

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04127

研究課題名（和文）非コードRNA遺伝子をゲノムワイドに発見する汎用システム

研究課題名（英文）Development of a bioinformatics method for genome-wide discovery of non-coding RNA genes

研究代表者

榊原 康文（Sakakibara, Yasubumi）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授

研究者番号：10287427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,460,000円

研究成果の概要（和文）：生物の全遺伝情報が書かれた生物の設計図であるゲノムの中で、タンパク質には翻訳されないが転写されて機能を発揮する非コードRNA遺伝子の解析のために、深層学習モデルに基づいたバイオインフォマティクス手法を開発した。配列の分類とクラスタリングに関して、既存の手法よりも優れた精度を達成した。マーモセット消化管のメタトランスクリプトーム解析を実施して盲腸、横行結腸、糞便間における細菌叢の遺伝子発現量の変化を明らかにした。さらに、アサガオの花弁での遺伝子発現データベースを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロRNAを初めとする非コードRNA遺伝子の発見とその発現解析は、がんや発生などあらゆる分子生物学の課題で重要である。本研究で開発した手法は、ゲノム配列から非コードRNA遺伝子を網羅的かつ高精度に発見する課題の解決に向けて大きな前進となった。そして、生物医学分野の研究におけるモデル動物マーモセットおよびモデル植物のアサガオのトランスクリプトーム解析のための最適なプロトコルを構築した。

研究成果の概要（英文）：We developed a bioinformatics method based on a deep learning model for the analysis of non-coding RNA sequences in the genome, the blueprint of life that contains all genetic information. These sequences do not translate into proteins, but are transcribed to exert functions. This method achieved superior accuracy in sequence classification and clustering compared to the state-of-the-art methods. Moreover, we conducted a metatranscriptome analysis of the marmoset digestive tract, revealing the gene expression differences in the microbiome between the cecum, transverse colon, and feces. Furthermore, we constructed a gene expression database for petunia petals.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：非コードRNA バイオインフォマティクス 深層学習 遺伝子発現 マーモセット アサガオ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生物の全遺伝情報が書かれた生物の設計図とも言えるゲノムは、ヒトの場合、30億の長さのDNA配列(A, C, G, Tの4つの塩基の並び)から成る。そのゲノム上には、生物の体を作るタンパク質のコード配列(mRNA)、タンパク質には翻訳されないが転写されて機能を発揮する非コードRNA配列(ncRNA)、転写されないその他の領域、が存在する。次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析は、タンパク質をコードするmRNAの発現プロファイルだけでなく、miRNAをはじめとして多数の非コードRNAの存在と発現およびその発現プロファイルを次々に明らかにしてきた。例えば、miRNAは主にmRNAの発現制御を行うことで知られており、様々な発生段階、細胞の分化、がんなどの病気に深く関連していることが分かっている。このような非コードRNAには、open reading frame (ORF) やコドン使用頻度などのタンパク質コード遺伝子に見られる一般的特徴がほとんど無い。非コードRNAをゲノム配列上から網羅的に同定するためには、非コードRNAの機能と関連する二次構造情報を用いるなど、特別なアルゴリズムが要求される。一方、RNA-seq技術によりトランスクリプトームデータが容易に入手可能となった現在、ゲノム配列からタンパク質コード遺伝子を予測する手法は、トランスクリプトームデータを組合せて精度を向上させるものが主流となっている。このように、タンパク質をコードする遺伝子は高い精度でゲノム配列から同定されるようになったが、非コードRNA遺伝子の網羅的な同定についてはヒトなどの一部の生物種を除いてほとんど手つかずの状態である。

生物医学分野の研究において、マーマセットは霊長類のモデル動物として近年ますます使用されるようになってきておりゲノム情報の整備が求められている。ヒトや霊長類のモデル生物であるマーマセットおよび植物のモデル生物であるアサガオの非コードRNA解析のための最適なプロトコルが期待されている。

### 2. 研究の目的

(1) 次世代シーケンス技術を用いた、miRNAを初めとする非コードRNA遺伝子の発見とその発現解析は、がんや発生などあらゆる分野で重要である。本研究はこのような需要に対して、トランスクリプトームデータを組合せてゲノム配列から非コードRNA遺伝子を高精度に発見するためのバイオインフォマティクス手法を開発することを主目的とする。そのために、これまで主に画像解析に用いられてきた畳み込みニューラルネットワークや自然言語解析で用いられた言語モデルTransformerなどの深層学習手法を、非コードRNA配列のアライメントに適用し、配列の分類とクラスタリングを行う手法を開発する。

