

チームリーダー Team Leader

野田 哲生 (医博)

Tetsuo NODA, M.D., Ph.D.



疾患モデル評価研究開発チーム

Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models

ミッションと事業概要 Mission

ヒト疾患モデルマウスがリソースとして役立つためには、原因遺伝子とその変異の同定と、病態・発症機構の分子基盤に関する情報が必要である。我々はモデルマウスを用いて新規難聴原因遺伝子の同定を進め、新しい表現型解析技術としてメタボローム解析技術開発を進めている。さらに、がんモデルに対し、包括的な病理解析、及びゲノム・エピゲノム・遺伝子発現解析を進め、ヒト疾患モデルマウスのリソースとしての高価値化を目指す。

In augmenting the value of human disease model mice as a resource for research, the identification of the causal gene is indispensable. In addition, detailed information on phenotypes based on molecular mechanisms that may correspond to the conditions of human diseases brings both basic and practical values. Our team is developing advanced mouse phenotype analytical technologies. Moreover, for human cancer model mice, in situ histological, genomic, epigenomic, and transcriptomic analysis will be applied to enhance the values of such mice as cancer models.

平成21年度の成果

Research and Development in 2009-2010

NMR メタボローム解析による代謝関連表現型解析

疾患が発症する前に発症を予測することが可能になれば予防につながる。疾患を予測するバイオマーカーの探索の手段として、生体内の代謝物を網羅的に調べるメタボローム解析が最適と考え、解析技術の開発を進めている。マーカー探索は従来から偽陽性が多いという問題点があったが、安定同位体標識を用いた多次元NMR計測の手法を用いることで対象となる物質を感度良く検出することが可能となった。実際に脂質代謝系の標識を目的として¹³C-脂肪酸をマウスに与え、糞・尿のNMR解析を行ったところ、変動した物質の約4割は脂質・糖代謝系物質であった。今後は更に条件検討を進め、疾患モデルマウスを用いた発症前診断マーカーの探索を行う予定である。なお、本研究は植物科学研究センター・先端NMRメタボミクスチームとの共同研究である。

NMR metabolomic analysis

Metabolomic approach is a suitable method to identify the marker of sub-symptomatic phenotype. We use ¹³C-stable-isotope labeled molecule to label metabolic pathway. Labeled samples are analyzed by ¹³C-1H NMR. This method enhances the signals that we want to see. We have tried to label the mice using ¹³C-fatty acid by oral administration and feces and urine were sampled. From the result of NMR analysis, about 40% of

increased (or decreased) metabolites were fat and sugar metabolism related metabolites. For further study, we pushed forward the condition examination. And next step, we will try to search the sub-symptomatic marker by using the human disease model mice.

(1) 包括的解析情報付加による発がんモデルマウスのリソースとしての高価値化

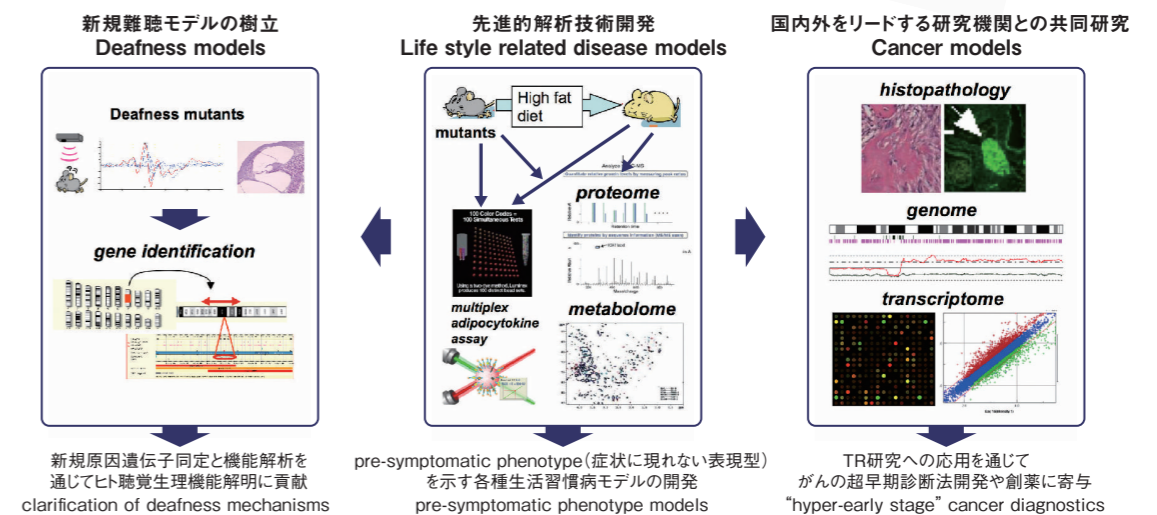
発がんモデルマウスに対し、包括的な表現型解析を行い、その結果を情報として付加し、リソースとしての価値を高める。今期は(財)癌研究会との共同研究のもと、ヒトがん発症経路ならびに増悪・進展・転移の過程が類似した癌モデルマウスを作成し、包括的表現型解析の条件検討を開始した。内容は癌モデルマウスのRNA・DNA サンプルを用いたトランスクリプトーム解析および、ゲノムDNA 一次構造解析である。解析するがん組織によりサンプルの採取から解析にいたる条件を厳密に決定する必要があり、現在順次条件を決定しつつある。

