

# マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発

## I 試験研究の全体計画

### 1. 研究の趣旨

実験用マウス系統の MSM, JF1 及び SWN 等は, アジア産野生マウスから我が国で独自に樹立された系統である。これらは, 従来のマウス遺伝解析に汎用されてきた標準的の近交系統とは別亜種であり, それらと大きな遺伝的距離を有するため, 標準的の近交系統との間で顕著な遺伝子多型を示す。加えて標準的の近交系マウスとの交配において極めて高い繁殖率を示す。これらの理由で, MSM, JF1 及び SWN 系統は, 突然変異表現型の連鎖解析やさまざまな生物機能の遺伝解析に大きな威力を発揮することがすでに明らかになっている。本研究では, 我が国が独自に開発した遺伝学的にユニークなこれらのマウス系統と従来の標準的の近交系との間に存在する遺伝子多型を基盤として, マウスの高次生体機能を制御する遺伝子機能と遺伝子発現制御機構を体系的に効率良く解明するためのゲノム解析システムを開発する。

第 I 期の目標は, 多型情報の量産化とデータベース検索システムの基本設計の確立と複数の実験用マウス系統の樹立, 第 II 期の目標は, 2000 種類の多型情報の整備と多型情報データベースの公開及び実験用マウス全系統の樹立である。

### 2. 研究概要

#### 1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究

(1) マイクロサテライトマーカー遺伝子座多型情報の整備に関する研究 (助東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所)

現在, マウスでは約 9,000 種類のマイクロサテライトマーカーが開発・市販されている。また, それらマーカーのマウス近交系間の多型情報, 遺伝子座の位置もデータベース化され, インターネットを通じてそれらの情報が公開されている。そのデータベースに含まれる系統は 12 種類と一見多いように見える。しかし, その内実は特殊な系統の 6 種類が含まれるため, 我々が通常必要とする C57BL/6 などの汎用近交系は, たった 6 種類が含まれるに過ぎない。また, ノックアウトマウス作製に必須の系統である 129 が含まれていない。また, 遺伝子座の位置にも, かなり誤りが見られるなどかなりの不備も目立つため, 利用の面ではかなりの制約がある。本研究は, わが国で開発された MSM, JF1 の汎世界的な普及と, これら近交系を使ったポジショナルクローニングのための 1cM マッピングのための多型

情報整備を目的として企画された。実際には, MSM, JF1 の多型情報を軸に, ノックアウトマウス作製に必須の系統である 129, わが国で開発されたリコンビナント近交系 SMXA 等の多型情報を整備するため, 8 種類の近交系による多型解析を行うこと, および各マーカーの位置が正しいか否かを検証するための連鎖解析を行うことがその大きな課題である。また, この研究で得られた情報は全て遺伝研のマイクロサテライト多型情報データベース (MMDBJ) により, インターネットを通じて公開する。

(2) マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発 (理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター)

遺伝子多型を用いた高速マッピングシステムの樹立を目的として, マイクロサテライトマーカー多型や cDNA クローンの 3'-UTR 領域の SNP (Single Nucleotide Polymorphism) あるいは Length Polymorphism をマルチキャピラリーシーケンサーを用いて高速に解析し得るシステムの開発を行う。さらに, 自動的に多型を認識して連鎖解析が行えるシステムソフトウェアの開発を行い, 連鎖解析を用いた cDNA クローン自身のマッピングや, ポジショナル・クローニングあるいは Positional Candidate Cloning 法によるアプローチの応用を目指す。

(3) 遺伝子多型情報のデータベース構築と公開 (文部省国立遺伝学研究所)

遺伝子多型情報のデータベース構築とその公開を目指して, 一次データを集積するための遠隔地自動情報登録システムの開発, 多型情報データベースの構築, 柔軟な検索要求に応えられる高次検索システムの開発を行う。既設のマイクロサテライト多型に関する情報のデータベース (MMDBJ) の経験を活かし, さらにこれを発展させ, 他の関連データベースとのリンクも考慮して本プロジェクトの成果としての総合的な知識情報データベースの構築を目指す。

2. 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究

(1) 新しいコンソミック系統の樹立に関する研究 (文部省国立遺伝学研究所)

染色体レシーピエント系統として標準的の近交系である C57BL/6J と C3H/HeJ 系統を, ドナー系統として日本産野生マウス由来の MSM 系統と韓国産野生マウスの SWN 系統を用いて, 各々 21 系統から構成されるコンソミック系統を 2 セット合計 42 系統を樹立する。完成した系統に