(2) マーマセットにおいて非コードRNAの同定・アノテーションを進めるために、マーマセットの消化管などの組織、および非コードRNAが多く発現することが知られる生殖細胞を用いてmRNA解析および非コードRNA解析を行う。

(3) アサガオの非コードRNA遺伝子を発見するために、リファレンスゲノム配列の精度を向上し、遺伝子発現のデータベースを構築する。また、非コードRNA遺伝子の機能解析を行うためのゲノム編集技術の確立を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 非コードRNA配列解析のバイオインフォマティクス手法の開発：これまで主に画像解析に用いられてきた深層学習手法の畳み込みニューラルネットワークや自然言語解析で用いられてきた言語モデルを、非コードRNA配列解析に適用し、配列の分類やクラスタリング、そして機能解析を行うというバイオインフォマティクスの分野で最新の手法を開発する。

(2) 腸内細菌叢メタトランスクリプトーム解析：腸管部位間のマイクロバイオームの機能活性を解析可能にする新規手法開発に向け、健常個体のコモンマーマセット選定を実施し、DNAおよびRNA抽出用の食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、糞便のサンプリングを実施する。

(3) 生殖細胞発生過程のどの時期にmiRNAの産生や機能に必要な因子が発現しているのかを明らかにするため、いくつかの発生過程の精巣・卵巣を用いてsingle cell解析を行う。腸管部位間のマイクロバイオームの機能活性を解析可能にする新規手法開発に向け、健常個体のコモンマーマセットの食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、糞便からDNAおよびRNA抽出し次世代シーケンサーによってRNA-Seqを行なう。更に霊長類における腸内細菌叢の生体恒常性維持に果たす機能の解析をめざして、マーマセットにおいて帝王切開から人工哺育・育成・維持までの技術を整備し、無菌マーマセットを作出する。性成熟に達した無菌マーマセット個体を用いて、これまでに報告のない無菌の霊長類の消化管組織の遺伝子発現の解析に供する。

(4) アサガオのリファレンス配列の再構築：アサガオの研究では、ゲノム配列を解読した東京古型標準型をクローンで育成して用いる。サンプリングした葉から高分子 DNA を抽出してライブラリーを構築し、1 分子リアルタイムシーケンサーで HiFi リードを取得する。リードは HiFi sam を用いてアセンブルする。さらに、Saphyr システムを用いて光学マッピングを行なう。

(5) 花卉での遺伝子発現データベースの構築：東京古型標準型の花弁から、total RNA をプールして、非コード RNA を探索する RNA-seq を行なう。また、アサガオのゲノム編集技術を確立するため、CRISPRdirect を用いてガイド RNA を設計し、ゲノム編集用のバイナリーベクターを構築し、東京古型標準型の未熟胚に由来する培養細胞にベクターを導入する。ゲノム編集した遺伝子領域を PCR で増幅し、マイクロチップ電気泳動装置とサンガーシーケンスで解析することにより、変異が導入された個体を選抜する。

#### 4. 研究成果

(1) これまで主に画像解析に用いられてきた深層学習手法の畳み込みニューラルネットワークや自然言語処理で用いられてきた言語モデルを、非コード RNA 配列解析に適用し、配列の分類やクラスタリング、そして機能解析を行うというバイオインフォマティクスの分野で最新の手法を提案した。具体的には、教師無し深層学習に基づく非コード RNA クラスタリングのアルゴリズム RNA-BERT (*NAR Genomics and Bioinformatics*, 4, lqac012 (2022)) を開発した。DNA 配列やアミノ酸配列などの非構造データ (非数値データ) をベクトル化する埋め込みという技術が、DNA 配列モチーフの検出やタンパク質の機能予測の性能を向上させるために利用されている。一方で、RNA 配列の効果的な埋め込み技術はこれまで開発されていない。本研究では、RNA 配列を効果的に埋め込むために事前学習アルゴリズムを適用して、構造情報や配列の文脈情報を効果的に取り込んだ RNA 配列の埋め込みベクトルを計算する手法を開発した。事前学習によって得られた埋め込みベクトルの精度を検証するために、二つの基本的な RNA インフォマティクスの課題 (構造配列アラインメントと遺伝子のクラスタリング) によるテストを実施し、既存の方法よりも優れた精度を達成した (表 1)。

