

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25241016

研究課題名(和文) 超高速ゲノム解読に基づくマウス生殖細胞誘発変異検出と微量変異原リスク評価法の確立

研究課題名(英文) Detection of mouse germline mutations by ultra-throughput genomic analyses and development of the risk assessment system for low-dose mutagens

研究代表者

権藤 洋一 (Gondo, Yoichi)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号：40225678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：変異原リスク評価や遺伝学/進化学研究に必須な自然発生突然変異を、大規模網羅的に検出する完全遠縁交配法を立案し、近交系マウスと超高速シーケンシング技術を用いて高精度に検出した。これで微量変異原のリスク評価などへの応用の道が拓けた。マウス交配ながらわずか1年で1000を超える自然発生突然変異を蓄積検出できた。さらに大家系のどの個体に変異が最初に生じたかトレース同定にも成功しその多くが個体発生の極めて初期に生じていたという予想外の新発見も得た。一方で点突然変異がどのような機能変化をマウス個体に及ぼすか疾患モデルも含め多数確立し、一連のデータから結果まで公開するためのプラットフォームも構築した。

研究成果の概要(英文)：We originally developed a “complete outbreeding method,” with which we succeeded in accumulating more than 1000 spontaneous mutations to a standard mouse inbred strain just in a year. We comprehensively identified de novo germline mutations as well as predisposed genetic variations with extremely high precision, which should give a powerful tool for the genetic risk assessment like very low dose radiations. We also succeeded in tracing the origin of each identified mutations in each pedigree and found that many de novo mutations had arisen in a very early developmental stage. In parallel, we analyzed the biological functions of newly induced mutations and identified and established many mutant strains encompassing human disease models. We also constructed an open platform to make all the dataset and results available to the community.

研究分野：遺伝学

キーワード：自然発生突然変異 ゲノム解析 トランスクリプトーム解析 ビッグデータ ミュータジェネシス ゲノム機能解析 集団遺伝学 バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

自然発生突然変異なしに生物進化はない。一方で、突然変異はさまざまなヒト疾患の原因にもなりほとんどの変異が生物学的に有害な効果を示す。さまざまな環境変異原による突然変異率の上昇がリスク評価の指標となっている根拠である。このように突然変異は進化には必須ながらほとんどは生物学的に有害という、相反する特性をもっている。遺伝学研究や環境変異原研究にとって、いつどこでどのようにどういった自然発生突然変異がゲノムに生じるかという情報が重要である。しかし、自然発生突然変異は極めてまれにしか生じないため、とくに、30億塩基対2セットからなるヒトなどほ乳類においては、従来、検出することは特殊な実験材料など用いない限り不可能であった。

マラーがX線によって人工的に突然変異を高頻度に誘発出来ることを発見して以来、さまざまな変異原を用いたミュータジェネシス研究が、化学変異原なども含め、先行してきた。変異原によってどのくらいの変異が誘発されるかを評価する場合、変異原を十分量投与する実験解析では自然発生突然変異はゼロとみなして解析できる。しかし、微量な変異原のリスク評価の場合は、自然変異から極わずかに上昇した変異率を検出する必要がある。言い換えると高精度な自然発生突然変異の検出ができなければ、微量放射線など微量変異原がもたらす生物学的影響の評価はできない。近年、次世代シーケンシング(NGS)とも呼ばれる超高速シーケンシング技術が飛躍的に進展し、ようやく、自然発生突然変異を、大規模網羅的にトリオ解析などを通して検出できるようになりさまざまな生物種で解析が進み出した。

2. 研究の目的

NGS技術が進んだとは言え、両親とその子のゲノム解読から変異を検出するトリオ解析では、そもそもその子ゲノムに新たに生じた変異の絶対数そのものが検出限界である。自然に生じる変異数はヒトトリオ解析からヒト二倍体ゲノムあたり平均でわずか60個程度と報告されている。100%検出できたとしてもこの60個を超えることはできない。これでは高精度な微量変異原評価は不可能である。そこで、本研究では：

