正常ながら不妊を呈する疾患モデルが確立できた。また、Hhシグナル伝達においてGli転写因子を正負両面で制御しているSuFu遺伝子に発見した変異からは、これまでのGli制御の定説を覆す新しい分子機構を明らかにした。いずれも標的遺伝子に10を越えるさまざまな点突然変異群をライブラリーから発見樹立し、1アミノ酸置換による機能低下型の表現型の解析可能になったために新発見および新しいヒト疾患モデルの開発につながった。また、ライブラリーのそれぞれの変異系統はこれまで少なくとも平均3000個の点突然変異を有すると推定していたが、超高速DNAシーケンシングによって変異検出精度があがったために、1系統あたり少なくとも平均5000個有することが新たにわかった。従来は標的遺伝子に発見した変異の単一効果のみを解析するため3年以上かけて戻し交配し他の変異を取り除くのが常法であったが、1系統あたりゲノム全体に100以上のコーディング変異を網羅できるようになったことで、戻し交配をすることなく即座に交配し修飾遺伝子など変異間相互作用まで捉え体系的な多因子疾患モデル開発が、本研究の当初の目的を越えて具体化した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

1. Rivkin E, Almeida SM, Ceccarelli DF, Juang YC, Maclean TA, Srikumar T, Huang H, Dunham WH, Fukumura R, Xie G, Gondo Y, Raught B, Gingras AC, Sicheri F, Cordes SP. (2013) The linear ubiquitin-specific deubiquitinase gumby regulates angiogenesis. Nature 2013 May 24. doi: 10.1038/nature12296. [Epub ahead of print] PMID: 23708998
2. Toki H, Inoue M, Motegi H, Minowa O, Kanda H, Yamamoto N, Ikeda A, Karashima Y, Matsui J, Kaneda H, Miura I, Suzuki T, Wakana S, Masuya H, Gondo Y, Shiroishi T, Akiyama T, Yao R, Noda T. (2013) Cancer