表 1 : RNABERT と既存手法の RNA 構造アライメントの精度と計算時間の比較

|           | Sensitivity  | PPV          | F1           | Time (sec) |
|-----------|--------------|--------------|--------------|------------|
| RNABERT   | <b>0.881</b> | <b>0.947</b> | <b>0.913</b> | <b>288</b> |
| LocaRNA   | 0.862        | 0.922        | 0.891        | 13,221     |
| SPARSE    | 0.848        | 0.931        | 0.888        | 4,216      |
| RAF       | 0.865        | 0.938        | 0.900        | 1,423      |
| PARTS     | 0.860        | 0.931        | 0.894        | 432,585    |
| Dyalign2  | 0.706        | 0.913        | 0.796        | 601,104    |
| R-coffee  | 0.842        | 0.934        | 0.886        | 878        |
| TOPAS     | 0.879        | 0.938        | 0.908        | 2,103      |
| Foldalign | 0.861        | 0.922        | 0.890        | 451,112    |
| DAFS      | 0.862        | 0.936        | 0.897        | 2,210      |

(2) 2021 年度からの研究計画として腸内細菌叢に着目し、大腸や盲腸などの消化管各組織からサンプル調製を行い、メタトランスクリプトームを実施した。腸内細菌叢は宿主の健康と密接に関係しており、宿主細胞と協調的に働くことで一つの生体系を形成している。消化管に沿った腸内細菌叢の機能的変化を解明するため、メタゲノムとメタトランスクリプトームを統合し、細菌叢未知遺伝子の予測までを行う一連の解析手法を開発した。そして、健康個体のコモンマーカーセットを選定し、DNA および RNA 抽出用の食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、糞便のサンプリングを実施した。細菌叢の DNA と Total RNA 抽出後、次世代シーケンサーによって RNA-Seq を行い、開発したバイオインフォマティクス手法を適用し、解析を行なった。その成果を論文にまとめ、国際学術誌 (*mSystems*, 7, e00520-22 (2022)) に掲載した。具体的には、本研究では、複数の消化管部位にわたる細菌叢の機能変化を解析し、未知遺伝子の機能を予測する解析手法を開発した。本手法の特徴は、複数の消化管部位にわたって細菌叢のゲノム配列を再構築することで未知遺伝子を含む細菌遺伝子を同定すること (図 1 : A, B)、メタゲノムとメタトランスクリプトームプロファイルの統合により、細菌叢のコミュニティ全体の遺伝子発現量だけでなく、1 細胞あたりの遺伝子発現量を定量すること (図 1 : C, D, E) である。ベンチマークデー

タを用いて、本手法における細菌叢ゲノムの再構築精度を他手法と比較した結果、本手法は最高精度を達成した。さらに、本手法の特徴である部位間細菌叢の同一遺伝子の同定により、遺伝子発現プロファイルの空間共変動解析が可能になった。これにより、10,856 個の未知遺伝子の機能の予測に成功した。本手法をコモンマーモセット消化管のメタトランスクリプトーム解析に適用した結果、盲腸、横行結腸、糞便間における細菌叢の遺伝子発現量の変化は、その存在量の変化よりも動的であることが示された。