(1)自然発生突然変異をまず1000を超える規模で蓄積するシステムを遺伝的背景の明らかかなマウス近交系を用いて開発する。

(2)NGSなど超高速にゲノム配列を決定する最新技術を駆使して、変異を蓄積したゲノムを解読し、蓄積された変異を高速高精度に抽出するインフォーマティクスパイプラインの整備を行う。さらに抽出した変異の真偽を検証する実験系まで確立する。

以上の高速網羅的変異検出システムを通して、実際に蓄積交配と検出実験を行い、最終的に、高精度な生殖細胞系列突然変異率の

推定値を得る。これにより、遺伝学や進化学に正確な情報を与えるとともに、誰でもその再現性を追試でき、異なる遺伝的背景での変異率など、さまざまな条件下で高速高精度な変異検出研究を可能とする解析系を確立する。また、標準となるバックグランド変異率が明らかになることで微量変異原のリスク評価の精度を飛躍的にあげうる基盤データを提供する。さらに、その大規模な変異検出数から詳細な変異スペクトル解析も並行して行い、生じる変異の質的な違いも解析する。このように、次世代に遺伝して行く自然発生突然変異がいつどこでどのようにどういった形で生じるか、生きたマウスと交配を用いて本申請研究の4年程度の期間で高速に結果を得ることを第一の目的とする。

(3)一方で、ゲノムに生じる変異の生物学的機能変化を捉えることは、上述した「相反する特性」の解析に不可欠であり、ENU誘発変異なども駆使してさまざまなゲノム変異がもたらす機能的変化を解析する。

最終的に、本研究で得られたデータや結果を一般に広く公開するプラットフォームを開発し公開基盤も確立する。

3. 研究の方法

(1)自然発生突然変異を1000規模で蓄積できるシステムの開発

本研究申請時、ヒトトリオ解析から突然変異率 1.2×10^{-8} /bp/世代という報告があり、マウスでも同等と仮定して1000を超える変異を蓄積するための交配スキームを理論的に開発立案する。実際に遺伝的背景の明らかでだれでも入手可能なC57BL/6J近交系マウスを用いて、立案した蓄積交配実験を行い、理論との違いも含め検証する。交配に用いたマウスは初代からすべて凍結保存し、すべてのゲノムDNAサンプルを調製整備できるよう保管アーカイブ化する。

(2)超高速シーケンシングによる蓄積変異の検出とトレース

材料として変異がもっとも蓄積したメス個体のゲノムDNAを用いる。理由はX染色体上に生じた変異も2倍体のメスゲノムであれば、常染色体上の変異と同等に検出できるためである。

解読したfastq配列を、公開されているマウスゲノム参照配列(GRCm38.p4; mm10)に当て、その違いから変異の一次候補を抽出する。このマウス参照配列決定はC57BL/6J近交系統を解読したものであり、われわれが用いたC57BL/6JJcl近交系統とは1989年に分岐した。まず近交系なので、二倍体ゲノム全体がホモ接合のハプロイドゲノムに相当し変異検出が容易である。また、通常の実験精度ではこの2つの系統は遺伝的に同一と見なされるので、そのゲノム本来の参照配列が変異検出に利用できるという利点もある。さらに、われわれの変異検出精度が従来のレベルを遥かに越えることができれば、1989年に

分岐以来の極めて短期間における分子進化を4年の研究期間内に捉えることが出来ることを意味する。言い換えると「実験分子進化学研究」が可能となる。

抽出した一次変異候補から、蓄積交配中に新たに生じた変異だけをフィルター抽出するインフォーマティクスパイプラインをさらに構築する。

最終的に、得られた新規変異の真偽を、わずかに含まれる微量な変異まで検出できる Ampli-con-seq 法を用いて実験的に検証する。この実験検証を全ゲノム解読した末代個体にだけでなく、蓄積交配した家系マウスの全初代個体および各世代の直系個体全体を用いて検証することで、発見した変異が蓄積交配家系のどの個体に最初に生じその後どのように遺伝しているかまでトレース同定する。また、初代がもともと持っていた変異か、交配開始後に新たに生じ蓄積した変異かの識別も可能となる。

