

実験動物開発室

Experimental Animal Division



室長 吉木 淳 (農博)
Atsushi YOSHIKI, Ph.D.

ミッションと事業概要

マウスはヒトのモデル動物として遺伝子機能の研究、新薬や病気の治療法の開発などのライフサイエンス研究に貢献している。実験動物開発室の使命は、マウスリソースの国際拠点として、我が国で開発されたヒト疾患や遺伝子機能研究のためのモデルマウスを収集・保存・品質管理・提供するとともに、研究の新たなニーズに応えるマウスシステムを開発し、マウスの収集・保存・品質管理・提供に必要な技術開発を実施することである。

Mice have been the most useful animal models for humans and have contributed to life sciences via the study of gene function and the development of novel drugs and treatments for complex diseases. The primary mission of the Experimental Animal Division is to collect, preserve, conduct quality control and distribute mouse models created in Japan as a global hub of mouse resources. In addition, we develop novel mouse models that meet emerging research needs and relevant technologies to achieve our primary mission.

バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

(1) バイオリソースの収集

国内の大学および研究機関からヒト疾患モデル及び遺伝子機能の解析モデルとして、蛍光蛋白で生命現象を可視化したレポーターマウス、iPS細胞の樹立システム、条件付き遺伝子操作を可能にするCre-loxP、Flp-FRT、TETシステムを含むマウスシステムなど、累計6,883系統を収集した(図1)。

(1) Collection

To date, we have collected 6,883 mouse models for human diseases and gene function analysis from universities and research institutions in Japan (Fig. 1). The mouse models include reporters that visualize the expression of specific genes or biological phenomena with fluorescent markers, useful strains for the generation of induced pluripotent stem (iPS) cells, and strains containing the Cre-loxP, Flp-FRT, and TET systems to regulate gene expression for conditional genetic modifications.

(2) 保存

需要の多い系統は生体として維持し、需要の少ない系統は遺伝工学基盤技術室との連携により凍結胚・精子として液体窒素中に凍結保存した。急増するC57BL/6系統の遺伝子操作システムについては精子凍結により効率的な保存を実施した。今年度までに累計4,120系統を胚・精子で凍結保存し、危険分散、長期安全保存のため年度末までに播磨研究所

バックアップ施設に累計4,120系統(100%)の凍結胚を移管した。

(2) Preservation

Mice with a high demand are maintained as live stocks, while mice with a lower demand are preserved as frozen embryos or sperm and stored in liquid nitrogen. The cryopreservation of embryos and sperm has been conducted in collaboration with the Bioresource Engineering Division. Sperm freezing has been used to preserve an increasing number of genetically modified strains with the C57BL/6 background. In FY2012, we

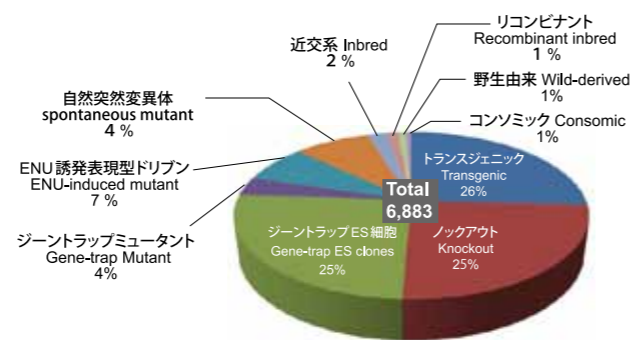


図1 RIKEN BRCのマウス6,883系統

Fig.1 Collection of mouse resources at RIKEN BRC

accelerated the sperm freezing program and increased our frozen stock to 4,120 strains. To protect our stocks from disasters, we have established a duplicate frozen stock of 4,120 strains (100%) at the backup facility of Harima Institute.