ついて、特定の染色体を除いて他の全染色体領域がレシーピエント系統由来となっていることをマイクロサテライト DNA マーカーを指標として明らかにする。また、作製された各系統については、ドナー系統由来の染色体についてホモ接合として系統維持する。さらに、代表的な遺伝形質について表現型解析を行いデータベース化する。最終的には、確立されたコンソミック系統について凍結胚(精子)による系統保存を行い、国内外からの分与希望者に対応する。

#### (2) コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子の解析システムの開発(文部省国立遺伝学研究所)

亜種間コンソミック系統の作製として用いるマウスのドナーには MSM と SWN 系統を、レシーピエントとしては C57BL/6J 及び C3H/HeJ を用いる。コンソミック系統を用いて解析可能な表現型を明らかにするために、これら 4 系統の形態形成、発ガン感受性や高次脳機能としての行動パターンの遺伝的特性について体系的な解析を行う。コンソミック系統が作製されたら以下の表現型について遺伝解析を行う。第一に、四肢形態や神経管、体節形成に関与する変異遺伝子に対して相互作用する修飾遺伝子をコンソミック系統との交配実験で明らかにし、最終的にはコンソミック系統を用いた詳細な連鎖解析で遺伝子を同定する。第二に、多数の遺伝子で制御されるマウス高次脳機能として行動パターンを取り上げコンソミック系を用いた解析システムを開発する。特に自発活動性と情動性を制御する遺伝子の解析をコンソミック系統を用いて行う。上記機能を制御する染色体が特定できたら該当するコンソミック系統を用いてさらに連鎖解析を進め遺伝子の同定を行う。

#### (3) 多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジェニックマウス系統の開発(助実験動物中央研究所)

本研究では、スピードコンジェニック作製のモデルケースとして多因子性疾患モデルとして現在最も解析の進んでいる糖尿病高感受性系統である NOD マウスを染色体レシーピエント系統にして、その遺伝的背景に MSM 系統由来の糖尿病関連遺伝子を導入したコンジェニック系統をスピードコンジェニックの方法で作製する。I 型糖尿病モデルマウス NOD 系統の糖尿病感受性遺伝子はこれまで 18 種類がマップされているが、糖尿病感受性遺伝子 Idd3, Idd4, Idd5 および Idd9 についてこれらの遺伝子領域に SSLP マーカーを指標として MSM 系統由来の各染色体領域を導入してコンジェニックマウス系統を作製する。完成したコンジェニック系統を用いて糖尿病発症に働く Idd 遺伝子群の同定と遺伝子機能の解析を行う。

#### 3. 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築とその応用に関する研究

##### (1) 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築に関する研究(熊本大学医学部)

本プロジェクトの目標は MSM など日本産亜種マウスを

用いた遺伝子機能解析システムの構築にあるが、そのためには日本産亜種マウス由来 BAC ゲノムライブラリーの整備が不可欠であるが、現在一般に入手可能な BAC ゲノムライブラリーは近交系マウスの 129, C57BL/6 由来の 2 種に限られる。そこで、遺伝子多型性に富む日本産亜種マウス由来の MSM 系統からのゲノム DNA を材料に BAC ライブラリーを構築することを本研究の目標とする。また、トランスジェネシスの目的に即したベクター系の改良及び遺伝子導入技術の改良も合わせて行う。具体的には、まずゲノム全体をカバーする最小限のサイズの MSM/BAC ライブラリーを構築し、さらにライブラリーを拡大し、クローンを個別に単離、保存し、配付可能な形とするためのシステムを開発する。

##### (2) BAC トランスジェネシスによる BAC マウス個体ライブラリーの作製(熊本大学医学部)

BAC トランスジェネシスは、巨大遺伝子の機能解析、ゲノムインプリンティングなど巨大ゲノム領域によってなされる遺伝子発現制御機構の解析、それに加えて突然変異マウスの原因遺伝子の同定、単離に有効に利用されている。しかし、一般に入手可能な BAC ゲノムライブラリーは近交系マウスの 129, C57BL/6 由来の 2 種に限られるため、これらの BAC クローンを標準的近交系マウスに導入した場合、多型を見つけることが困難なため、レスキューの有無の判定などが煩雑になる。また、修飾遺伝子(Modifier Genes)の存在からも示唆されるように、通常近交系マウスにはすでに突然変異が蓄積しており、突然変異の種類によっては BAC 導入を行っても表現型のレスキューが最初から望めない場合がある。そこで本研究では多型性に富み、遺伝的背景の異なる MSM 系統からの BAC クローンを導入したマウス系統を多数作製することを目的とする。究極的には全ゲノムを網羅するような BAC マウス個体ライブラリーの作製が望まれるが、本研究では、特定の染色体領域(第 17 染色体 T/t Complex)に着目し、その領域のゲノム DNA を持つ BAC マウス個体ライブラリーの構築を試みる。

