

## 【基盤研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 MSM/Ms マウスのユニークな表現型の遺伝学的解析

熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授 やまむら けんいち  
山村 研一

研究分野：総合領域

キーワード：疾患モデル

#### 【研究の背景・目的】

日本産野生マウス由来の MSM/Ms や JF1 マウスは、森脇らにより捕獲、近交系化されたもので、*Mus musculus molossinus* という亜種に属している。MSM/Ms マウスは、*Mus musculus domesticus* に属する B6 マウス等と対比して、ゲノム配列は約 0.86%ほど異なり、きわめてユニークな表現型を示す。申請者らは、MSM/Ms マウスから ES 細胞の樹立に成功し、きわめて効率よく生殖キメラを作製する方法を確立した。また、マウス遺伝子を完全破壊後に、遺伝子レベルでのヒト化を効率よく行える「可変型遺伝子ターゲティング法」も開発している。これらを背景に、活発な自発運動、セルレイン誘発膵炎に対する感受性、糖尿病抵抗性という表現型に着目し、B6 マウスと対比しつつ、遺伝学的解析を行うことを目的とする。

#### 【研究の方法】

##### 1. 活発な自発運動

MSM ES 細胞と蛍光標識した胚盤胞（図 1）を用いてキメラマウスを作製し、脳内のどの部分が MSM ES 細胞由来であれば活発な行動をするのかを解析する。この部分から候補遺伝子を同定する。

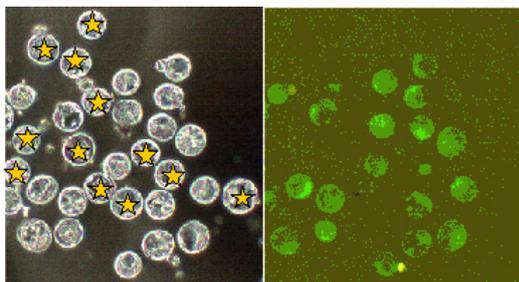


図 1. 蛍光標識した胚盤胞

##### 2. セルレイン膵炎感受性

MSM/Ms が感受性で B6 が抵抗性である（図 2）。これまでの研究から、この感受性/抵抗性が、遺伝子発現の調節によって支配されているという結果を得ている。そこで、膵炎に関連する遺伝子に焦点を当て、上流領域の DNA 配列を比較するとともに、B6 の遺伝子の上流域を、MSM/Ms の遺伝子の上流域で置換して、遺伝子の発現パターンが感受性と相関するかどうかを解析する。

##### 3. 糖尿病抵抗性

ヒトにおいて糖尿病との関連が明確に示され、かつ原因遺伝子が特定されている若年性成人型糖

尿病に着目し、ヒトで発見されているのと同じ変異をマウスに導入し、糖尿病が発症するかどうかを解析する。

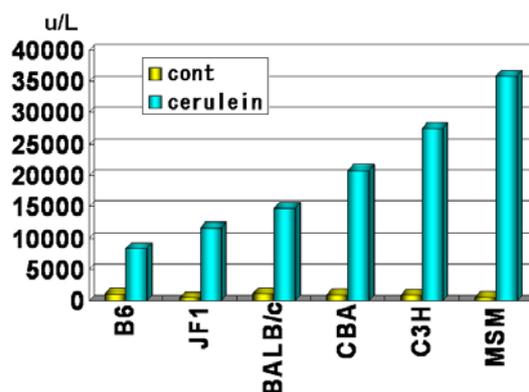


図 2. セルレイン膵炎の感受性比較

#### 【期待される成果と意義】

B6 等の近交系マウスだけでなく MSM/Ms マウスを用いることにより、新たな遺伝子機能の発見、あるいは表現型に関与する新たな遺伝子の発見が期待される。また、コーディング領域だけでなく発現調節領域と疾患との関連性という新たな切り口での発見が期待される。さらに、作製した遺伝子破壊・置換マウスは、公的バンクに寄託する予定であり、2つの異なった亜種で同じ変異を持つマウス系統の存在は、実験動物学意義は高い。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Araki, K., Takeda, T., Yoshiki, A., Obata, Y., Nakagata, N., Shiroishi, T., Moriwaki, K. and Yamamura, K. Establishment of germline-competent embryonic stem cell lines from the MSM/Ms strain. *Mammal. Genome* 20: 14-20, 2009.
- Ohmuraya, M. and Yamamura, K. Autophagy and acute pancreatitis: A novel autophagy theory for trypsinogen activation. *Autophagy* 4: 1060-1062, 2008.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 21 年度 - 25 年度

162,000 千円

ホームページ等

<http://www.irda.kumamoto-u.ac.jp/>