

## (1) マウスの体系的遺伝解析系基盤整備とその応用

特定の 2 系統を起源とするリコンビナント近交系 (RI 系統群) やコンソミック系統群等のマウスの体系的遺伝解析系では、各遺伝子型が系統として確立されており、特定の遺伝子型に対する表現型値を多数の個体を用いて高精度に解析できるため複雑な多因子遺伝形質の遺伝解析に極めて有効である。我々はマウス SM/J 系統と A/J 系統を起源として作出された SMXA・RI 系統群を利用して、環境因子と多数の遺伝因子が複雑に絡み合って発症する多因子遺伝形質の遺伝解析を行ってきた。RI 系統群は精度の高い QTL (Quantitative Trait Loci) 解析が可能であるという長所を有するが、樹立した系統からの系統改変が難しいという短所を持つ。一方、コンソミック系統群は QTL 解析はできないが、コンジェニック系統の作出等の系統改変が容易であるという長所を有する。そこで、同じ系統を起源とする RI 系統群とコンソミック系統群を樹立して両者を組み合わせて利用すれば、両系統の短所をカバーして極めて効果的かつ体系的な遺伝解析が可能であると発想し、A/J 系統の任意の染色体を SM/J 系統の染色体に置換したコンソミック系統群を樹立した (図 1、表 1)。



表 1 A/J と SM/J 系統を起源とする体系的遺伝解析系

RI 系統群	コンソミック系統群	コンジェニック系統群
SMXA-4, -5, -7, -8, -9, -10, -12, -14, -15, -16, -17, -18, -19, -24, -25, -26, -27, -30, -31, -32, -34, -35, -37, -39, -40, -41, -44, -46, -47	A/J-2 <sup>SM</sup> , -6 <sup>SM</sup> , -7 <sup>SM</sup> , -11 <sup>SM</sup> , -12 <sup>SM</sup> , -13 <sup>SM</sup> , -15 <sup>SM</sup> , -17 <sup>SM</sup> , -18 <sup>SM</sup> , -19 <sup>SM</sup> , -Y <sup>SM</sup>	A/J background 12 strains (Chr.11 segments) 4 strains (Chr.12 segments) SM/J background 7 strains (Chr.2 segments) 6 strains (Chr.18 segments)
29 系統	11 系統	29 系統

図 1 系統と系統を起源とした体系的遺伝解析系の染色体構成の模式図

我々はこのコンソミック系統群と SMXA・RI 系統群とを組み合わせて糖尿病や脂質代謝異常等の原因遺伝子の解析に応用し、成果を上げている。更に、最近、我々は次世代シーケンサーを用いて SM/J 系統と A/J 系統のエキソーム解析を行い、両系統間のエクソン部分の網羅的なゲノム変異情報の整備に成功した。以上より、我々は SM/J 系統と A/J 系統間の表現型の違いを規定する遺伝的要因をより効率的に同定するための基盤整備を完了させ、このシステム (図 2) を有効に活用して糖脂質代謝異常や腫瘍感受性の解析を行っている。

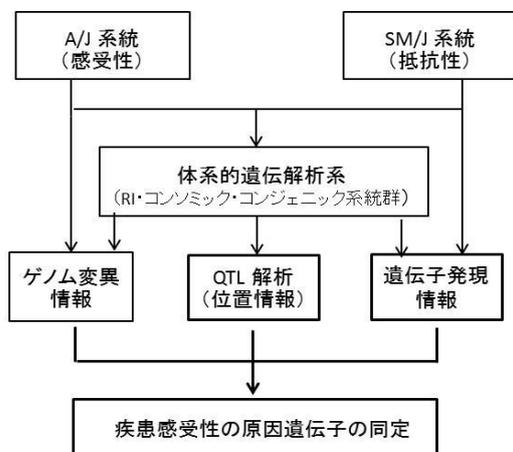


図 2 体系的遺伝解析系を用いた疾患感受性遺伝子解析戦略

## 本研究に関する主な業績

Maegawa T, **Miyasaka Y**, Kobayashi M, Naru Babaya N, Ikegami H, Horio F, Takahash M, **Ohno T** : Congenic Mapping and Candidate Gene Analysis for Streptozotocin-Induced Diabetes Susceptibility Locus on Mouse Chromosome 11. *Mamm Genome*, 29 (3) :273-280, 2018.

Kobayashi M, **Ohno T**, Ihara K, Murai A, Kumazawa M, Hoshino H, Iwanaga K, Iwai H, Hamana Y, Ito M, Ohno K, Horio F: Searching for genomic region of high-fat diet-induced type 2 diabetes in mouse chromosome 2 by analysis of congenic strains. *PLoS One*, 9 (5) :e96271, 2014.

**Ohno T**, Okamoto M, Hara T, Hashimoto N, Imaizumi K, Matsushima M, Nishimura M, Shimokata K, Hasegawa Y, Kawabe T: Detection of loci for allergic asthma using SMXA recombinant inbred strains of mice. *Immunogenetics*, 65 (1) :17-24, 2013.

**Ohno T**, Hata K, Baba T, Io F, Kobayashi M, Horio F, Nishimura M: Establishment of consomic strains derived from A/J and SM/J mice for genetic analysis of complex traits. *Mamm Genome*, 23 (11-12) :764-769, 2012.

Kobayashi M, **Ohno T**, Hada N, Fujiyoshi M, Kuga M, Nishimura M, Murai A, Horio F: Genetic analysis of abdominal fat distribution in SM/J and A/J mice. *J Lipid Res*, 51 (12) : 3463-3469, 2010.

Hada N, Kobayashi M, Fujiyoshi M, Ishikawa A, Kuga M, Nishimura M, Ebihara S, **Ohno T**, Horio F: Quantitative trait loci for impaired glucose tolerance in nondiabetic SM/J and A/J mice. *Physiol Genomics*, 35(1): 65-74, 2008.

Kumazawa M, Kobayashi M, Io F, Kawai T, Nishimura M, **Ohno T**, Horio F: Searching for genetic factors of fatty liver in SMXA-5 mice by quantitative trait loci analysis under a high-fat diet. *J Lipid Res*, 48 (9) : 2039-2046, 2007.

Kobayashi M, Io F, Kawai T, Kumazawa M, Ikegami H, Nishimura M, **Ohno T**, Horio F: Major quantitative trait locus on chromosome 2 for glucose tolerance in diabetic SMXA-5 mouse established from nondiabetic SM/J and A/J strains. *Diabetologia*, 49 (3) :486-495, 2006.

**Ohno T**, Katoh J, Kikkawa Y, Yonekawa H, Nishimura M: Improved strain distribution patterns of SMXA recombinant inbred strains by microsatellite markers. *Exp Anim*, 52 (5) :415-417, 2003.

Kobayashi M, **Ohno T**, Tsuji A, Nishimura M, Horio F: Combinations of non-diabetic parental genomes elicit impaired glucose tolerance in mouse SMXA RI strains. *Diabetes*, 52 (1) :180-186, 2003.