- Sci. 2013 Apr 2. doi: 10.1111/cas.12161. [Epub ahead of print] PMID: 23551873
3. Law KK., Makino S, Mo R, Zhang X, Puviindran V, Hui CC (2012) Antagonistic and cooperative actions of Kif7 and Sufu define graded intracellular Gli activities in Hedgehog signaling. PLoS One 7(11) e50193-1-e50193-8. doi: 10.1371/journal.pone.0050193. PMID: 23166838
  4. Shoji H, Toyama K, Takamiya Y, Wakana S, Gondo Y, Miyakawa T.(2012) Comprehensive behavioral analysis of ENU-induced Disc1-Q31L and -L100P mutant mice. BMC Res Notes 5: 108. doi: 10.1186/1756-0500-5-108. PMID: 22348257
  5. Lazar NL, Singh S, Paton T, Clapcote SJ, Gondo Y, Fukumura R, Roder JC, Cain DP. Missense mutation of the reticulon-4 receptor alters spatial memory and social interaction in mice. Behav Brain Res. 2011 Oct 10;224(1):73-9. doi: 10.1016/j.bbr.2011.05.020. Epub 2011 May 27. PMID: 21645550
  6. Gondo, Y., Murata, T., Makino, S., Fukumura, R., Ishitsuka, Y. (2011) Mouse Mutagenesis and Disease Models for Neuropsychiatric Disorders. Curr Top Behav Neurosci. 7: 1-35. [Epub ahead of print 2011 Feb 5] doi: 10.1007/7854\_2010\_106. PMID: 21298381
  7. Janes DE, Chapus C, Gondo Y, Clayton DF, Sinha S, Blatti CA, Organ CL, Fujita MK, Balakrishnan CN, Edwards SV (2011) Reptiles and mammals have differentially retained long conserved non-coding sequences from the amniote ancestor. Genome Biol Evol. 3: 102-113. [Epub ahead of print 2010 Dec 23] doi: 10.1093/gbe/evq087. PMID: 21183607
  8. Gondo Y, Fukumura R, Murata T, Makino S. (2010) ENU-based gene-driven mutagenesis in the mouse: a next-generation gene-targeting system. Exp Anim. 2010;59(5):537-48. PMID: 21030782
  9. Gondo Y (2010) Now and future of mouse mutagenesis for human disease models. J Genet Genomics. 2010 Sep;37(9):559-72. PMID: 20933210
  10. Wada Y, Furuse T, Yamada I, Masuya H, Kushida T, Shibukawa Y, Nakai Y, Kobayashi K, Kaneda H, Gondo Y, Noda T, Shiroishi T, Wakana S. (2010) ENU mutagenesis screening for dominant behavioral mutations based on normal control data obtained in home-cage activity, open-field, and passive avoidance tests. Exp Anim. 2010;59(4):495-510. PMID: 20660996
  11. Furuse T, Wada Y, Hattori K, Yamada I, Kushida T, Shibukawa Y, Masuya H, Kaneda H, Miura I, Seno N, Kanda T, Hirose R, Toki S, Nakanishi K, Kobayashi K, Sezutsu H, Gondo Y, Noda T, Yuasa S, Wakana S. (2010) Phenotypic characterization of a new Grin1 mutant mouse generated by ENU mutagenesis. Eur J Neurosci. 2010 Apr;31(7):1281-1291. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20345915
  12. Sato H, Suzuki T, Ikeda K, Masuya H, Sezutsu H, Kaneda H, Kobayashi K, Miura I, Kurihara Y, Yokokura S, Nishida K, Tamai M, Gondo Y, Noda T, Wakana S. (2010) A monogenic dominant mutation in Rom1 generated by N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis causes retinal degeneration in mice. Mol Vis. 2010 Mar 10;16:378-91. PMID: 20300562
  13. Gondo, Y., Fukumura, R., Murata, T., Makino, S. (2009) Next-generation gene targeting in the mouse for functional genomics. BMB Reports 42(6): 315-323. PMID: 19558788
  14. Labrie, V., Fukumura, R., Rastogi, A., Fick, L.J., Wang, W., Boutros, P.C., Kennedy, J.L., Semeralul, M.O., Lee, F., Baker, G.B., Belsham, D.D., Barger, S.W., Gondo, Y., Wong, A.H.C., Roder, J.C. (2009) Serine racemase is associated with schizophrenia susceptibility in humans and in a mouse model. Human Molecular Genetics 18(17): 3227-3243. doi: 10.1093/hmg/ddp261. Epub 2009 May 30. PMID: 19483194
  15. Gondo, Y., Fukumura, R (2009) ENU-induced mutant mice for a next-generation gene-targeting system. Progress in Brain Research 179: 29-34. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17904-9. Epub 2009 Nov 20. PMID: 20302815
- [学会発表] (計 30 件)
1. Gondo Y (2013) High-resolution detection of germline single nucleotide variations in the mouse by next-generation re-sequencing. International Workshop: RERF Radiation Research in the Post-genomic Era Hiroshima Japan. March 7, 2013.招待講演
  2. Gondo Y, Fukumura R, Murata T, Makino S (2013) From monogenic to polygenic modeling of human diseases by mouse mutagenesis and next-generation sequencing (NGS). Joint Conference of Human Genome Meeting 2013 and 21st International Congress of Genetics. Singapore, Singapore. April 16, 2013.
  3. Shibata N, Ohoka N, Sakuraba Y, Gondo Y, Naito M (2013) Destabilization of FLICE-like

