

BRC NBRP中核機関「実験動物マウス」

- ・約9,000種類のマウス系統を維持、保存、提供
 (実験動物開発室)

遺伝子機能の解明と
 疾患の分子生物学的な理解に基づいて
 人類の健康増進と疾患の克服に貢献する

実験動物マウス (*Mus musculus*)

- ・哺乳動物のモデル生物であり、複数の亜種を含む複合種
- ・ゲノム編集をはじめとした各種遺伝子改変動物の作製と解析による、疾患、表現型研究に多用
 - ヒト疾患モデル
 疾患と共通の症状、または共通の遺伝子変異を有する
 - 世界各地で捕獲された野生マウスに由来する系統
 人類の遺伝的多様性とその役割を研究することが可能
 - 遺伝子改変マウス (ゲノム編集などによる)
 - 特定の細胞や分子に、蛍光、発光標識を導入して生命現象の可視化が可能
 - 部位特異的に遺伝子操作を行うことが可能で、細胞や組織、臓器における遺伝子機能が解析可能

○高田豊行¹、臼田大輝¹、櫛田達矢¹、城石俊彦²、柘屋啓志¹

1. 理研BRC統合情報開発室、2. 理研BRCセンター長室

ゲノム情報 (塩基配列の計測情報) は、遺伝子、アミノ酸の配列のみならず、遺伝子発現やその制御機構 (クロマチン、転写制御、エピジェネティクスなど) の理解に利用可能。また、細胞、ウイルスなどの存在、分布、生物種 (内) の多様性の判定に有効。

実験動物マウスのゲノム情報は

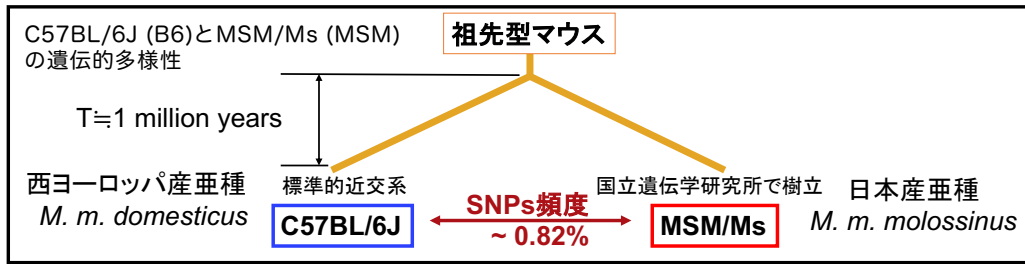
- ・生物多様性や進化、さらには様々な生命現象の理解のために重要な総合情報
- ・医学生物学研究的戦略立案や、その効果的な遂行に必須



次項に日本産野生由来系統のゲノム解析例を示す

1

例) 日本産野生由来系統のゲノム情報からわかること



日本亜種由来系統の全ゲノム解読とゲノム配列比較

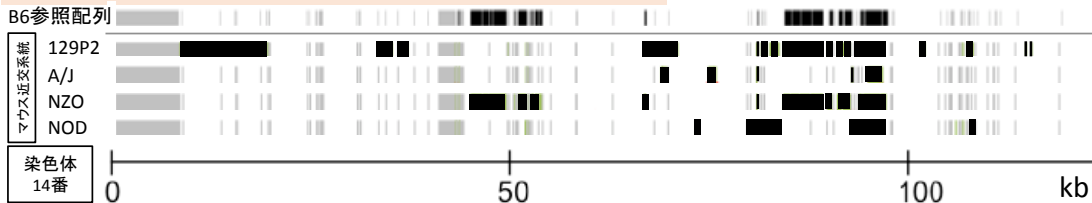
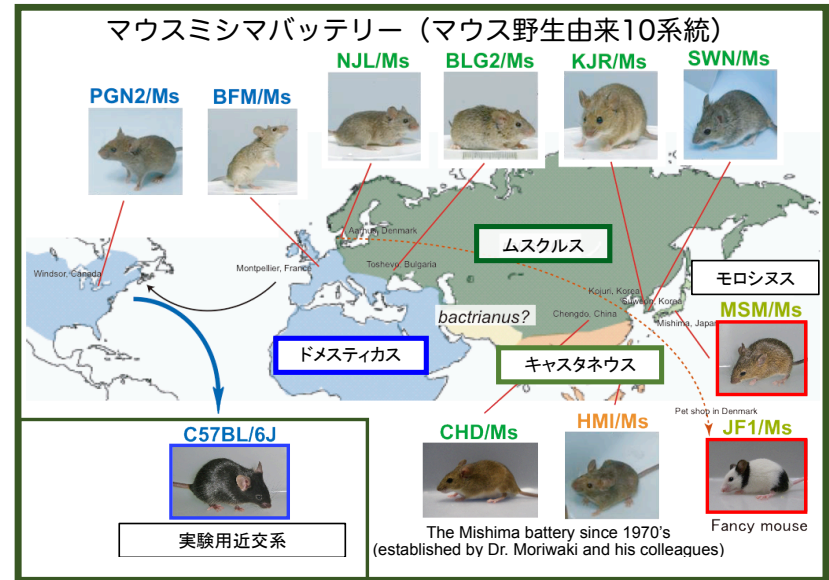