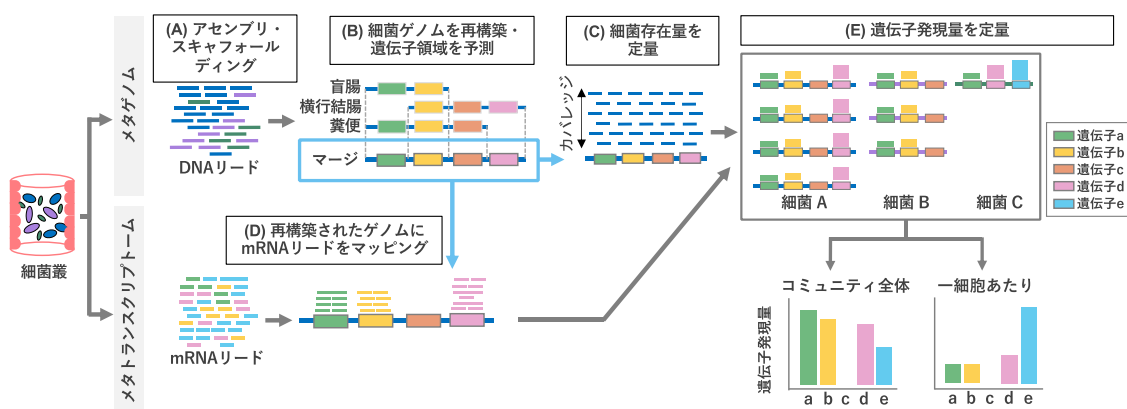


図1：メタゲノムとメタトランスクリプトームを統合した提案手法の概要

さらに、霊長類における腸内細菌叢の生体恒常性維持に果たす機能の解析をめざして、小型の霊長類のコモンマーモセットにおいて帝王切開から人工哺育・育成・維持までの技術を整備して無菌マーモセットを作出した。特に、無菌マーモセットの新生仔を哺育するために、新たにマーモセット新生仔用の哺乳器を開発し、安定した離乳率となった。作出され性成熟に達した無菌マーモセット個体をこれまでに報告のない無菌の霊長類の消化管組織の遺伝子発現の解析に供した。培養法による検査で2歳齢まで生菌の定着が認められなかった無菌マーモセットの消化管の各部位のサンプルを採取し、トランスクリプトーム解析に供した。そして、宿主消化管に対する腸内細菌叢が与える効果を検証することを目指し、無菌コモンマーモセットの消化管部位である盲腸、横行結腸および直腸を対象に mRNA-seq によりトランスクリプトームを取得した。これを有菌マーモセットのトランスクリプトームと比較し、消化管部位ごとに遺伝子発現量の定量解析を行った。結果として、無菌マーモセットでは有菌（通常飼育）マーモセットと比較して、盲腸・横行結腸・直腸で共通して113個の遺伝子が高発現しており、859個の遺伝子が低発現していた。遺伝子オントロジー解析により、高発現している遺伝子がコードするタンパク質は主に細胞局在、生物学的プロセスの負の調節などに関連しており、低発現している遺伝子がコードするタンパク質は、主に免疫プロセス、代謝プロセス、生物学的プロセスの正の調節などに関連していたことから、霊長類宿主において腸内細菌叢が免疫系調節と代謝系調節に影響することが示された。

(3) 生殖細胞発生過程のどの時期に miRNA の産生や機能に必要な因子が発現しているのかを明らかにするため、いくつかの発生過程の精巣・卵巣を用いて single cell 解析を行った結果、精子幹細胞には miRNA だけでなく piRNA も多く発現していることが示された。また、FACS で分離した精子幹細胞において small RNA の解析を行った結果、既に他の種でも報告されている精母細胞と同様な small RNA が多く確認され、FACS における精子幹細胞の分離が不十分であったためと考えられた。そこで精子幹細胞で特異的に発現する PIWI タンパク質の免疫沈降およびそれに結合する small RNA の単離するため、精子幹細胞で特異的に発現する PIWI タンパク質の抗体を産生した。

(4) アサガオのリファレンス配列を再構築した。東京古型標準型からゲノムを32倍カバーする HiFi リードを取得した。これをアセンブリしたところ、全長 766.5 Mb の 1,115 本の配列が得られた。光学マッピングでは、全長 167.8 Gb、167 万本のゲノムマップを取得した。これをアセンブリしたところ、全長 710.3 Mb の 43 本のゲノムマップが得られた。さらに、ゲノム配列とゲノムマップを統合したハイブリッドアセンブリを実施したところ、22 本のスキファールド配列とスキファールドにマップされない 632 本の配列からなるゲノム配列が得られた。2016年に公表したリファレンス配列ではミスアセンブリが複数の遺伝子で指摘されていたが、新しいリファレンス配列では既知の全てのミスアセンブリを修正することができていた。

(5) 花卉での遺伝子発現データベースを構築した。発生段階を追って東京古型標準型の花弁をサンプリングした。サンプリングは開花 72 時間前から開花 12 時間後の 3 日半、3 時間毎に 3 反復して行った。サンプリングした花卉から total RNA を抽出したところ、発生が進んだ花卉からの抽出は極めて効率が悪く、得られた total RNA の純度も低かった。そこで各種のプロトコルを試みたところ、最終的には凋れた花卉からも効率良く純度の高い total RNA が得られるようになった。抽出した 87 サンプルの total RNA からライブラリーを調整して RNA-seq を行ったところ、合計で 722M リード、1 サンプルあたり平均 8.3M のリードが得られた。RNA-seq のデータを解析して、アサガオ花卉における経時的な遺伝子発現のデータベースを作成した。この解析に用いた total RNA をプールして、非コード RNA を探索するための RNA-seq 解析も行った。検出された非コード RNA についても経時的な発現レベルを算出してデータベース化した。クラスタリングと概日リズムの解析により、花卉の発生が進むにつれて発現上昇する非コード RNA や (図 2A)、24 時間周期で発現変動する非コード RNA を見出した (図 2B-C)。