- inhibitory protein long (FLIPL), an anti-apoptotic and anti-necrotic protein, through ubiquitin-proteasome system by a stop codon read-through mutation. The 9th AACR-Japanese Cancer Association Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research. Maui, USA. Feb. 22, 2013
4. 榎藤洋一 (2013) SNV/SNP 検出を目的とした次世代シーケンシングと問題点: 理研 ENU 変異マウスライブラリーの提供. 第 30 回生命医学セミナー, 福岡, 2013 年 2 月 4 日. 招待講演
  5. 村田卓也, 福村龍太郎, 牧野茂, 榎藤洋一 (2012) Complex traits と ENU mutagenesis; Reverse Genetics から Forward へ. 平成 24 年度国立遺伝学研究所研究会「マウス Forward Genetics の新潮流: Common diseases (complex traits) のマウス遺伝学」三島市, 2012 年 12 月 7 日招待講演
  6. Murata T, Toki H, Ishitsuka Y, Kaneda H, Makino S, Fukumura R, Wakana S, Noda T, Gondo Y (2012) Epithelial Organizations were defected during seminal vesicle and vaginal formation in a new *Ctnnb1* infertile model mouse. The 26th International Mammalian Genome Conference (IMG2012) St. Pete Beach USA, Oct. 2012. 口演採択演題
  7. Gondo Y (2012) Exome target enrichment kit for NGS of a model organism, mouse: Assessment of NGS analysis pipelines by bona fide reference sequence and positive control dataset. The 2nd Next Generation Sequencing Asia Congress 2012. Singapore, Singapore Oct. 2012
  8. Gondo Y (2012) Feasibility study of genomewide quantitative trait analysis based on ENU mutant mouse library and deep exome sequencing.(selected for oral presentation) Complex Trait Community 11th Annual Meeting (CTC2012). Paris, France. June 2012. 口演採択演題
  9. 榎藤洋一 (2012) 理研 ENU 変異マウスライブラリーの新しい利用システム: NGS を活用した多因子疾患モデルの提供. 第 4 回 RCAI-CGM 合同セミナー, 横浜. 2012 年 5 月招待講演
  10. Gondo Y (2012) ENU mutagenesis in the mouse and next-generation sequencing. FDA/NCTR Seminar. Jefferson, USA. May 2012. 招待講演
  11. Gondo Y (2012) Deep mouse exome sequencing provides positive and negative control dataset for the NGS pipeline for variant detection. The 14th MAQC/SEQC Project Meeting: Advancing Translational and Regulatory Sciences for Personalized Medicine. Washington DC, USA. May 2012. 招待講演
  12. Gondo Y, Fukumura R, Murata T, Makino S (2012) Evaluation of deep exome sequencing for the discovery of novel SNPs and de novo mutations by using the mouse model. X-Gen Congress and Expo. San Diego, USA. March 2012 (Oxford Nanopore Poster Award 受賞)
  13. 榎藤洋一 (2012) 遺伝子間相互作用まで視野に入れた疾患モデルマウスの逆遺伝学的開発と利用. 発生工学・疾患モデル研究会第 91 回定例会「ラットとマウスの新たな展開」東京. 2012 年 2 月招待講演
  14. Gondo Y (2012) New reverse genetics for human disease modeling with the next generation sequencing (NGS) of whole mouse exome. The 7th SALAS and 6th AMMRA Regional Conference 2011. Singapore, Singapore. Nov.-Dec. 2012.招待講演
  15. Gondo Y (2012) Toward the modeling complex traits and gene-to-gene interactions. The 6th AMMRA Council Meeting. Singapore, Singapore. Nov. 2012.招待講演
  16. 榎藤洋一, 福村龍太郎, 小瀧逸人 (2012) 次世代シーケンサーを用いたマウスゲノムにおける変異検出. 日本環境変異原学会第 40 回大会. 東京, 日本. 2012 年 11 月. シンポジウム招待講演
  17. 榎藤洋一 (2012) 都医学研セミナー (平成 23 年度開催分) 東京 日本 11 次世代テクノロジーを導入した逆遺伝学とモデルマウスの開発. 招待講演
  18. 榎藤洋一, 福村龍太郎, 村田卓也, 牧野茂 (2012) 単一遺伝子形質と量的形質のあいだをつなぐ新しい変異マウスライブラリーの開発と利用公開. 日本遺伝学会第 83 回大会. 京都, 日本. 2012 年 9 月招待講演
  19. Gondo Y (2012) *Developments in Mutagenesis and Genomics: a RIKEN perspective*. The 3rd Mouse Neurological and Behavioural Forum (MNBF3). Sheffield, UK. July 2012. 招待基調講演
  20. Gondo Y, Fukumura R, Murata T, Makino S (2012) *Deep sequencing of mouse exome for modeling human diseases encompassing gene-to-gene interactions*. Mouse Genetics 2011, Joint Conference of the IMGS, CTC, and GSA. Washington DC, USA. June 2012. Selected for Plenary Session Talk.
  21. 榎藤洋一 (2011) 遺伝子間相互作用も視野に入れたモデルマウスの提供. 第 558 回北里医学会学術講演会 相模原市、神奈川県 2011 年 3 月 7 日 (招待講演)