(3) 新たに生じた突然変異の生物学的影響の解析

検出できる自然発生突然変異は研究期間の後半になるので、検出の一次標的としている一塩基置換を効率よく誘発する ENU 変異をホモ接合として形質変化を解析する。また研究期間中に新たにゲノム編集技術が広く利用可能となったので、小さな欠失挿入の生物学的影響も CRISPR-Cas9 法を用いて新たに加えた。

さらに、網羅的分子表現型解析の基盤となる C57BL/6JxJcl 系統の各臓器から抽出した RNA を用いて転写 BodyMap 構築も行い分子表現型解析の標準データを整備する。

4. 研究成果

(1) 完全遠縁交配法の理論的構築と実施

DNA 酸化損傷修復能を欠損する系統を用いた変異蓄積と検出可能性の検討
分担研究者大野らが確立していた DNA 酸化損傷修復遺伝子 Mth1, Ogg1, Mutyh をすべてホモ接合に欠損する1ペア由来の200匹を超える大家系を用いて変異蓄積と検出が可能か、またその由来をトレースできるか検証した。マウス 49.6 Mb 全エクソームシーケンシング (WES) データから変異検出を行った。その結果、もっとも継代が進んだ3個体のゲノムから総数 297 個の塩基置換の抽出、および由来のトレースに成功した (Ohno, Gondo, et al. 論文)。

交配中に新たに生じた変異はほぼすべて GC から TA へのトランスポージョンであり、酸化損傷特有の変異スペクトルも確認できた。この結果から、変異さえ十分に蓄積されれば1塩基置換を効率よく検出できることが示された。

完全遠縁交配法の立案と実施

16 個体 8 ペアの G1 世代マウスをそれぞれ交配し、各ペアの G2 産仔群のなかから雌もしくは雄を1匹のみ、計8個体4ペア選んで交

配すると、G1 配偶子に初めて生じた変異はヘテロ接合として半数が G3 産仔群に遺伝する。同様に G3 の各リッターから1匹のみ使って計4個体2ペアを交配し、G4 産仔群2リッターを得て、おなじく雌1個体雄1個体を交配し、最終的に G5 産仔1リッターを得る。これが立案した完全遠縁交配法である。この交配スキームでは、G1 世代以降に新たに生じた変異がホモ接合となることはないので、劣性有害な変異も淘汰されることなく蓄積し G5 個体にメンデル遺伝していく。ただし、キロショウジョウバエなどで変異蓄積実験に用いられるようなランサー染色体など用いていないので、減数分裂の度にももとの親が有していた変異も、新たに生じて蓄積された変異も 1/2 の確率で次世代に遺伝子し、そのゲノムに更に新たな変異が加わるという蓄積様式となる。すなわち：

初代マウスゲノムがすでに持っている変異数を平均 $2K$ 個/2 倍体ゲノムとして、各配偶子には毎代平均 m 個/半数体配偶子ゲノムが加わるとすると、 G_i 世代がもつ2倍体ゲノムあたりの平均変異数 $M(i)$ は以下の漸化式で示される：

$$M(1) = 2K$$

$M(i) = M(i-1) + 2m$ ($i = 2, 3, 4, 5, \dots$)
となり、毎世代、 $2m$ 個ずつ蓄積されることがわかる。そして本研究で解析する G5 マウスゲノムが持つ変異数：

