

# 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、発がんモデルマウスでの実験結果からヒトがんの治療薬や治療方法の開発への研究へ、より直接的に応用ができるリソースの開発に取り組んでいる。

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. As human cancer model mice that can be directly applied to novel therapies for human cancer, we continue efforts to establish human cancer-derived-cell xenograft models. To meet those objectives our team is developing advanced phenotype analytical technologies.

## 平成24年度の成果

### Development of Technology in 2012-2013

#### (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<sup>1</sup>H-NMRと比較して情報量が多く、物質の同定に有利である<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>CNMR計測を行う。昨年度までの結果を元にして、ApoE KOマウスを用い、動脈硬化の発症に関連するバイオマーカー探索を開始した。また、これまでにメタボローム解析に用いられている様々なデータ解析方法を検討し、比較的新しい解析方法であるMCR-ALS法を取り入れることで多群かつ定量的な解析を行う手法を確立した(論文投稿)。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。

#### (1) NMR metabolomic analysis

Metabolomic analysis is a prospective approach to identify the marker of pre-symptomatic phenotype. We introduced <sup>13</sup>C labeled molecule to examine metabolic pathway in mice. The resultant samples are analyzed by <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-NMR that bring in highly enhanced detection sensitivity. Using these techniques, we have started the experiment to discover atherosclerosis related biomarker(s) using ApoE KO mice. Additionally, we established data analysis technique using MCR-ALS (multivariate curve resolution alternating least squares) method to profile NMR data quantitatively with multi-groups (paper

preparation). This study is collaboration research with Advanced NMR Metabomics Research Team, RIKEN Yokohama Institute.

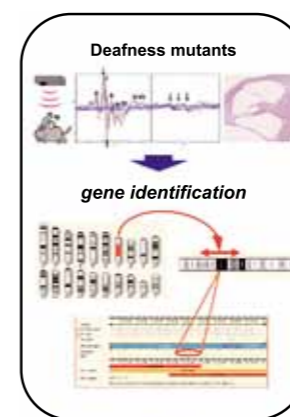
#### (2) モデルマウスからヒトがん治療への橋渡しに必要なリソースを充実させる。

新たながん治療標的の探索・評価に必須な、ヒトの病態を正確に反映するマウスモデルと解析系を確立する。今期はヒトがん由来の細胞のゼノグラフトモデル系を用い、新規がん治療標的候補の各種遺伝子ノックダウンによる、抗造腫瘍能の解析が可能な系を構築した。今後は(公財)がん研究所との共同研究により、ダイレクトゼノグラフトモデルの系を構築することを計画中である。

#### (2) Establishment of novel mouse models for development of innovative cancer therapy and drugs

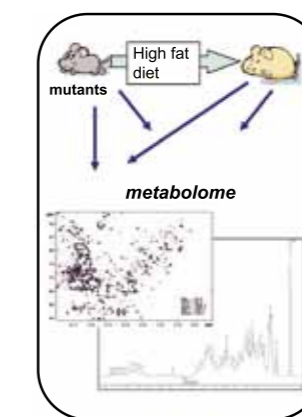
To develop models in vivo showing function of target gene in the cells for novel cancer therapies under the consistent conditions with human cancer, we have established gene knockdown systems in xenograft models. To facilitate the progress of this project, joint research with Cancer Institute that provide with advanced human cancer diagnostic technologies is ongoing to establish the direct xenograft model using human cancer tissues. Analyses of these models greatly facilitate the establishment of resources that contribute to the development of innovative cancer therapies and drugs.

#### 新規難聴モデルの樹立 Deafness models



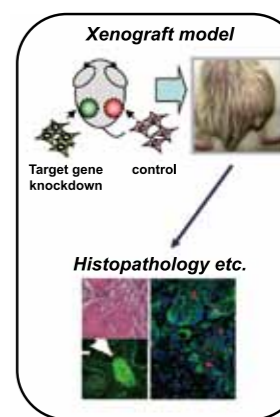
新規原因遺伝子同定と機能解析を通じてヒト聴覚生理機能解明に貢献  
unraveling deafness mechanisms

#### 先進的解析技術開発 Life style related disease models



pre-symptomatic phenotype (症状に現れない表現型)を示す  
各種生活習慣病モデルの開発  
pre-symptomatic phenotype models

#### 国内外をリードする研究機関との共同研究 Cancer models



ヒトがん治療への橋渡しに必要なリソース  
Novel models and analyses for innovative cancer therapies and drugs

図 先進的解析技術開発と疾患治療への橋渡しに必要なリソース開発

Fig. Development of advanced mouse phenotype analysis technologies

#### (3) モデルマウスを開発する事によりヒト難聴の発症機構を解明する。

理研における難聴マウス系統は、難聴の他の異状を示さず、ヒト遺伝性非症候群性難聴の良いモデルである。一方、ヒト遺伝性非症候群性難聴の家系は世界で200以上知られており、同定された非症候群性難聴原因遺伝子はその半数以下だが、尚これらから推定される内耳の障害は多岐に及び、難聴の発症機構は著しく多様である。マウスの難聴系統から新規遺伝子変異を見だし、その難聴の発症機構を総合的に解析する事によりヒト難聴の発症機構解明に資すると共に、その治療法を開発するためのモデルになり得るリソースの開発を進めている。

#### (3) Establishment and analysis of novel deafness model mouse

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. To reach these goals, we are performing positional cloning of putative novel deafness genes of the mutant lines and investigating these functions.

## 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  
平山 妙子 Taeko HIRAYAMA 加賀美 智子 Tomoko KAGAMI  
野口 茜 Akane NOGUCHI
- 派遣職員 [Agency Staff]  
岡 英治 Eiji OKA 大島 正 Tadashi OSHIMA  
大塚 智恵子 Chieko OTSUKA 相良 嘉彦 Yoshihiko SAGARA  
尾崎 真央 Mao OZAKI 飯田 則子 Noriko IIDA  
根井 麻衣 Mai NEI