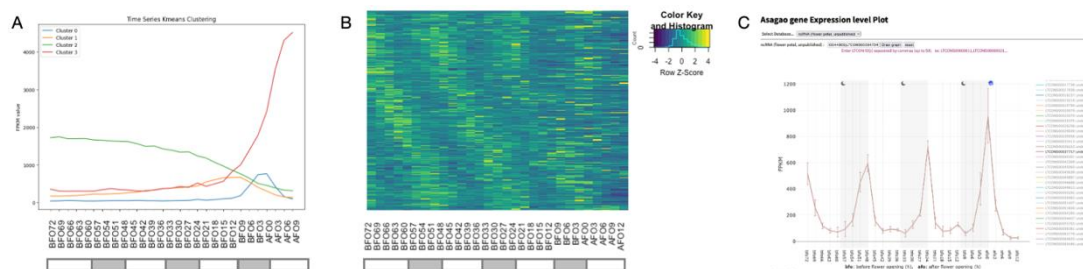


図 2 : アサガオ花卉における非コード RNA の発現. (A) クラスタリング解析. 発生が進むにつれて発現上昇する非コード RNA のクラスター (赤色) など 4 つのクラスターを確認した. (B) 概日リズム解析. MetaCycle で日周変動する非コード RNA を検出した. (C) 作成したデータベース. 非コード RNA 遺伝子が日周変動する例. (A) と (B) の白と灰色のバーと (C) の白と灰色の背景は明暗周期を示す.

また、花で発現する機能未知の転写因子をコードする遺伝子を標的に、ゲノム編集による変異導入を試みた。その結果、ゲノム編集用のベクターを導入した当代で 3 つの独立した変異体を得ることができ、いずれも変異型のホモ接合体であった。これらのゲノム編集個体は雌性不稔を示し、走査型電子顕微鏡の観察から子房の発生異常を見いだした。非コード RNA 遺伝子の機能解析のために、その変異体を作成するゲノム編集技術を確立できた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Akiyama Manato, Sakakibara Yasubumi   | 4. 巻<br>4                     |
| 2. 論文標題<br>Informative RNA base embedding for RNA structural alignment and clustering by deep representation learning   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>NAR Genomics and Bioinformatics   | 6. 最初と最後の頁<br>lqac012         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/nargab/lqac012  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yoshimura Yuka, Hamada Akifumi, Augey Yohann, Akiyama Manato, Sakakibara Yasubumi   | 4. 巻<br>1                     |
| 2. 論文標題<br>Genomic style: yet another deep-learning approach to characterize bacterial genome sequences   | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Bioinformatics Advances   | 6. 最初と最後の頁<br>vbab039         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/bioadv/vbab039  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Jayakumar Vasanthan, Nishimura Osamu, Kadota Mitsutaka, Hirose Naoki, Sano Hiromi, Murakawa Yasuhiro, Yamamoto Yumiko, Nakaya Masataka, Tsukiyama Tomoyuki, Seita Yasunari, Nakamura Shinichiro, Kawai Jun, Sasaki Erika, Ema Masatsugu, Kuraku Shigehiro, Kawaji Hideya, Sakakibara Yasubumi | 4. 巻<br>8                     |
| 2. 論文標題<br>Chromosomal-scale de novo genome assemblies of Cynomolgus Macaque and Common Marmoset  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Data   | 6. 最初と最後の頁<br>s41597021009356 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41597-021-00935-6  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Nagaki Kiyotaka, Furuta Tomoyuki, Yamaji Naoki, Kuniyoshi Daichi, Ishihara Megumi, Kishima Yuji, Murata Minoru, Hoshino Atsushi, Takatsuka Hiroto   | 4. 巻<br>29                    |
| 2. 論文標題<br>Effectiveness of Create ML in microscopy image classifications: a simple and inexpensive deep learning pipeline for non-data scientists  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Chromosome Research   | 6. 最初と最後の頁<br>361 ~ 371       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10577-021-09676-z  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |

|  |                              |
|--|------------------------------|
| 1. 著者名<br>Jayakumar Vasanthan, Ishii Hiromi, Seki Misato, Kumita Wakako, Inoue Takashi, Hase Sumitaka, Sato Kengo, Okano Hideyuki, Sasaki Erika, Sakakibara Yasubumi | 4. 巻<br>21                   |
| 2. 論文標題<br>An improved de novo genome assembly of the common marmoset genome yields improved contiguity and increased mapping rates of sequence data                 | 5. 発行年<br>2020年              |
| 3. 雑誌名<br>BMC Genomics   | 6. 最初と最後の頁<br>s1286402066572 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12864-020-6657-2  | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-                    |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Jayakumar Vasanthan, Ishii Hiromi, Seki Misato, Kumita Wakako, Inoue Takashi, Hase Sumitaka, Sato Kengo, Okano Hideyuki, Sasaki Erika, Sakakibara Yasubumi | 4. 巻<br>21        |
| 2. 論文標題<br>An improved de novo genome assembly of the common marmoset genome yields improved contiguity and increased mapping rates of sequence data                 | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>BMC Genomics   | 6. 最初と最後の頁<br>243 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12864-020-6657-2  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Watanabe Toshiaki, Yamazaki Shun, Yoneda Nao, Shinohara Haruka, Tomioka Ikuo, Higuchi Yuichiro, Yagoto Mika, Ema Masatsugu, Suemizu Hiroshi, Kawai Kenji, Sasaki Erika | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Highly efficient induction of primate iPS cells by combining RNA transfection and chemical compounds  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Genes to Cells   | 6. 最初と最後の頁<br>473 ~ 484 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/gtc.12702  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Hoshino Atsushi, Mizuno Takayuki, Shimizu Keiichi, Mori Shoko, Fukada-Tanaka Sachiko, Furukawa Kazuhiko, Ishiguro Kanako, Tanaka Yoshikazu, Iida Shigeru | 4. 巻<br>60                |
| 2. 論文標題<br>Generation of Yellow Flowers of the Japanese Morning Glory by Engineering Its Flavonoid Biosynthetic Pathway toward Aurones                             | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Plant and Cell Physiology  | 6. 最初と最後の頁<br>1871 ~ 1879 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/pcp/pcz101   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                 |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>T. Waki, A. Hoshino, et al.   | 4. 巻<br>11        |
| 2. 論文標題<br>A conserved strategy of chalcone isomerase-like protein to rectify promiscuous chalcone synthase specificity | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>870 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-020-14558-9  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する      |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>星野敦                          | 4. 巻<br>77            |
| 2. 論文標題<br>バイオテクノロジーで幻の黄色いアサガオを再現する    | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>B&I (バイオサイエンス&インダストリー)       | 6. 最初と最後の頁<br>438-439 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>星野敦                          | 4. 巻<br>77            |
| 2. 論文標題<br>フラボノイド代謝工学で咲いた幻の黄色いアサガオ     | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>B&I (バイオサイエンス&インダストリー)       | 6. 最初と最後の頁<br>464-465 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>仁田坂英二, 星野敦                                       | 4. 巻<br>10        |
| 2. 論文標題<br>アサガオの多様な変異体リソースと高精度ゲノム情報                        | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>BSJ-Review                                       | 6. 最初と最後の頁<br>169 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.24480/bsj-review.10c8.00168 | 査読の有無<br>無        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                     | 国際共著<br>-         |



|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Aoki Genta, Sakakibara Yasubumi   | 4. 巻<br>34                |
| 2. 論文標題<br>Convolutional neural networks for classification of alignments of non-coding RNA sequences | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Bioinformatics  | 6. 最初と最後の頁<br>i237 ~ i244 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/bioinformatics/bty228   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                 |

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Akiyama Manato, Sato Kengo, Sakakibara Yasubumi  | 4. 巻<br>16                      |
| 2. 論文標題<br>A max-margin training of RNA secondary structure prediction integrated with the thermodynamic model | 5. 発行年<br>2018年                 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Bioinformatics and Computational Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>1840025 ~ 1840025 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1142/S0219720018400255  | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                       |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>K.I. Park, E. Nitasaka and A. Hoshino   | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>Anthocyanin mutants of Japanese and common morning glories exhibit normal proanthocyanidin accumulation in seed coats. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Plant Biotechnology   | 6. 最初と最後の頁<br>259-266 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5511/plantbiotechnology.18.0613a   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する          |