図. 世界的に汎用されている実験用マウス系統のモザイクゲノム構造。例として染色体14番を表示 (Takada et al. Genome Res. 2013を改変)。

: B6高相同領域
 : MSM高相同領域
 : B6未解読配列/構造未決定領域

マウス基準系統のゲノムの一部は日本亜種由来であり、マウス基準系統を特徴づける疾患感受性や体質の表現型の多くは、日本亜種由来のゲノム多型が原因となっている可能性が高い

理研BRCから提供可能な実験動物マウス (例; 野生由来近交系統)



マウス系統間でみられる表現型の責任遺伝子同定にマウス系統間のゲノム多型情報は必須

データベース化



実験動物マウスのゲノム情報、系統間ゲノム多型情報のデータベース、MoG+ (2019年に遺伝研より移管、刷新して2020年に公開)

概要

データベースに付帯する各種機能、データダウンロードページ、チュートリアルなどのリンク

遺伝子記号をクエリにして検索し、遺伝子情報を取得

遺伝子記号をクエリにして検索し、マウス系統検索結果を取得

染色体上の位置情報をクエリにしてマップ情報を取得

ミシマバッテリー Adam & Eveの地理的分布

ミシマバッテリー系統の解説

関連リンク

1. 疾患関連情報とモデルマウス検索機能の強化

遺伝子情報 (遺伝子記号「Wnt4」の検索結果)

遺伝子情報へのリンク 他の公共DBへのリンク

ヒト疾患関連遺伝子、遺伝子機能情報へのリンク

理研BRCから供出可能なマウス系統のリスト

遺伝子のある染色体上のマップへのリンクと塩基配列の取得

遺伝子の詳細情報と塩基配列比較などへのリンク (重要)

マウス系統の検索結果 (理研BRCから供出可能な系統を表示)

Find Mouse Strain Available for Supply
Gene Symbol "Wnt4"

BRC No.	Strain name	Gene symbol	Strain type	Application
BRC022719	B6;B6D2-Tg(MLC-Wnt4)28Mhi	Tg(MLC-Wnt4)28Mhi	YAC	Transgene Congenic
BRC022824	B6;B6D2-Tg(MLC-Wnt4)2028Mhi	MLC	YAC	Transgene Congenic

TogoVarの
情報にリンク
(日本人の疾患
関連ゲノム
多型)

塩基レベルの
相互比較困難

Wnt4

Results: The number of available variants is 1,178 out of 1,178

Strain ID	SNP ID	Position	Ref/Alt	Type	Gene	Consequence	SP	Pathogenic
100598422	rs34527253	1:22448956	C/T	SNV	Wnt4	Synonymous variant		
100598428	rs37115925	1:22448962	C/T	SNV	Wnt4	Synonymous variant		
100598438	rs25812329	1:22448964	C/G	SNV	Wnt4	Missense variant		
100598440	rs27881589	1:22448966	G/A	SNV	Wnt4	Missense variant		
100598441	rs125188784	1:22448975	G/A	SNV	Wnt4	Splice region variant		
100598443	rs125188784	1:22448980	C/G	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598445	rs125188784	1:22448985	C/G	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598446	rs125188784	1:22448989	G/A	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598448	rs125188784	1:22448993	G/A	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598449	rs125188784	1:22448999	G/A	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598452	rs125188784	1:22449111	C/G	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598456	rs125188784	1:22449119	G/C	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598458	rs125188784	1:22449119	G/C	SNV	Wnt4	Intron variant		
100598463	rs125188784	1:22449119	G/C	SNV	Wnt4	Intron variant		

参照: <https://togovar.biosciencebc.jp/?term=WNT4>

マウスミシマバッテリー (マウス野生由来10系統) のゲノム多型を搭載
 > 45,000,000 SNP/short indel loci, dbSNPと比較可能

NBRP中核機関「実験動物マウス」
 9,000種以上のマウス系統を維持、保存、提供 (実験動物開発室)

将来、ヒトマウスで比較可能な疾患関連多型情報を掲載して疾患研究に最適な実験用マウス系統の選択をアシスト

研究に最適なバイオリソースの提案



2. 疾患や表現型の原因となるゲノム多型探索機能の強化
 (VariantTableアプリケーションを使った塩基多型の検索例)

強化されたMoG+のゲノム多型探索機能の例

Variant Table 系統の選択、遺伝子領域、遺伝子シンボルで検索

Source: Reference (C57BL/6J), Strains (MSMv4, etc.), Genomes (MSMv4), CDS

Present Region : 4:137,295,186-137,295,965

塩基多型の座標情報

Gene	137295186	137295192	137295198	137295204	137295210	137295216	137295222	137295228	137295234	137295240	137295246	137295252	137295258	137295264	137295270	137295276	137295282	137295288	137295294	137295300			
Wnt4 (gene)																							
Wnt4 (mRNA)																							
Wnt4 (CDS)																							
C57BL/6J	G	G	A	C	C	C	T	A	G	A	G	C	C	G	G	C	A	B	A	G	T	C	T
MSMv4																							
JF1v3	G																						
IKRv1	C																						
DMV1																							
CHDV1	C	A																					
NLU1	G																						
BLBv1	C																						
HMV1	C																						
BFMv1	G																						
PKMZ1																							
12991Cv1																							
12951Vv1																							
12655Sv1																							
AUJ																							
AKUJ	G																						
BLB1cJ																							
BTBR T+ ^{wp30} J	G																						
BLR100J	C																						
C3H/HeJ	C																						
C3H/HeJ	C																						
C57BL/6J																							
C57BL/6J																							
C57BL/6J																							
C57J																							
CSWJ																							
CASTv1	G																						
CBAAJ	C																						
DBA/2J	G																						
VB6v1	C																						

検索結果例) Wnt4

座標の選択でMapに移動します

塩基配列と多型情報

MSM/Msのリード情報

B6 MSM パリン -> イソロイシン

リードの厚みと塩基置換の分布を直接目で確認できるため、塩基多型の信頼性を検討できる

VariantTableの特徴

1. ユーザーが多型を観察したい領域や遺伝子は、ゲノム領域を指定するか、遺伝子記号を検索クエリとして入力
2. 検索結果のカラムには、遺伝子、mRNAおよびCDSの各領域が確認可能
3. 座標をクリックすることで、配列のマップに移動して、周辺配列を観察可能
4. 遺伝子の詳細画面では、ミスマッチとリファレンス (C57BL/6) の塩基およびアミノ酸配列の比較が可能

疾患や表現型の原因多型の探索、ゲノム編集の設計などに活用できる

ミスマッチ、リファレンス (C57BL/6) 、36種の汎用系統が選択可能

疾患研究コミュニティに提供する情報の高精細化



3. 最新のゲノム多型情報などコンテンツのアップデートに注力

最新のゲノム多型情報の追加 - ゲノム構造多型について -

理研BRCから提供可能な実験動物マウスの長鎖解読によるゲノム情報整備

平成28年度 AMED - NBRP ゲノム情報等整備事業

「1分子リアルタイムDNAシーケンサーによるMSM/Ms系統のリシーケンスと公開」

平成29年度 AMED - NBRP ゲノム情報等整備事業

「日本産愛玩由来JF1/Ms系統の高精度ゲノム情報整備」

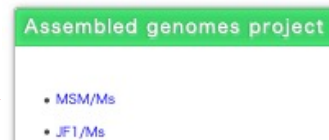
令和2年度 AMED - NBRP ゲノム情報等整備事業

「日本産疾患モデルマウス系統の長鎖解読によるゲノム情報整備」

【新技術の導入】 PacBio社製長鎖ゲノム解析機器の活用 [PCR不要、高品質な10kb超の平均リード長、40kb超の最大リード長] (イルミナ社HiSeq等のリード長は数百bp)

