

本件は、平成 25 年 4 月 19 日に米国科学誌 *Genome Research* よりオンラインにて先行掲載済です。情報公開済のためプレスリリース配布と同時に解禁とします。新聞やウェブなどにご掲載いただけますと幸いです。

## 日本産マウスのゲノム解読からみえてきた実験用マウス系統の起源

国立遺伝学研究所と理化学研究所からなる研究グループは、日本産マウス亜種(モロシヌス)由来の二つの系統、MSM/Ms(Mishima: MSM)及び JF1/Ms(Japan-Fancy 1: JF1)の全ゲノム解読を行い、生物・医学研究分野で広く使われている標準的な実験用マウス系統のゲノム配列との比較解析を行いました。その結果、マウスゲノム多型情報が大幅に拡充されました。さらに、この情報をもとに標準的な実験用マウス基準系統の成立史についての新知見が得られました。

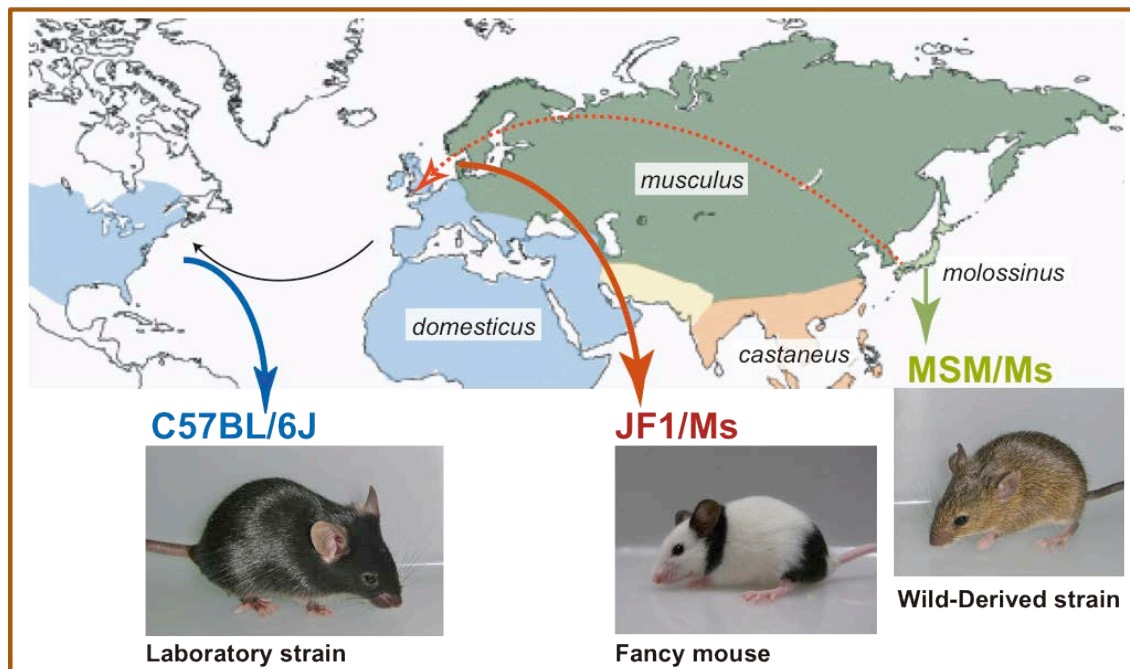


図: マウス亜種の世界的分布。実験用マウスの基準系統の成立に関与したとされる 4 つの亜種の分布域を地図上に色別してマップしました。今回、日本産野生マウス由来の MSM/Ms 系統および日本産愛玩用マウス由来の JF1/Ms 系統をゲノム解読し、それらの塩基配列を主に西ヨーロッパ産マウス亜種由来の実験用マウス系統である C57BL/6J の基準ゲノム配列と比較解析しました。

本研究成果は、平成 25 年 4 月 19 日に米国科学誌 *Genome Research* より、オンラインにて先行掲載済です。

論文: The ancestor of extant Japanese fancy mice contributed to the mosaic genomes of classical inbred strains

著者: Takada, T., Ebata, T., Noguchi, H., Keane, K., Adams, D., Narita, T., Shin-I, T., Fujisawa, H.,

Toyoda, A., Abe, K., Obata, Y., Sakaki, Y., Moriwaki, K., Fujiyama, A., Kohara, Y. and Shiroishi, T.

*Genome Research*, Published in Advance April 19, 2013, doi:10.1101/gr.156497.113

## <本研究成果のポイント>

- C57BL/6 系統のマウスの基準ゲノム配列との比較から、マウスゲノム基盤情報を拡充することができました。
  - 1.MSM/Ms、JF1/Ms それぞれの系統と C57BL/6 系統の間で、約 1 千万の SNP と約 100 万の短塩基挿入/欠失を発見しました。
  - 2.定義付けされている C57BL/6 系統の遺伝子約 23,000 のうち、約半数にアミノ酸置換を伴う多型が存在することがわかりました。
  - 3.遺伝子の発現制御に関わると考えられる部位にも多くの塩基置換を同定することができました。このゲノム基盤情報は、今後マウスをモデルとしたゲノム機能解析を加速します。関連情報は、国立遺伝学研究所のマウスゲノムデータベース (<http://molossinus.lab.nig.ac.jp/msmdb/>) を通じて公開されています。また、塩基配列情報は DDBJ を通じて公開されています。

- モデル生物としてのマウスの基準系統の成立には 100 年以上の歴史がありますが、これに関して新知見を得ることができました。
  - 1.C57BL/6 に代表される実験用マウス系統のゲノムのおよそ 90%は、西ヨーロッパ産マウス亜種(ドメスティカス)由来ですが、残りの部分は、日本産マウス亜種(モロシヌス)由来であることが確認できました。
  - 2.基準となる実験用マウス系統には、日本産亜種マウス由来の JF1/Ms 系統のゲノム配列と極めて類似度が高い(99.998%以上)領域が存在していました。
  - 3.基準マウス系統間にみられるゲノム多型の 30~40%は、日本産亜種マウスに由来していることがわかりました。

## <研究の詳細と意義>

MSM/Ms 系統は静岡県三島市内で捕獲された日本産野生マウス亜種(モロシヌス)、また、JF1/Ms 系統は 25 年ほど前にデンマークのペットショップで発見された日本産愛玩用マウスをもとにして、いずれも国立遺伝学研究所で樹立されました。今回、これらのマウス系統の次世代シーケンサーによる全ゲノム解読を行い、C57BL/6 などの西ヨーロッパ産マウス亜種(ドメスティカス)由来である実験用マウスの基準系統の間で全ゲノム配列を比較解析しました。この結果、両グループ間のゲノムの大半で 1%程度の DNA 配列上の違い(ゲノム多型)が見出されました。現在、多くの研究者が MSM/Ms、JF1/Ms のゲノム多型性に起因する多様な形質の違い(表現型)の遺伝解析を進めています。今回得られた日本産マウス亜種由来の両系統の全ゲノム配列情報や基準系統との間の多型情報は、マウス亜種間多型に基づくゲノム機能学を一層加速させるために重要な研究基盤となります。

さらに、実験用マウスの基準系統の比較ゲノム解析から、世界中で広く使用されている実験用マウス系統のゲノム中に JF1/Ms 系統ときわめて類似度の高い配列が散在することを見出しました。今回のゲノム解析の結果と日本やヨーロッパの古い文献の調査研究により、江戸末期に日本からヨーロッパに渡った JF1/Ms の祖先とヨーロッパ産愛玩用マウスの交配集団が、今日の実験用マウスの基準系統の起源となっていることがわかりました。さらに、日本産マウスのゲノムが、実験用マウスの基準系統間の遺伝的多型に大きく貢献していることもわかりました。このように、本研究の成果によって、実験用マウス系統の成立に関する長い議論にも終止符を打つことができました。

## <補足説明>

### マウス亜種

医学・生物学研究に欠かせないマウス(*Mus musculus*: ムス ムスクルス)は、遺伝的分化を遂げたいくつかのグループ(亜種と呼ばれる分類群)を含む複合種です。現在、4つの亜種(ドメスティカス、ムスクルス、キャストネウスおよびモロシヌス)が世界各地に分布しています(図)。