$$M(5) = 2K + 8m$$

となる。

変異率およびゲノムサイズとして、ヒトとマウスとはほぼ同等と仮定し、変異率 1×10^{-8} /bp/世代および30億 bp を当てはめると

$$m = 30 \text{ となり、}$$

$$M(5) = 2K + 240$$

が得られるので、G5 ゲノム1サンプルには240個、この完全遠縁交配を8家系独立に確立すれば、G5 個体8ゲノムサンプルには合計1920個が蓄積される。

以上の理論構築に基づき完全遠縁交配法を33匹のマウスから開始した。本来であれば16匹のマウスから開始する完全遠縁交配を8家系開始するためには96匹48ペアのマウスから開始するのが単純明解ではあるが、最初に生じた変異が G2 に遺伝するのは、G1 のひとつひとつの配偶子すなわち卵か精子であり、48個の独立な G1 卵と48個の独立な G1 精子から48匹の G2 受精卵由来の G2 個体を得ることができればよい。G1 マウスが産出する配偶子はどれも独立な変異をもつので、極端なケースとしては100個程度の卵を数匹の雌から誘発排卵法で得たのち、1匹の G1 精子と体外受精して G2 マウス48ペア以上得られればよいことになる。本研究では、用いた C57BL/6JxJcl 元集団がすでに持っていた変異数 $2K$ も偏りなく推定できるよう33匹の G1 から交配を開始した。そのうち G1 雌雄29匹が G2 産仔が得られた。このように産仔が得られないケースもあり雌雄の産仔数が 50 : 50

から偏ることもある。また、この完全遠縁交配法では、欠員が生じた場合、他から補完できないため同等のマウス群をバックアップ交配で用意しておく必要もある。H25年7月にG1交配開始しH26年7月にG5マウス採材が始まりちょうど1年で最終的に：

G1 個体数：33 匹（うち4匹は産仔無し）
G2 個体数：135 匹
G3 個対数：283 匹
G4 個体数：183 匹
G5 個体数：205 匹

を得た。このすべてのマウスを凍結保存し、さらに、尾の一部からゲノムDNAも抽出アーカイブ化した。再現性の確認や追試などほぼ無制限に実施出来る自然突然変異アーカイブが確立できた。

(2)超高速シーケンシングによる蓄積変異の検出とトレース

完全遠縁交配法を用いて独立な8家系からG5メス1H、2H、...、8Hを得てゲノムDNAを抽出した。本研究申請時は、全エキソーム解読で解読する予定であったが、本基盤研究A課題をもとにH26年度新学術領域研究ゲノム支援課題として申請、この8個体の全ゲノム解読が採択されたため、解析規模を遺伝子コーディング領域から全ゲノム領域へとほぼ60倍に拡充できた。変異検出、実験検証、家系トレースの結果、最終的に449個の新規塩基置換を同定し 5.4×10^{-9} /bp/世代(4.8-5.8 $\times 10^{-9}$ /bp/世代 95%CI)という報告されている従来の信頼限界を一気に半減し高精度な自然発生突然変異率の推定に成功した。

また、8匹のG5に共通して参照配列と異なるホモ接合塩基対が4601個検出され、1989年に分岐後に固定された亜系統間SNPとしてすでに公開した(<http://ja.brc.riken.jp/lab/mutants/standardmousegenome/contents.htm>)。この固定SNPは分岐時のゲノム情報がないため、参照配列から変異したものか、もしくは、その逆か判別できない。しかし、新しく発見した449変異は、参照配列が変異して生じたことがわかっているので、1年の交配実験で塩基置換の方向性まで捉えることができ、分子進化をはじめて実験室で捉えることを可能とした。例えば、スペクトル解析から全塩基置換の72.5%はGCペアに生じており、3/4の塩基置換がATペアに生じるENU変異や、ほぼ100%GCからTAへのトランスポージョンを起こしていた上記トリプルロックアウトマウスでの塩基置換スペクトルと全く異なる特性を示すことまでわかった。