(1) Application of advanced technologies to comprehensive analysis of mouse cancer model.

A number of cancer-prone mouse mutant strains have been developed at RIKEN. Using these animals, the following comprehensive analyses will be performed to develop models consistent with the conditions of human cancer, which will be valuable as targets for clinical application: whole mount in situ hybridization, LMD-microarray analysis, and array CGH

先端的解析技術開発とヒト疾患モデルとしての付加価値向上(図1)

Development of advanced mouse phenotype analysis technologies (Fig.1)



analysis. A joint research project has been set up with the Cancer Institute that provide with advanced human cancer diagnostic technologies based on clinical expertise.

cal analysis of the mutants further facilitates development of better understanding of overall mechanism of hearing loss and underlying basic functions.

(2) 新規難聴変異体マウスの解析

ヒト遺伝性非症候群性難聴において全世界で同定された原因遺伝子は50に上る一方原因遺伝子未同定のグループも50近くに上る。同定された原因遺伝子から推定される内耳の障害は多岐に及び、これらの難聴の発症機作が著しく多様であることを示唆する。こうした状況は、マウス難聴系統でも同様である。理研において樹立された難聴変異体マウスは、表現型解析の結果から非症候群性と考えられる点で、ヒトの遺伝性非症候群性難聴の良いモデルである可能性が高い。現在、新規難聴マウス系統の樹立を目指し、理研における難聴系統の中からその可能性の高いものを優先してpositional cloningを推進している。これら難聴モデルの遺伝子変異を同定し、更に生理学的解析、形態学的解析を行い、発症機構の総合的な理解を通じて、難聴モデルとして応用的研究に寄与するモデルの開発を進める。

(2) Establishment and analysis of novel deafness mouse model

A variety of deafness mutant mouse lines have been isolated in RIKEN that consist of those with identified causative gene mutations and also with mutations still unknown. In the latter mutants, there are several carrying putative novel gene mutation for that so far no function in auditory system have been identified. It is of great importance to identify these gene mutations to establish the value as deafness model. Furthermore, Establishment of novel deafness mutant would provide resource used in research for clinical application as well as in basic investigation of essential auditory function left still unclear. To reach these goals, we are performing positional cloning of putative novel deafness mutant lines. Physiological and histologi-

職員とメンバー構成 Members

チームリーダー Team Leader

野田 哲生 Tetsuo NODA, M.D., Ph.D.

開発研究員 Research & Development Scientist

茂木 浩未 Hiromi MOTEGI, Ph.D.

井上 麻紀 Maki INOUE, Ph.D.

美野輪 治 Osamu MINOWA, Ph.D.

開発技師 Technical Scientist

土岐 秀明 Hideaki TOKI

テクニカルスタッフII Technical Staff II

池田 亜美 Ami IKEDA / 松井 純子 Junko MATSUI

辛島 裕子 Yuko KARASHIMA / 佐賀 彩子 Ayako SAGA

星野 里佳 Rika HOSHINO / 薬師寺 菜美 Nami YAKUSHIJI

平山 妙子 Taeko HIRAYAMA / 加賀美 智子 Tomoko KAGAMI

派遣職員 Agency Staff

岡 英治 Eiji OKA / 飯野 由貴 Yuki IINO

大島 正 Tadashi OSHIMA / 大塚 智恵子 Chieko OTSUKA