### 実験用マウスの基準系統

実験用マウスは一世紀以上の歴史を持つモデル生物であり、現在では 400 以上の基準となる近交系統が樹立されています。これらは、古典的近交系統と呼ばれることもあります。それらの系統のゲノム構成には、モロシヌス亜種から由来したものが報告されていますが、どのような経緯で導入されたかなどその詳細は不明でした。今回の研究成果により、古典的近交系統中のモロシヌス亜種ゲノムは、現存する JF1/Ms の祖先から由来することが明らかになりました。本研究により、これまで 100 年以上にわたるマウス遺伝学が、日本産マウス亜種由来の多型の上に成立していたことが明らかになりました。

### マウスの基準ゲノム配列

マウスの基準ゲノム配列は C57BL/6 系統に由来します。この系統は通称 B6(ビーシックス)と呼ばれます。B6 の全ゲノム解読は国際コンソーシアムにより 2002 年に報告されました。現在までに、品質の向上や量的な追加が行われ、以前に比べてより充実したものになっています。B6 が全ゲノム解読の対象となったのは、特に脳・神経・行動の研究分野においてよく利用されていたことや、多くの突然変異体の遺伝的背景となっていることが理由です。

### マウス亜種間多型に基づくゲノム機能学

今回ゲノム解読した MSM/Ms および JF1/Ms 系統は、日本産マウス亜種(モロシヌス)由来であり、B6 に代表される実験用マウスの基準系統と比較した場合、大きなゲノム多型性があります。これを利用すれば、多因子形質を解析するための遺伝マーカーを大量に開発することが可能なので、B6 と MSM/Ms あるいは JF1/Ms を交配系として利用した遺伝子の探索に威力を発揮します。つまり、大量の遺伝マーカーを使った表現型の原因領域の染色体上への位置づけが加速されるとともに、候補領域の全ての遺伝子のアミノ酸置換を始めとした多型情報が既知であることから、表現型や疾患の原因遺伝子探索を効率的に進めることができます。さらに、モロシヌス亜種を始め、ムスクルス亜種、キャストネウス亜種由来のゲノムと基準系等の元になった西ヨーロッパ産のドメスティカス亜種のゲノムの違いに着目することで、身長、体重などの多数の遺伝因子が関係する量的形質や、いわゆる「ありふれた病気」の発症に関わる遺伝メカニズムの解明が大きく進展することが期待されます。

### SNP

2つ以上の系統で同じ遺伝子の塩基配列を比較した際に観察できる一塩基の多型で、SNP(スニップ: Single Nucleotide Polymorphism)と呼ばれます。ヒトでは、SNP の定義はヒト集団中に 5%以上の確率でその多型が出現するものと決められています。実験用マウスは近交化されているので、ある近交系統の SNP は同一系統内ですべて同じです。

### 短塩基挿入/欠失

SNP と同様に系統間の配列比較で観察できる塩基の挿入と欠失を指します。Indel(インデル:insertion-deletion polymorphism)と呼ばれます。SNPと異なる点は、挿入や欠失が1塩基以上であれば該当するので、長さに関するカテゴリーを分類する必要がある点です。今回の解析では、1～6塩基の長さで検出できたIndelを短塩基挿入/欠失と読んでいます。SNPと1塩基の長さで検出できたIndelを合わせてSNV(Single Nucleotide Variation)と呼ぶこともあります。

### <研究グループ>

国立遺伝学研究所(哺乳動物遺伝研究室、比較ゲノム解析研究室、生物遺伝資源情報研究室)  
理化学研究所(バイオリソースセンター、旧ゲノム科学総合研究センター)

### <研究サポート>

この研究は、文部科学省科研費「特定領域研究ゲノム」、文部科学省「NBRP ゲノム情報等整備プログラム」の支援により行われました。また、研究の一部は情報・システム研究機構の新領域融合プロジェクト「遺伝機能システム学」の支援により行いました。

### <問い合わせ先>

国立遺伝学研究所 哺乳動物遺伝研究室 教授 城石 俊彦

メールアドレス: tshirois@nig.ac.jp

ホームページ: <http://www.nig.ac.jp/labs/MamMalg/home-j.html>

広報室 室長 鈴木 睦昭