トレース実験の結果から、親子間直系だけでなく兄妹間でもすべてメンデル遺伝が確認されているだけでなく、最初に変異が見つかった個体において、野生型アリルと変異型アリルが50:50のヘテロ接合から有意に乖離し、変異型アリルが少ないケースが25%以上確認された。このトレース実験も含めゲノム配列を決めたDNAは尾の一部から抽出したサンプルであることを考えると、発生のごく

初期に1つの細胞の片側アリルに変異が生じ、そのモザイク比率を反映して、発生分化が進み、卵や精子の一部にも変異をもった細胞が分化して次世代以降に遺伝したと考えられる。実際に、この50%から乖離して変異アリルが見られる現象は、最初に変異が見つかった個体以外では全く認められなかった。もし、実験誤差や何か他の変動する原因で乖離するのであれば、次世代以降にヘテロ接合で遺伝した兄妹も含めた個体にも同様に25%以上の確率で50:50から乖離が認められるはずであるがすべて50%前後であった。さらには、G1群にもともと存在していたまれなSNPもこの8家系総数800匹を越える個体の多くにヘテロ接合で遺伝しているが50:50からの乖離は全く認められなかった。乖離の度合いは、もし2細胞期に1アリルだけに変異が生じて同じ比率で全ての細胞に分化すれば変異アリルが25%モザイク比で、4細胞期に生じれば12.5%モザイク比、8細胞期に生じれば6.25%モザイク比で、しかも、必ず変異アリルが少ない割合で見つかるはずである。こういったモザイク比は実験的な検出限界から1%以下になると検出できないことを考慮し、オリジナル変異の25%以上が50%モザイク比から有意に乖離していたという結果は、自然発生突然変異の25%は発生の極初期に集中して生じていることを強く示唆する。

(3)新たに生じた突然変異の生物学的影響の解析

ENUが高頻度に塩基置換を誘発する(Masumura, Gondo, et al., 論文)特徴を活用して、変異を持つ系統を確立しホモ接合の表現型を解析しヒト疾患モデルはじめさまざまな変異表現型を同定した。血管新生異常(Rivkin, Gondo, et al.論文)、内性器初期発生異常による不妊症(Murata, Gondo, et al.論文)、多指など発生異常の原因となるヘッジホグ経路変異(Makino, Gondo, et al.論文)などがその代表例である。また、CRISPR-Cas9ゲノム編集を用いたGli3フレームシフト変異ではロックアウト変異となるべきところほぼ全長のGli3タンパク質が発現する(Makino, Fukumura, Gondo 論文)という全く予想外の新発見が得られ、翻訳制御の未知の分子機構の可能性を示した(http://www.riken.jp/pr/press/2016/20161226_2/)。

また、自然発生突然変異率やスペクトルを明らかにしたC57BL/6Jcl系統の主要17臓器の転写BodyMapも完成し発表した(Li, Gondo et al. 論文)。

最終的に、解析規模が全エキソームから全ゲノムへと飛躍的に拡大したこともあり、当初の計画を遥かに上回って短期間に大きな成果が得られた。一連の成果だけでなくデータや解析過程などすべて公開するためのプラットフォームも「理研メタデータベース」<http://metadb.riken.jp>として姫野分担研究者に

よって整備され、本研究課題の公開も実際に始めている (<http://metadb.riken.jp/metadb/db/DBcatalog/http://metadb.riken.jp/db/ENUMutagenesis?viewtype=card>)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

Li B, Qing T, Zhu J, Wen Z, Yu Y, Fukumura R, Zheng Y, Gondo Y, Shi L (2017) A comprehensive mouse transcriptomic BodyMap across 17 tissues by RNA-seq. *Sci. Rep.* in press. 査読あり

Ichimura S, Sasaki S, Murata T, Fukumura R, Gondo Y, Ikegawa S, Furuichi T (2017) An ENU-induced p.C225 missense mutation in the mouse *Tgfb1* gene does not cause Camurati-Engelmann disease-like skeletal phenotypes. *Exp Anim* 66(2): 137-144. doi: 10.1538/expanim.16-0085. 査読あり

Makino S, Fukumura R, Gondo Y (2016) Illegitimate translation causes unexpected gene expression from on-target out-of-frame alleles created by CRISPR-Cas9. *Sci Rep* 6. doi:10.1038/srep39608. 査読有り

Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Gondo Y, Honma M, Nohmi T (2016) Estimation of the Frequency of Inherited Germline Mutations by Whole Exome Sequencing in Ethylnitrosourea-Treated gpt Delta Mice. *Genes and Environmental*, 38, 10. doi: 10.1186/s41021-016-0035-y. 査読有り

Makino S, Zhulyn O, Mo R, Puviindran V, Zhang X, Murata T, Fukumura R, Ishitsuka Y, Kotaki H, Matsumaru D, Ishii S, Hui CC, Gondo Y (2015) T396I Mutation of Mouse *Sufu* Reduces the Stability and Activity of *Gli3* Repressor. *Plos One*, 10(3), e0119455. doi:10.1371/journal.pone.0119455. 査読有り

Murata T, Ishitsuka Y, Karouji K, Kaneda H, Toki H, Nakai Y, Makino S, Fukumura R, Kotaki H, Wakana S, Noda T, Gondo Y (2014). *beta*-catenin(C429S) mice exhibit sterility consequent to spatiotemporally sustained Wnt signalling in the internal genitalia. *Scientific Reports*, 4, 6959. doi:10.1038/srep06959. 査読有り

SEQC/MAQC-III Consortium (162 名中 74 番目); Su ZQ, Labaj PP, Li S, . . Gondo Y, . . Shi LM (2014) A comprehensive assessment of RNA-seq accuracy, reproducibility and information content by the Sequencing Quality Control Consortium. *Nature Biotechnology*, 32(9), 903-914. doi:10.1038/nbt.2957. 査読有り

Ohno M, Sakumi K, Fukumura R, Furuichi M, Iwasaki Y, Hokama M, Ikemura T, Tsuzuki T, Gondo Y, Nakabeppu Y (2014) 8-oxoguanine causes spontaneous de novo germline mutations in mice. *Scientific Reports*, 4, 4689. doi: 10.1038/srep04689. 査読有り

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*, 498(7454), 318-324. doi:10.1038/nature12296. 査読有り

〔学会発表〕(計 82 件)

Gondo Y, Genetics and genomics with mouse mutagenesis. IMB Seminar/Molecular & Cellular Biology Program. 2017/1/10 Taipei, Taiwan.

Gondo Y, Spontaneous de novo germline mutation discovery by WGS in the mouse. Sequencing Quality Control Project Phase 2 (SEQC2) Public Workshop. 2016/9/14 Bethesda, USA

Gondo Y, et al. Accumulation and detection of germline spontaneous mutations in C57BL/6JxCl inbred mouse strain. The Allied Genetics Conference 2016 (TAGC2016)/30th International Mammalian Genomics Conference (IMGC2016). 2016/7/14 Orland, USA

Gondo Y, Makino S, Another concern of genome editing: Protein expression from the targeted frameshift alleles by CRISPR/Cas9 system. The 10th Asian Mouse Mutagenesis and Resource Association (AMMRA2016). 2016/5/20 Hakone-machi, Japan

Gondo Y, Detection of spontaneous mutations in mammalian genomes. Biological & Medical Science based on Physics: Radiation and Physics, Physics on Medical Science, Modeling for Biological System. 2015/11/05 Kyoto, Japan

Ohno M, et al. Influence of oxidative DNA damage on the rate of somatic and germline mutation. The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR2015). 2015/5/27 Kyoto, Japan.