(3) 品質管理

寄託されたマウス系統の病原微生物検査を実施し、マウス肝炎ウイルス(5.9%)および肺マイコプラズマ(0.7%)が検出された。さらに腸管内原虫、蟻虫の検査では34.5%の寄託マウスが陽性であった(図2)。平成24年度は133系統を帝王切開、173系統を胚移植によりそれぞれ微生物汚染を完全に除去し、SPFマウスとして保存した。遺伝子操作システムは網羅的KOサーベイ検査(242系統)に加え、loxP検査(35系統)、Frt検査(22系統)により遺伝品質を確認し、最適化したPCRプロトコル(累計1,011系統)と組換え生物の正確な情報をホームページから公開した。マウス表現型解析開発チームと連携して保存系統および汎用系統の表現型解析を実施し、結果をホームページより公開した。こうした品質管理と付加価値向上により動物実験の質向上に貢献している。

(3) Quality control

We tested the deposited live mice for the presence of pathogenic microbes, and have detected mouse hepatitis virus (5.9%) and *Mycoplasma pulmonis* (0.7%) in the deposited mice. Intestinal protozoa and pinworm have also been detected in 34.5% of mice (Fig. 2). In FY2012, we cleaned up 133 strains by using cesarean section and 173 strains by using embryo transfer, thereby eliminating these pathogens, and maintained the deposited strains as specific pathogen-free mice. We examined the genetically modified mice for their multiple transgenes using knock-out-survey (242 strains), loxP test (35 strains) and Frt test (22 strains) to confirm their genetic quality and to provide accurate information on their genetic modifications. We optimized PCR protocols for 1,011 genetically modified strains and made these protocols available on our website. In collaboration with the Japan Mouse Clinic, the phenotypes of

our 16 strains were measured through the comprehensive phenotyping pipeline and these data are available on "Phenopub". Thus, through our quality control programs, our division has contributed to the improvement of animal experiments in Japan.

(4) 提供

これまでに国内2,620名(377機関)、海外34ヶ国、1,411名(524機関)の利用者に22,331件のマウスリソースを提供し、418編の優れた論文と4件の特許が発表されている。中でも、オートファジーの可視化モデルGFP-LC3トランスジェニックマウス(RBRC00806)は世界の188機関に提供され研究に使われている。提供は主に生体マウスの他、凍結胚、凍結胚から作製した生体マウス、凍結精子から作製した生体マウスとして行った。平成24年度には凍結系統、臓器およびDNAの利用が増加した。

(4) Distribution

We have distributed our mouse resources (22,331 items) to over 2,620 domestic users (377 organizations) and 1,411 overseas users (524 organizations) in 34 countries, resulting in 418 outstanding papers and 4 patents. Among our collection, the autophagy reporter, GFP-LC3 (RBRC00806), mouse was the most frequently distributed and it has been used at 188 organizations worldwide. Our mice have been distributed as live animals, frozen embryos, recovered litters from frozen embryos, or sperm. The use of frozen strains, organs and genomic DNA was significantly increased in FY2012.

(5) 国際連携

寄託された系統はマウスリソースセンターの国際連盟 Federation of International Mouse Resources (FIMRe) の one-stop データベース International Mouse Strain Resource (IMSR) に、遺伝子トラップES細胞は International Gene Trap Consortium (IGTC) にそれぞれ登録し、世界の研究コミュニティーに発信している。欧州のCre-driverマウスの開発プロ

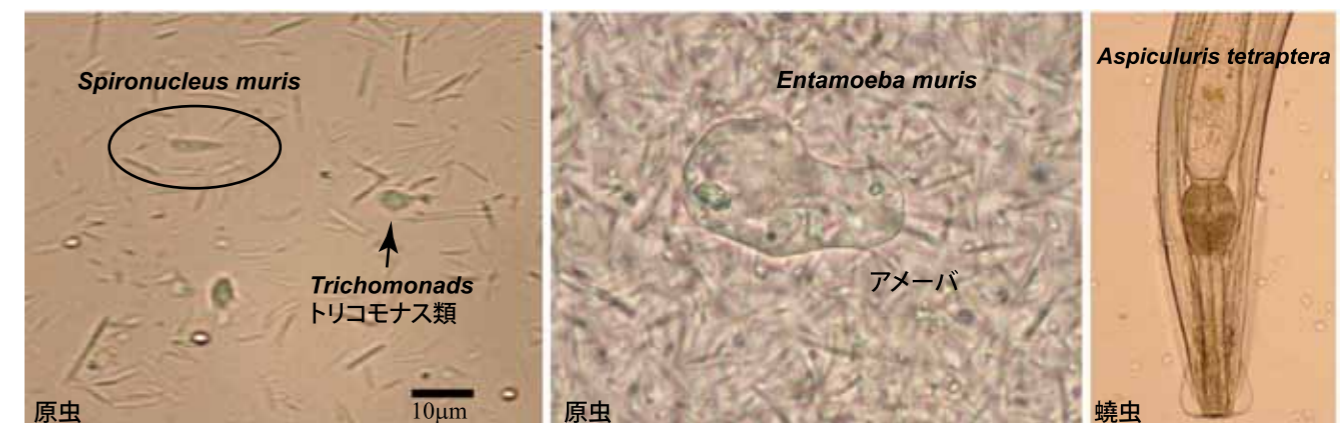
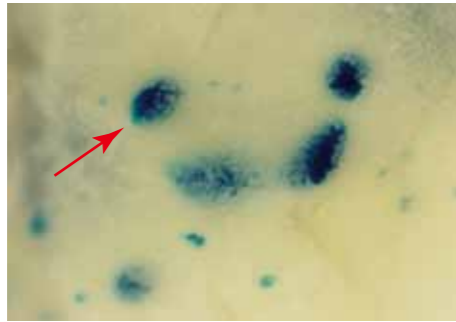


