

# マウス表現型解析開発チーム

Technology and Development Team for Mouse Phenotype Analysis: Japan Mouse Clinic



チームリーダー 若菜 茂晴 (農博)  
Shigeharu WAKANA, Ph.D.

## ミッションと事業概要

マウス表現型解析開発チームは、ヒト疾患の病態の理解に基づいて400に及ぶ検査項目を含んだ体系的かつ網羅的な表現型解析プラットフォームを構築し、国内外の突然変異マウス系統について表現型解析を実施してリソースの付加価値をより一層向上させ、マウスリソースの整備および知的基盤整備に寄与する。さらに国際マウス表現型解析コンソーシアム (IMPC: International Mouse Phenotyping Consortium) に参画して、マウス表現型解析整備事業について国際貢献する。

We have constructed a systematic and comprehensive phenotypic platform including about 400 items based on an understanding of human disease, and have performed various phenotypic analysis about the mouse resources deposited mainly at RIKEN BioResource Center. New phenotypes that can be used as models to evaluate human disease are expected to be found among these mouse lines. We are cooperating with the international large-scale projects to analyze mouse phenotypes including Asian mouse phenotype facilities, and have joined the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) for the international contribution to the improvement of mouse phenotypic analyses. Finally, we are contributing to the infrastructural development of mouse resources to upgrade the added value by correlating mouse phenotypic data with clinical data for human disease.

## 平成26年度の成果

### Development of Technology in 2014-2015

#### (1) マウスクリニックシステムの運用

クライアントからの受付、検査マウス系統の導入から生産、表現型検査、さらにデータの解析と外部へのデータ開示までの一連の体制を運用している。

##### ① 検査動物導入体制

ヒト疾患モデル開発研究棟は SPF (Specific Pathogen Free) での運用であり、検査用マウスの微生物的・遺伝学的統御を厳重にするため外部機関からのマウス導入においては、体外受精・受精卵移植法により、微生物クリーニングを実施し、導入遺伝子の確認と同時にゲノムスキニングによる系統の遺伝的背景のチェックを実施している。

##### ② マウスクリニック検査体制

基本検査パイプライン (Fig. 1) と行動検査パイプライン (改訂中) によって構成されている。

##### ③ マウスクリニック検査実績

日本マウスクリニックでは平成26年度までに154系統のマウス導入を行い、うち141系統についてマウスクリニック検査を終了した。

#### (1) Management of a system for the Japan Mouse Clinic system

We are managing a system for the Japan Mouse clinic based

on a sequential process: receipt of an examination request, introduction and production of mouse resources, comprehensive phenotyping, phenotypic data analyses, and publication of the data to our website.

##### ① Systematic introduction and production of mice for the Japan Mouse Clinic

We are conducting a system for introducing mice to the Japan Mouse Clinic based on microbiological, genetic and mouse housing conditions. The introduction of mice to the facility is performed by in vitro fertilization (IVF) using fresh or cryopreserved sperm from a male or cryopreserved embryo. We also perform whole genome scan to check the genetic background of the mice. Finally, congenic mouse strains with a uniform genetic background are required for a comprehensive phenotyping.

##### ② Construction of a pipeline for 'Fundamental screening' and 'Behavioral screen' in the Japan Mouse Clinic

We have constructed a "phenotypic platform pipeline 1" in the Japan Mouse Clinic for 'Fundamental screening' (Fig. 1). For a behavior-oriented pipeline 2, a multidirectional assay platform is generally necessary to assess behavioral characteristics. We have established an additional pipeline that is oriented toward behavioral characterization.

##### ③ Results of the Japan Mouse Clinic

A total of 154 lines had been introduced to the Japan Mouse Clinic as of March 2015. A total of 141 lines have completed platform testing in the Japan Mouse Clinic.

	No. of test	Screens	Methods	Age(weeks)																									
				7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26						
Fundamental screen	P1-01	Behavior	Open-field test																										
	P1-02	Morphology/Behavioral/Sensory	Modified-SHRPA																										
	P1-03		Hematological test																										
	P1-04	Hematology/ Clinical Chemistry	Urinalysis																										
	P1-05		Clinical biochemical test																										
	P1-06	Pathology	Autopsy, Histology																										
In depth screen	P1-07	Sensory	ABR (Auditory brainstem response)																										
	P1-08	Metabolism	PGTT (Intra-peritoneal glucose tolerance test)																										
	P1-09		Adipocytokine and clinical biochemical test																										
	P1-10		Funduscopy																										
	P1-11	Sensory	ERG (Electroretinography)																										
	P1-12	Cardiovascular	Blood pressure																										
	P1-13	Metabolism	Body fat percentage and Bone Mineral Density (DEXA)																										
	P1-14	Cardiovascular	ECG (Electrocardiography)																										

Fig. 1 The workflow of pipeline 1 in Japan Mouse Clinic- Fundamental screen-

## (2) マウス表現型公開データベース開発

マウスクリニックにおける表現型解析結果閲覧アプリケーション Pheno-pub (<http://phenopub.brc.riken.jp/>) を開発してユーザへの便宜を図っている。

## (2) Development of a database providing phenotypic information from the Japan Mouse Clinic

We have developed an application called “Pheno-Pub”, which shows the phenotypic information of various mouse resources screened at the Japan Mouse Clinic (<http://phenopub.brc.riken.jp/>).

## (3) 国際貢献

国際マウス表現型解析コンソーシアム(IMPC)に参画し、マウス全遺伝子KOマウスを分担して基本的な表現型を世界共通の基準で解析を実施する (Fig. 2)。

## (3) International Contribution

We have joined the IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium) for analyzing all of gene deficient mouse lines based on similar mouse phenotyping protocol among mouse facilities in the world (Fig. 2).

## (4) 技術開発

ゲノムスキャンニングシステムの開発:

ゲノムワイドな 192 SNPs マーカーによる系統の遺伝背景の検出可能なホールゲノムスキャンニングシステムを確立し、検査マウスの遺伝的背景の検査を実施している。

## (4) Technology development supporting the Japan Mouse Clinic

Whole Genome Scanning system for checking the genetic background of mice:

We have developed a SNPs-based whole genome scanning system to check the genetic background of mouse strains. The system consists in 192 SNP markers, including Y chromosome, mitochondrial DNA markers and introduced Genes, using TaqMan MGB technologies.

## (5) マイクロCT解析

マウス胎児表現型解析を高速かつ高精細に実施するため、造影マイクロCTを用いたイメージング解析システムの開発を行っている。この技術は、同一サンプルからあらゆる角度でのスライスイメージが作製でき、また3次元画像の構築が可能である。

## (5) micro-CT imaging

To analyze the phenotype of mouse embryos at high-throughput and high-resolution, we have developed the imaging technology that used the micro-CT and contrast-enhanced agent. This method enables to generate

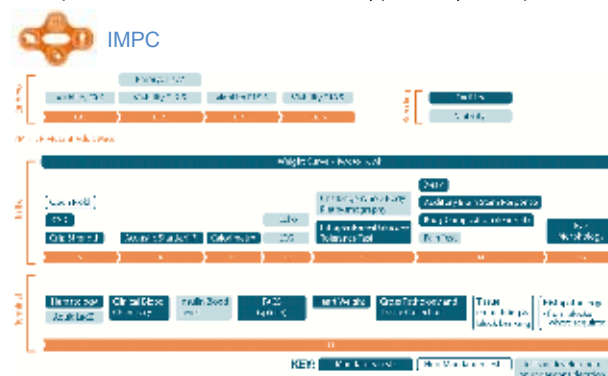


Fig. 2 IMPC Mouse Phenotyping Pipeline

virtual slice images at any position and angle from a single soft tissue, and thereby reconstructs the 3D image.

## 職員とメンバー構成

### Members

- チームリーダー [Team Leader]  
若菜 茂晴 Shigeharu WAKANA, Ph.D.
- 開発研究員 [Research & Development Scientist]  
金田 秀貴 Hideki KANEDA, Ph.D. 田村 勝 Masaru TAMURA, Ph.D.  
古瀬 民生 Tamio FURUSE, Ph.D. 鈴木 智広 Tomohiro SUZUKI, Ph.D.
- 開発技師 [Technical Scientist]  
小林 喜美男 Kimio KOBAYASHI 三浦 郁生 Ikuo MIURA  
山田 郁子 Ikuko YAMADA, Ph.D.
- テクニカルスタッフ II [Technical Staff II]  
串田 知子 Tomoko KUSHIDA 池田 恭子 Kyoko IKEDA  
尾崎 藍 Ai OZAKI 鈴木 智草 Chigusa SUZUKI  
中村 千佳 Chika NAKAMURA 篠木 晶子 Akiko SHINOBI  
小澤 恵代 Yasuyo KOZAWA
- アシスタント [Assistant]  
佐谷 昌子 Masako SAYA 神谷 直美 Naomi KAMIYA
- 研究嘱託 [Research Consultant]  
木南 凌 Ryo KOMINAM, M.D., Ph.D.
- 研修生 [Student Trainee]  
Mohammad Sarowar HOSSAIN  
北澤 萌恵 Moe Kitazawa
- 派遣職員 [Agency Staff]  
白田 大輝 Daiki USUDA 廣田 和之 Kazuyuki HIROTA  
柏村 実生 Mishi KASHIMURA
- パートタイマー [Part-Timer]  
金 丹順 Dan Shun JIN