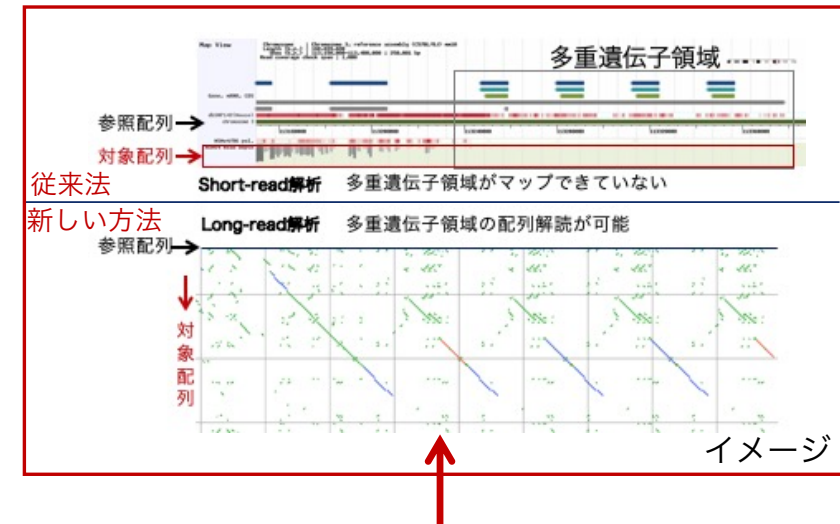
【目的】 構造多型を考慮した正確なゲノム配列を決定し、「正しい参照配列」を整備、ユーザーが利用しやすい形で公開する。

【結果】 これまでに、MSM/MSおよびJF1/Msについて、マウス参照配列のゲノム配列長に相当するコンティグ情報を得て、配列情報を公開。



ゲノム長鎖解読を行う必要性、意義

[従来は困難だったゲノム構造多型の観測が可能に!]



MoG+にゲノム構造多型の
可視化機能を追加予定

まとめ

MoG+は「実験動物マウス」の野生由来10系統の全ゲノムと塩基多型情報を搭載（公共データとの比較情報を含む）

バイオリソースの付加価値向上、ヒト疾患研究へのさらなる貢献、研究コミュニティの研究効率の向上（経費、時間、労力などの削減）のため、継続した機能向上とデータの追加を行っている。

1. 疾患関連情報とモデルマウス検索機能の強化
2. 疾患や表現型の原因となるゲノム多型探索機能の強化
3. 最新のゲノム多型情報などコンテンツのアップデートに注力

今後は、ヒトとマウスの全ゲノム配列情報を対象にして、シンテニーを考慮したオルソログの同定を行い、アライメントレベルでヒト疾患関連ゲノム多型とマウスゲノム多型の相互比較が可能な機能を開発する。また、MoG+で公開しているゲノム多型情報のRDF化による機械可読化を推進する。

謝辞

豊田 敦 国立遺伝学研究所比較ゲノム解析研究室/国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進センター
 野口英樹 情報・システム研究機構データサイエンス共同利用基盤施設ゲノムデータ解析支援センター / 国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進センター
 福多賢太郎 情報・システム研究機構データサイエンス共同利用基盤施設ゲノムデータ解析支援センター
 近藤伸二 情報・システム研究機構データサイエンス共同利用基盤施設ゲノムデータ解析支援センター / 国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進センター
 川本祥子 国立遺伝学研究所系統情報研究室
 三橋 信孝 科学技術振興機構 バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC)
 片山 俊明 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設/ライフサイエンス統合データベースセンター
 川島 秀一 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設/ライフサイエンス統合データベースセンター
 吉木 淳 理化学研究所バイオリソース研究センター 実験動物開発室

国立遺伝学研究所DNA Data Bank of Japan (DDBJ) スパコン

国立遺伝学研究所先端ゲノミクス推進事業
 科研費・特定領域「ゲノム」支援
 NBRPゲノム情報等整備プログラム
 情報・システム研究機構新領域融合プロジェクト(生命システム)