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 8件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yuka Yoshimura, Akifumi Hamada, Yohann Augey, Manato Akiyama and Yasubumi Sakakibara |
| 2. 発表標題<br>Genomic style: a deep-learning approach to characterize bacterial genome sequences   |
| 3. 学会等名<br>2021年日本バイオインフォマティクス学会年会・第10回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2021)                                  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>星野敦、白澤健太、仁田坂英二                    |
| 2. 発表標題<br>アサガオ：ゲノム情報でキラリと光りはじめた日本独自のバイオリソース |
| 3. 学会等名<br>日本植物生理学会                          |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>中川颯也、朴慶一、森田裕将、飯田滋、星野敦              |
| 2. 発表標題<br>アサガオの花弁周縁部に特異的な三重化した遺伝子のRNAサイレンシング |
| 3. 学会等名<br>日本植物生理学会                           |
| 4. 発表年<br>2022年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>水成友紀、白澤健太、星野敦、仁田坂英二              |
| 2. 発表標題<br>アサガオの主要な変異原Tpnトランスポゾンの転移及び転移抑制機構 |
| 3. 学会等名<br>日本分子生物学会                         |
| 4. 発表年<br>2021年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>星野敦、白澤健太、仁田坂英二                 |
| 2. 発表標題<br>リシーケンスによるアサガオ100系統の多型と遺伝子変異の解析 |
| 3. 学会等名<br>日本遺伝学会                         |
| 4. 発表年<br>2021年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Uehara M, Kominato M, Hase S, Inoue T, Sasaki E, Toyoda A, Sakakibara Y   |
| 2. 発表標題<br>Development of meta-transcriptome analysis method and its application to meta-transcriptome map of common marmoset    |
| 3. 学会等名<br>Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) / International Society for Computational Biology (ISCB) 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>榊原康文                                |
| 2. 発表標題<br>慶應大学における医療へのAI活用の現状と動向について          |
| 3. 学会等名<br>公益社団法人日本技術士会神奈川県支部 第80回CPD講座 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>星野敦                         |
| 2. 発表標題<br>アサガオのエピジェネティクスによる模様形成と経世代伝達 |
| 3. 学会等名<br>日本進化学会第21回大会 (招待講演)         |
| 4. 発表年<br>2019年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>渡部聡朗、藪上春香、井上貴史、峰重隆幸、坂本晃海、黒滝陽子、喜多善亮、下郡智美、川路英哉、蓑田亜希子、佐々木えりか           |
| 2. 発表標題<br>Regulation of DNA methylation during marmoset germ cell development |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会 (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>岸本恵子、Huaiyu Hu、佐々木えりか |
| 2. 発表標題<br>マーモセット胚の疑似着床後胚の培養法確立  |
| 3. 学会等名<br>第42回日本分子生物学会          |
| 4. 発表年<br>2019年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki  |
| 2. 発表標題<br>Editing the Non-Human Primate Genome                                    |
| 3. 学会等名<br>Society for the Study of Reproduction 52nd Annual Meeting (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Vasanthan Jayakumar, Yasubumi Sakakibara                           |
| 2. 発表標題<br>Long-read sequence data improves the contiguity of Marmoset genome |
| 3. 学会等名<br>第8回日本マーモセット研究会大会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki  |
| 2. 発表標題<br>Creating neuronal disease models using genome editing   |
| 3. 学会等名<br>22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki   |
| 2. 発表標題<br>Current state of marmoset population in Japan and exchange of the marmoset genome resources  |
| 3. 学会等名<br>ILAR roundtable “ Care, Use and Welfare of Marmosets as Animal Models for Gene Editing-based Biomedical Research ” ( 招待講演 ) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki   |
| 2. 発表標題<br>Generating genetically modified model marmoset   |
| 3. 学会等名<br>ILAR roundtable “ Care, Use and Welfare of Marmosets as Animal Models for Gene Editing-based Biomedical Research ” ( 招待講演 ) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki   |
| 2. 発表標題<br>Development of Genetically Modified Non-Human Primate Disease Models                             |
| 3. 学会等名<br>Keystone Symposia Conference/ Genome Engineering: From Mechanisms to Therapies ( 招待講演 ) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Erika Sasaki   |
| 2. 発表標題<br>Development Non-human Primate Disease models by Genetic Engineering        |
| 3. 学会等名<br>2nd Internatioal Primate Neuroscience Research Symposium ( 招待講演 ) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>佐々木えりか                    |
| 2. 発表標題<br>小型非ヒト霊長類マーマセットモデルと遺伝子改変技術 |
| 3. 学会等名<br>関西実験動物研究会第139回研究会（招待講演）   |
| 4. 発表年<br>2018年                      |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>佐々木えりか                 |
| 2. 発表標題<br>マーマセットにおける遺伝子改変モデルの展望  |
| 3. 学会等名<br>第8回日本マーマセット研究会大会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐々木えりか  |
| 2. 発表標題<br>Nonhuman Primate models for Translational Science     |
| 3. 学会等名<br>Translational and Regulatory Sciences Symposium（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>星野敦，森田裕将，長岐清孝                |
| 2. 発表標題<br>アサガオの刷毛目紋を司るエピジェネティックな遺伝子発現御 |
| 3. 学会等名<br>第60回日本植物生理学会年会               |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>星野敦, 森田裕将, 長岐清孝   |
| 2. 発表標題<br>アサガオの刷毛目紋とエピゲノム解析 |
| 3. 学会等名<br>第10回アサガオ研究集会      |
| 4. 発表年<br>2019年              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>岡本歩, 星野敦, 福多賢太郎, 野口英樹, 田中啓介, 乗越亮, 清水圭一, 仁田坂英二 |
| 2. 発表標題<br>アサガオの葉における翼片形成に関わる遺伝子の解析2                     |
| 3. 学会等名<br>第10回アサガオ研究集会                                  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森田裕将, 三嶋麻友, 渡邊良介, 仁田坂英二, 飯田滋, 星野敦 |
| 2. 発表標題<br>アサガオSCPL型アシル化酵素遺伝子とアントシアニン色素合成    |
| 3. 学会等名<br>第10回アサガオ研究集会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>和氣駿之, 大豆田亮, 中野拓也, 山田彩友美, 寺下美穂, 宇野海地, 森田裕将, 榊原圭子, 星野敦, 高橋征司, 中山亨 |
| 2. 発表標題<br>Enhancer of Flavonoid Productionによるカルコン合成酵素の生成物特異性制御            |
| 3. 学会等名<br>日本農芸化学会2018年度北海道支部・東北支部合同支部大会                                   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>仁田坂英二, 星野敦               |
| 2. 発表標題<br>アサガオの多様な変異体リソースと高精度ゲノム情報 |
| 3. 学会等名<br>植物学会第82回大会               |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>岡本歩, 星野敦, 福多賢太郎, 野口英樹, 田中啓介, 乗越亮, 仁田坂 英二                             |
| 2. 発表標題<br>アサガオにおける葉の翼片形成に関与する丸葉遺伝子の解析  |
| 3. 学会等名<br>三学会合同宮崎大会2018, 日本動物学会九州支部 (第71回), 九州沖縄植物学会 (第68回), 日本生態学会九州地区 (第63回) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Genta Aoki and Yasubumi Sakakibara   |
| 2. 発表標題<br>Convolutional neural networks for classification of alignments of non-coding RNA sequences       |
| 3. 学会等名<br>The 26th International conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB2018) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計5件