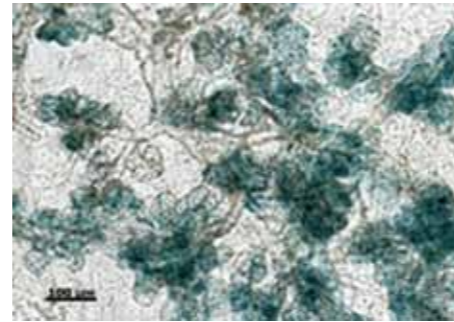
図2 微生物検査施設において寄託マウスに検出された腸管内原虫および蟻虫

Fig. 2 Intestinal protozoa and pinworm detected in the deposited mice at our microbial test facility

Ins1
膵島 (β細胞)



Wap
乳腺上皮



Vil1
消化管上皮



Tek/Tie2
血管内皮

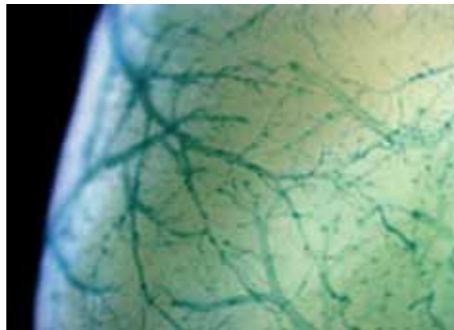


図3 組織特異的遺伝子操作のためのCre マウス
Fig. 3 Tissue-specific cre mice for conditional studies

プロジェクト CREATE コンソーシアムならびにアジアマウス開発リソース連盟 Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association (AMMRA)とも連携活動を行っている。さらに、日本マウスクリニックとともに国際マウス表現型解析コンソーシアム (IMPC) に参画し、ゲノムワイドのノックアウトマウスシステムの生産を開始した。

(5)International collaboration

As further contributions to the international scientific community, we have disseminated mouse resources developed by Japanese scientists by registering our mouse strains in the International Mouse Strain Resource, a one-stop database of the Federation of International Mouse Resources, and gene-trap ES cells in the International Gene Trap Consortium. Moreover, we are collaborating with European coordination efforts by the CREATE Consortium to develop novel Cre-driver mice for conditional experiments and with the Asian Mouse Mutagenesis & Resource Association. Furthermore, our division and the Japan Mouse Clinic have participated in the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) and started production of genome-wide knockout mice.

平成24年度の成果

Development of Novel Mouse Strains and Technologies in 2012-2013

(1) 新規系統開発

国内11機関の研究者と連携して研究コミュニティで必要とするCreマウスなど遺伝子操作マウス331系統を開発した(図3)。理研・脳科学総合研究センター・マサチューセツ

ツ工科大学(利根川進教授)との共同研究として脳の垂領域に特異的なCreマウス(83系統)を開発している。

(1) Development of novel strains

In collaboration with 11 domestic research organizations, we have developed 376 new genetically modified strains including cre mice that are in high demand by the research community (Fig. 3). We are also developing 162 sub-region-specific Cre-driver mice in collaboration with Professor Susumu Tonegawa of Massachusetts Institute of Technology and the Brain Science Institute, RIKEN.

(2) SNPによる亜系統の識別法の開発

国際的に最も広く使われている市販のC57BL/6亜系統間の遺伝的な差をSNP解析等により明らかにし、遺伝背景の重要性を研究コミュニティにアピールしている。日本マウスクリニックと共同でノックアウトマウスの遺伝背景を検査するゲノム184マーカーおよびミトコンドリア10マーカーより成るSNPパネルを整備した。

(2)Development of single nucleotide polymorphism (SNP) markers to distinguish mouse substrains

In FY2012, we demonstrated genetic differences among substrains of C57BL/6 mice, the most widely used strain around the world, by comprehensive SNP analyses, and drew the attention of the scientific community to the importance of the genetic background of the strains. In collaboration with the Japan Mouse Clinic, we developed a SNP marker panel that consists of 184 genomic and 10 mitochondrial markers.

平成24年度のトピックス
Topics of 2012-2013

International Mouse Phenotyping Consortiumへの参画
マウス表現型解析開発チーム(日本マウスクリニック)およびマウス表現型知識化研究開発ユニットとともに、国際マウス表現型解析コンソーシアム(International Mouse Phenotyping Consortium: IMPC)に参画し、定期的な電話会議、国際会議、ワークショップ等に参加した。当室の使命は10年間で750系統のノックアウトES細胞を米国(KOMP)、欧州(EUCOMM)およびカナダ(NorCOMM)のレポジトリより入手し、ノックアウトマウスの生産を行うことである。

Participation in the International Mouse Phenotyping Consortium

In collaboration with Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis (Japan Mouse Clinic), and Technology and Development Unit for Knowledge Base of Mouse Phenotypes, our division has participated in the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) since 2011 and attended regular teleconference calls, international meetings, and workshops. Our division's mission is to produce 750 knockout mouse lines in the ten years program using the targeted embryonic stem (ES) cells from the repositories in the United States (KOMP), EU (EUCOMM), and Canada (NorCOMM).

職員とメンバー構成
Members

- 室長 [Head of Experimental Animal Division]
吉木 淳 Atsushi YOSHIKI, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]
池 郁生 Fumio IKE, Ph.D.
目加田 和之 Kazuyuki MEKADA, Ph.D.
- 専任技師 [Senior Technical Scientist]
平岩 典子 Noriko HIRAIWA 中田 初美 Hatsumi NAKATA, Ph.D.
- 特別任期制職員 [Special Fixed Term Contract Employee]
綾部 信哉 Shinya AYABE, D.V.M., Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]
伊集院 麻衣子 Maiko IUJIN 村上 亜弓 Ayumi MURAKAMI
田中 めぐみ Megumi TANAKA 門田 雅世 Masayo KADOTA
川合 玲子 Reiko KAWAI 田熊 究一 Kyuichi TAGUMA
岡本 裕行 Hiroyuki OKAMOTO 橋本 知美 Tomomi HASHIMOTO
岩間 瑞穂 Mizuho IWAMA 平木 弘安 Hiroyasu HIRAKI
- アシスタント [Assistant]
酒井 智江 Tomoe SAKAI 松村 百合子 Yuriko MATSUMURA
- 嘱託職員 [Temporary Employee]
尾崎 明 Akira OZAKI
- 派遣職員 [Agency Staff]
越山 明美 Akemi KOSHIYAMA 斉藤 昭男 Teruo SAITO
伊藤 絹子 Kinuko ITO 高橋 仁美 Hitomi TAKAHASHI
小島 怜子 Reiko KOJIMA 吉田 くみ子 Kumiko YOSHIDA
長栄 敦 Atsushi CHOEI 安井 明美 Akemi YASUI
高島 梨香 Rika TAKASHIMA 梶田 亜矢子 Ayako KAJITA
大久保 千春 Chiharu OKUBO 坂田 ひろみ Hiromi SAKATA
小川 ちいみ Chiimi OGAWA 中山 寿子 Hisako NAKAYAMA
平野 直樹 Naoki HIRANO 倉岡 潤子 Junko KURAOKA
廣瀬 真由 Mayu HIROSE 阪口 真美 Mami SAKAGUCHI
橋本 美智子 Michiko HASHIMOTO 宮川 広美 Hiromi MIYAKAWA
関 幸子 Yukiko SEKI 目加田 京子 Kyoko MEKADA
野田 康剛 Yasutaka NODA 山村 竜典 Tatsunori YAMAMURA
山下 能孝 Yoshitaka YAMASHITA 結城 忍 Shinobu YUUKI
- パートタイマー [Part Timer]
藤林 久枝 Hisae FUJIBAYASHI 佐藤 満恵 Mitsue SATO
麻生 則子 Noriko ASO 嶋 洋子 Yoko SHIMA
斎藤 英子 Eiko SAITO