Gondo Y, Mouse WES and WGS provide standardized assessment system for NGS analysis pipelines. The 6th Annual Next Generation Sequencing Congress & 2nd Annual Single Cell Analysis Congress. 2014/11/20 London, UK

〔図書〕(計 1 件)

Gondo Y, Makino S, Fukumura R (2017) Forward and Reverse Genetics to Model Human Diseases in the Mouse. in “Animal Models for the Study of Human Disease, 2nd Ed. (Ed by M. Conn) Elsevier/Academic Press, in press.

〔その他〕
ホームページ等

http://www.riken.jp/research/labs/brc/mutagen_g

enom/

<http://ja.brc.riken.jp/lab/mutants/standardmousegenome/contents.htm>

<http://metadb.riken.jp>

<http://metadb.riken.jp/metadb/db/DBCatalog/http://metadb.riken.jp/db/ENUMutagenesis?viewtype=card>

報道関連情報

ゲノム編集の落とし穴：セントラルドグマが書き直される可能性も (2016/12/26)
http://www.riken.jp/pr/press/2016/20161226_2/

形態形成などに関わる Hh シグナル伝達系の分子機構の一端を解明：Sufu 遺伝子は Hh シグナル伝達系の最下流に位置する転写因子を制御 (2015/3/12)
http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150312_1/
http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150312_1/digest/

精子や卵が正常でも不妊になりうる：ゲノムのたった 1 文字の違いで不妊になることを解明 (2014/11/7)
http://www.riken.jp/pr/press/2014/20141107_2/
http://www.riken.jp/pr/press/2014/20141107_2/digest/

酸化された DNA が子孫に伝える遺伝子を変化させる原因に：生殖細胞突然変異の原因となる 8-オキシグアニン (2014/4/16)
http://www.nagahama-i-bio.ac.jp/legacy/news/press-release140411_1100final_4.15.pdf

気分の波を緩和する薬剤の作用メカニズム解明に一步前進：細胞内でイノシトールを合成する生化学的経路は下顎の発育にも関与 (2014/2/13)
http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140213_1/

アウトリーチ活動情報

権藤洋一：日本分子生物学会講師派遣事業講師
東海大学付属高輪台高等学校 (東京都港区 2016/12/16)
都立戸山高等学校 (東京都新宿区 2015/11/14)
法政大学女子高等学校 (横浜市 2015/11/12)
<http://www.mbsj.jp/activity/destinations.html>

権藤洋一：おもしろ探求授業：生命と進化 (東京都荒川区立第三中学校 2016/12/10、2015/12/12、2014/12/6、2013/12/7)
<http://www.aen.arakawa.tokyo.jp/ARAKAWA-3-J/おもしろ探求授業/平成27年度実践/>

権藤洋一：ゲノム・DNA・遺伝子からみた生命科学のこれから (つくば市筑波大学学園祭展示 2016/11/5~6)
<http://www.sohosai.tsukuba.ac.jp/special/riken/>

権藤洋一：第二回つくばサイエンスカフェ：トワイライト DNA カフェ～パーソナルゲノムはどこまで来ている!? (つくば市理学研究所サイエンスカフェ 2015/10/21)
https://www.i-step.org/science_cafe.html
<https://www.i-step.org/files/science-cafe-h27-2.pdf>

権藤洋一：メンデルの発見から 150 年：バイオリソースと遺伝とゲノム (つくば市理学研究所一般公開講演会 2015/4/18)
<http://rtcweb.rtc.riken.go.jp/openhouse27/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

権藤 洋一 (GONDO, Yoichi)
国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー
研究者番号：40225678

(2) 研究分担者

姫野 龍太郎 (HIMENO, Ryutaro)
国立研究開発法人理化学研究所・情報基盤センター・情報基盤センター長
研究者番号：60342838

館田 英典 (TACHIDA, Hidenori)
九州大学・理学研究院・教授
研究者番号：70216985

茶野 徳宏 (CHANO, Tokuhiko)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40346028

大野 みずき (OHNO, Mizuki)
九州大学・医学研究院・助教
研究者番号：70380524