|                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>山本 卓、佐久間 哲史      | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>羊土社              | 5. 総ページ数<br>386 |
| 3. 書名<br>完全版 ゲノム編集実験スタンダード |                 |



|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Atsushi Iriki, Hirotaka James Okano, Erika Sasaki, Hideyuki Okano (編集)                                   | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>Springer Japan社  | 5. 総ページ数<br>388 |
| 3. 書名<br>The 3-Dimensional Atlas of the Marmoset Brain: Reconstructible in Stereotaxic Coordinates (Brain Science) |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>真下 知士 (編集), 金田 安史 (編集)  | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>化学同人  | 5. 総ページ数<br>274 |
| 3. 書名<br>医療応用をめざすゲノム編集 最新動向から技術・倫理的課題まで (DOJIN BIOSCIENCE SERIES). 11章:ゲノム編集による疾患モデルマーマセット(佐藤賢哉, 佐々木えりか著) |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>佐々木えりか監修、井上貴史・黒滝陽子・三木理雅編集      | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>アドスリー社                         | 5. 総ページ数<br>207 |
| 3. 書名<br>マーマセットラボマニュアル はじめての取扱いから研究最前線まで |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Robert P. Marini (編集), Lynn M. Wachtman (編集), Suzette D. Tardif (編集), Keith Mansfield (編集), James G. Fox (編集)                | 4. 発行年<br>2018年 |
| 2. 出版社<br>Academic Press   | 5. 総ページ数<br>570 |
| 3. 書名<br>The Common Marmoset in Captivity and Biomedical Research. Chapter 20:Creating Genetically Modified Marmosets.(Erika Sasaki 著) |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                                    | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 佐々木 えりか<br><br>(Sasaki Erika)<br><br>(70390739) | 公益財団法人実験動物中央研究所・マーモセット医学生物学<br>研究部・部長<br><br><br>(72611) |    |
| 研究分担者 | 星野 敦<br><br>(Hoshino Atsushi)<br><br>(80312205) | 基礎生物学研究所・分野横断研究ユニット・助教<br><br><br>(63904)                |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |