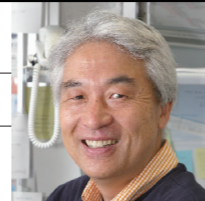


チームリーダー Team Leader

阿部 訓也 (理博)

Kuniya ABE, Ph.D.



動物変異動態解析技術開発チーム

Technology and Development Team for Mammalian Cellular Dynamics

ミッションと事業概要 Mission

我々のチームは、バイオリソースセンターに収集された生物遺伝資源がどのような生物学的特徴、遺伝的性質を有しているかについて、系統個々の特性を解析するための新しい技術、実験ツールやリソースの開発を行ない、これによりバイオリソースの高度化、利用の促進を図ることを目標としている。

このため、我が国で開発されたマウス系統から新規リソースを開発することに加え、機能ゲノム解析技術、遺伝子発現解析技術、表現型可視化技術の開発を行っている。これらの技術を用いて、哺乳類の初期発生・生殖細胞形成プロセス、その過程でおきるゲノム再プログラム化に関する研究開発を行っている。

Aim of our team is to develop technologies and experimental tools/ resources for characterization of 'genotype, phenotype and epigenotype' of biological resources. Through these efforts, we would extend utilities of bioresources collected at RIKEN BRC and facilitate research in the fields of life science. Toward this goal, our team uses various approaches including genetics, functional genomics, and bioimaging. Using these approaches, we focus on processes of development and epigenetic reprogramming of pluripotent embryonic cells and germ cells in mice.

平成21年度の成果

Research and Development in 2009-2010

(1) 日本産亜種マウス系統を用いた機能ゲノム解析技術の開発

ユニークな遺伝的形質を有する日本産亜種マウス *Mus musculus molossinus* に由来するMSM/Ms系統から、高品質のBAC (Bacterial Artificial Chromosome) ゲノムライブラリーの作製を行い、このリソースを元にして、系統特異的な一塩基遺伝子多型の収集や変異責任遺伝子の単離などへ研究開発を展開してきた。

Hiomt遺伝子はメラトニン合成に必須な酵素をコードしているが、世界標準系統であるC57BL/6マウスのゲノム配列データベースには登録されておらず、MSM系統のBACライブラリーを用いて初めてHiomt遺伝子を単離することに成功した。また、この遺伝子は偽常染色体領域に存在し、単離したクローンはその領域の大部分を含んでいることを見出した。偽常染色体領域は性染色体にありながら、常染色体と同様の遺伝様式を示し、染色体の機能・進化を考える上で重要な領域である。しかし、マウスではその配列・構造が未知であったため全く研究が進展していないのが現状であった。今回、得られたクローンはこの領域を研究するための有用なゲノムリソースであり、今後この分野の研究が飛躍的に進展するものと期待される。

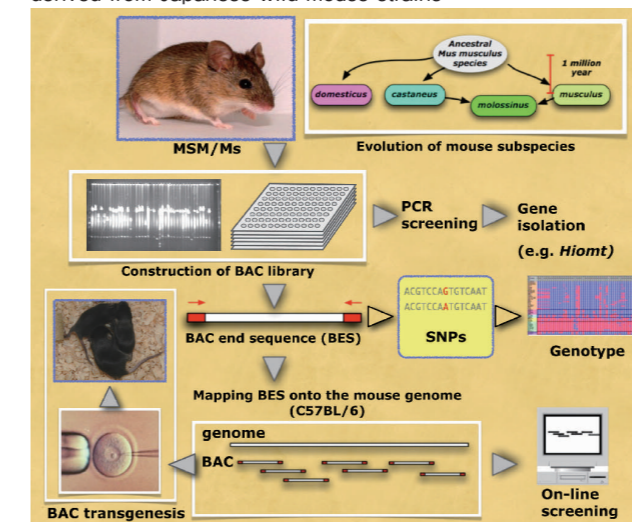
(1) Construction of BAC library from MSM/Ms

strain derived from Japanese wild mouse, and its use for functional genomics.

