

疾患モデル評価研究開発チーム



Team for Advanced Development and Evaluation of Human Disease Models

チームリーダー 野田 哲生 (医博)
Tetsuo NODA, M.D., Ph.D.

ミッションと事業概要

ヒト疾患モデルマウスをリソースとして役立てるためには、原因となる遺伝子変異の同定と、発症機構・病態の分子基盤に関する情報を要する。我々はマウス変異体を用いて新規難聴遺伝子の同定を進め、また新しい表現型解析技術としてメタボローム解析技術の開発を進めている。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 mouse as a resource for research and development, the identification of causal gene is indispensable process. 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. For human cancer model mice, in situ histological, genomic, epigenomic, and transcriptomic analysis will be applied to educe the values of those mice as cancer models.

平成23年度の成果

Development of Technology in 2011-2012

(1) NMR メタボローム解析による代謝関連表現型解析

疾患を予測するバイオマーカー探索を目的として、生体内の代謝物を網羅的に調べるメタボローム解析技術を開発している。一般的な¹H-NMRと比較して情報量が多く、物質の同定に有利である¹H-¹³CNMR計測を行う。¹³C安定同位体標識化合物をマウスに経口投与して非侵襲的に採取できる尿・糞をサンプルとした解析の結果、ともにNMR計測データの個体間差が小さいことを確認し、また、糞・尿に共通して存在する傾向にある代謝物(糖、アミノ酸、CoA関連物質)と、尿、糞それぞれに偏って存在する傾向がある代謝物(尿:核酸、糞:短鎖脂肪酸)があることがわかった。この結果は、糞・尿の両方のサンプルを合わせて解析することがバイオマーカー探索に有効である事を示している。今後更に解析条件の検討を進め、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。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。

(1) NMR metabolomic analysis

Metabolomic analysis is a prospective approach to identify the marker of pre-symptomatic phenotype. We introduced ¹³C labeled molecule to examine metabolic pathway in mice. The resultant samples are analyzed by ¹H-¹³C-NMR that bring in highly enhanced detection sensitivity. We have established a reproducible protocol to detect the labeled metabolites using

feces-derived samples in addition to conventionally used urine samples. Further, we are to search the pre-symptomatic marker by using the human disease model mice.

(2) 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

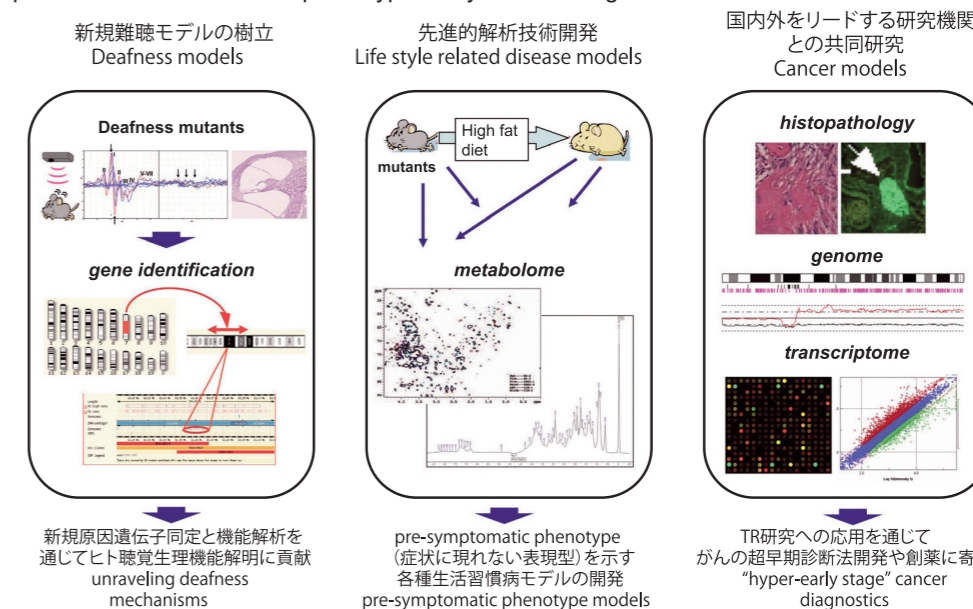
発がんモデルマウスに対し、包括的な表現型解析を行い、その結果を情報として付加し、リソースとしての価値を高める。今期は(財)癌研究会との共同研究のもと、ヒトがんの発症経路ならびに増悪・進展・転移の過程を再現していると考えられる癌モデルマウスのRNA・DNAサンプルを用い、トランスクリプトーム解析および、ゲノムDNA一次構造解析等の包括的表現型解析の条件を決定した。その結果、既存Dataとの整合性が確認できたため、来年度はさらに悪性度の高いサンプルなど、幅広く解析を実施する予定である。

(2) 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 advanced comprehensive analyses such as LMD-microarray and array CGH analysis have been performed to find useful targets for clinical application. Under a joint research project with the Cancer Institute that provide with advanced human cancer diagnostic technologies based on clinical expertise, we have established reproducible procedures for the series of examinations above.

図1 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

Fig. 1 Development of advanced mouse phenotype analysis technologies



(3) 新規難聴変異体マウスの解析

ヒト遺伝性非症候性難聴において世界で同定された家系は200以上にのぼるが、原因遺伝子が同定されたのは半数以下である。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、難聴の発症機作が著しく多様であることを示唆する。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性と考えられ、ヒト遺伝性非症候性難聴の良いモデルとなることから、新規遺伝子変異の可能性の高いものを優先してpositional cloningを推進している。遺伝子変異の同定と共に、生理学的解析、形態学的解析を進め、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リソースの開発を進める。

(3) 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 mutations for that so far no function in auditory system has been identified. It is of great importance to identify these gene mutations to establish the significance of mutants as deafness models. Establishment of novel deafness mutant would provide resource to be used in research for clinical application as well as in basic investigation of essential auditory function left still unclear. Physiological and histological analysis of the mutants further promote better understanding of overall mechanism of hearing loss and underlying basic functions. To reach these goals, we are performing positional cloning of putative novel deafness mutant lines.

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 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
相良 嘉彦 Yohshihiko SAGARA