22. Gondo Y, Fukumura R (2011) Target sequencing of whole mouse exome: new bioresources for modeling human genome analyses. International Conference on the Status of Plant and Animal Genome Research (PAG-XIX), Jan. 17, 2011, San Diego, USA. Invited workshop presentation
23. Gondo, Y. (2011) Mutant mouse: bona fide biosimulator with various next-generation technologies for new information biology. The 9th Asia Pacific Bioinformatics Conference (APBC2011), Jan. 13, 2011, Incheon, Korea. Invited Symposium presentation.
24. Gondo Y (2010) Toward the development of new epistatic mouse model resources with the next-generation sequencers. The 4th AFLAS Congress Meeting/5th AMMRA Annual Meeting/11th CSLAS Annual Meeting. Nov. 8, 2010, Taipei, Taiwan. Invited speaker.
25. Murata, T., Makino, S., Fukumura, R., Gondo, Y. (2010) New sterile model mouse from RIKEN ENU-based gene-driven mutagenesis. The 24th International Mammalian Genome Conference (IMG2010). Oct. 18, 2010, Crete, Greece. The Outstanding Poster Award受賞発表.
26. 榎藤洋一、福村龍太郎、村田卓也、牧野茂 (2010) 次世代版ジーンターゲットイングシステムに基づく遺伝子間相互作用解明のためのモデルマウスリソース. 日本遺伝学会第82回大会、9月21日、札幌. 大会ベストペーパー賞受賞発表.
27. 榎藤洋一 (2010) 超高速シーケンサーによる全マウスエキソーム解析: 機能変異およびSNPの網羅的探索に向けて. 2010アジレントゲノミクスフォーラム, 6月10日, 東京. 招待基調講演
28. Gondo, Y. (2009) Long Conserved Noncoding Sequences (LCNS) in Vertebrates. The 13th Evolutionary Biology Meeting at Marseilles, Marseilles, France, Sept. 2009. 招待講演
29. Gondo, Y., Fukumura, R., Murata, T., Makino, S. (2009) Functional genomics with next-generation gene-targeting. The 8th International Workshop on Advanced Genomics Expansion of Genome Science (AGW2009) Tokyo, Japan, June 2009, Excellent Poster Award受賞
30. Gondo, Y. (2009) Trends in the Mouse Mutagenesis Projects and Future Perspectives of Asian Network. The 2009 Symposium of the Korean Association for Laboratory Animal Science (KALAS). Cheongju, Korea, April 2009. Invited Keynote Speaker.

[図書] (計3件)

1. Gondo Y (2013) Mouse Models for Human

Diseases by Forward and Reverse Genetics. in "Animal Models for the Study of Human Disease (Ed. by M. Conn)" Academic Press/Elsevier, in press.

2. 福村龍太郎、榎藤洋一(2011)第II部新しいリソース・リサーチツール第1章 新しいリソース第1節 マウスの第3項 ENU マウスミュータジェネシス. 「生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール」pp. 445-453. エル・アイ・シー、東京.
3. Gondo, Y. (2010) Do Long and Highly Conserved Noncoding Sequences in Vertebrates Have Biological Functions? In "Evolutionary Biology: Concepts, Molecular and Morphological Evolution" (ed. P. Pontarotti). pp.187-206. Springer, Heidelberg, Germany. Sept. 1, 2010.

[その他]

ホームページ等

[http://www.brc.riken.jp/lab/intro\\_mutants.html](http://www.brc.riken.jp/lab/intro_mutants.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

榎藤 洋一 (GONDO YOICHI)

独立行政法人理化学研究所・新規変異マウス研究開発チーム・チームリーダー

研究者番号: 40225678

### (2) 研究分担者

福村 龍太郎 (FUKUMURA RYUTARO)

独立行政法人理化学研究所・新規変異マウス研究開発チーム・開発研究員

研究者番号: 90392240

村田 卓也 (MURATA TAKUYA)

独立行政法人理化学研究所・新規変異マウス研究開発チーム・開発研究員

研究者番号: 70305001

牧野 茂 (MAKINO SHIGERU)

独立行政法人理化学研究所・新規変異マウス研究開発チーム・開発研究員

研究者番号: 30462732

### (3) 連携研究者

菊地 淳 (KIKUCHI JUN)

独立行政法人理化学研究所・先端 NMR メタボミクスチーム・チームリーダー

研究者番号: 00321753

河合 純 (KAWAI JUN)

独立行政法人理化学研究所・LSA システム構築グループ・プロジェクトディレクター

研究者番号: 30391923