MSM/Ms is an inbred strain derived from the Japanese wild mouse, *Mus musculus molossinus*. This strain shows unique genotypes/phenotypes compared to widely used laboratory strains. We have constructed high quality bacterial artificial chromosome (BAC) library from MSM/Ms and used these clones to retrieve a number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) or to identify mutated genes by BAC transgenic rescue experiments. Recently we have isolated *Hiomt* gene which have not been found in the library of the standard strain, C57BL/6 (B6). *Hiomt* gene encodes an enzyme essential for melatonin synthesis, but B6 strain is known not to have the enzyme activity. The *Hiomt* gene cannot be found in public genome database based on B6 genomic sequences. Since MSM possesses the enzyme activity, we screened the MSM BAC library and isolated successfully BAC clones containing the *Hiomt* gene. Intriguingly, the BAC clone mapped to pseudoautosomal region (PAR) and appeared to contain most of the PAR. The PAR is the genomic region behaving as if it were on autosome, although it is on sex chromosomes. Thus the PAR is an important genomic region in terms of chromosome evolution and/or sex chromosome functions. However, structure or genomic sequence of the PAR is completely unknown in mice, and only partially known in human. This valuable genomic

日本産亜種マウス系統を用いた機能ゲノム解析技術の開発

Functional genomics based on bioresources derived from Japanese wild mouse strains



resource should facilitate future studies on the PAR in mice.

(2) 胚性多能性細胞の増殖・分化制御に係わる遺伝子のポジショナルクローニング

マウス着床期胚には、多能性を持ち、さまざまな細胞に分化することが可能なエピブラストと呼ばれる細胞組織があり、万能細胞と呼ばれるES細胞との共通点も多い。エピブラストの分化・増殖の制御は、発生分化や幹細胞生物学における重要な問題であり、その分子機構の解明が待たれている。tw5変異を持つホモ個体ではエピブラストの増殖・分化が特異的に阻害され、その結果、致死となる。この変異責任遺伝子をBACレスキュー実験などで絞り込んできたが、今年度は、責任遺伝子の候補遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製し、この遺伝子が多能性細胞の増殖制御に関与する細胞間相互作用で重要な働きをすることを明らかにした。

(2) Positional cloning of gene essential for growth and differentiation of pluripotent embryonic cells.

Post-implantation mouse embryos consist of extraembryonic tissues giving rise to placenta and epiblast. The epiblast is pluripotent, giving rise to all three germ layers, and shares many common features with ES cells. Regulation of proliferation and differentiation of epiblast is an important issue for developmental biology and stem cell biology.

tclw5 is a t-complex recessive lethal mutation of the *tw5*-haplotype. Since *tw5/tw5* embryos die soon after implantation, the *tclw5* gene is thought to play an important role in early embryogenesis. Previous studies have demonstrated that *tw5* homozygotes do not survive past the gastrulation stage due to extensive death of the epiblast, whereas the extraembryonic tissues were less affected. We have narrowed down the *tw5* critical region to 750 kb by positional cloning strategy involving

BAC transgenic rescue. Recently we could find mutated candidate gene and confirmed that the gene is indeed involved in cell-to-cell interactions required for growth of the pluripotent embryonic cells.

職員とメンバー構成 Members

チームリーダー Team Leader
阿部 訓也 Kuniya ABE, Ph.D.

開発研究員 Research & Development Scientist
三瀬 名丹 Natan MISE, Ph.D.
杉本 道彦 Michihiko SUGIMOTO, Ph.D.

特別研究員 Postdoctoral Researcher
志浦 寛相 Hirosuke SHIURA, Ph.D.

テクニカルスタッフII Technical Staff II
紅 美佐子 Misako YUZURIHA / 近藤 昌代 Masayo KONDO
池田 理恵子 Rieko IKEDA

客員研究員 Visiting Scientist
加藤 英政 Hidemasa KATO, Ph.D.

訪問研究員 Visiting Researcher
沼田 興治 Koji NUMATA, Ph.D.

国際特別研究員 Foreign Postdoctoral Researcher
曹 麗琴 Cao Liqin, Ph.D.

研究生 Student Trainee
今井 早希 Saki IMAI

派遣職員 Agency Staff
草山 美和子 Miwako KUSAYAMA
古賀 裕美子 Yumiko KOGA

パートタイマー Part-Timer
藤井 和人 Kazuto FUJII