#### 4. マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析

##### (1) 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究(千葉大学大学院医学研究科)

哺乳類ポリコム群遺伝子である mel-18 や bmi-1 のノックアウトアレルを日本産亜種マウス由来である MSM と JF-1 系統のバックグラウンドへ導入し、様々な遺伝子座における対立遺伝子座排除の有無をマウス亜種間多型を指標に解析する。MSM または JF-1 系統と標準的実験用マウス系統の間の F1 由来の ES 細胞を作成し、ポリコム群遺伝子のドミナントネガティブ型を導入してポリコム遺伝子機能を阻害したマウス個体を作製して、ゲノム刷り込みや X 染色体不活性化への効果を解析する。また、哺乳

類ポリコム群遺伝子の機能を修飾する遺伝子 (Modifier Gene) を、マウス亜種間多型を用いた連鎖解析から同定する。

### 3. 年次計画

本プロジェクトは、我が国で独自に樹立したアジア産亜種マウス由来の系統の持っている遺伝子多型に立脚して、マウス個体レベルでの生物機能について遺伝解析するための総合的な研究システムを開発する。特に、マウス突然変異や特定のマウス系統が示す特徴的な遺伝形質を制御する遺伝子を迅速に効率良く同定するために遺伝子多型情報を整備することにより連鎖解析システムを開発する。また、アジア産亜種マウスの示すユニークな遺伝特性を基礎にして標準的な実験用近交系マウスとの表現型の差異 (発癌感受性や行動パターン等) を決定する遺伝子群を同定するための新しい実験用マウス系統を樹立する。さらに、ポジショナルクローニングの最終段階で有効な遺伝子多型の豊富な BAC クローンを得るため、BAC ライブラリーを日本産亜種由来のマウス系統から構築し、その BAC クローンを用いたトランスジェネシスの実験系を開発する。最後に、マウス亜種間遺伝子多型を基盤として遺伝子発現の制御機構についても研究を行う。

第 I 期の 3 年間では、以上の研究を進めるために、主に各実験系の確立に全力を尽くす。特に、マイクロサテライト多型情報の整備については、体系的な方法論を開発し多型情報の量産化と多型データベースの構築と検索システムの基本設計について確立する。また、新しい実験用マウス系統であるコンソミック系統とスピードコンジェニック系

統については、複数の系統の樹立を達成目標とする。BAC ライブラリーについてもラージスケールライブラリーを作製するための諸条件や BAC トランスジェニック個体ライブラリーを作製するための遺伝子導入システムの諸条件の検討を行い BAC 個体ライブラリー作製のための準備を完了する。遺伝子発現制御の研究では、ポリコム遺伝子欠損マウスと亜種間交配による解析を行い、亜種間 F1 マウスからの ES 細胞株の樹立を行う。

第 II 期の 2 年間では、第 I 期で確立した実験系を基礎にして遺伝子機能解析を行うための研究システムの完成を目指す。また、多型情報の整備を終了し多型情報データベースを完成して一般に公開する。これらの多型情報を基に特定の変異遺伝子の連鎖解析に応用して研究システムの有用性を検証する。また、コンソミック系統やスピードコンジェニック系統についても全系統を樹立し、それらを用いた発がん感受性遺伝子や形態形成修飾遺伝子の同定、行動パターンを制御する遺伝子の同定、さらに糖尿病感受性遺伝子の解析等を行う。BAC のラージスケールライブラリーを完成する。また、*t*-コンプレックス領域に対応する BAC クローンを導入したトランスジェニックマウス個体ライブラリーを構築する。さらに、遺伝子発現制御の研究では、新たな亜種間 F1 個体由来の ES 細胞を用いた解析や染色体高次構造が関与する遺伝子発現制御の修飾遺伝子の同定を行う。以上の研究で得られた多くの成果については、マウス系統や BAC ライブラリーを希望者に配布し、さらに多型情報データベースを公開して、この分野の研究者が利用できるような体制をつくる。

研究項目	10 年度	11 年度	12 年度	13 年度	14 年度
1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究					
(1) マイクロサテライトマーカー遺伝子座多型情報の整備に関する研究	マイクロサテライト反復数及び多型情報の整備 (1cM レベル)		2000 遺伝子座における多型情報の整備 (0.5cM レベル)		
(2) マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発	マルチキャピラリーシーケンサーによる高速多型解析システムの開発			cDNA3'-UTR の多型の解析の開発	
(3) 遺伝子多型情報のデータベース構築	データ項目と入力フォーマット決定	自動連鎖解析システムの開発			
	データベース構築と検索システムの開発			関連情報との連携と情報公開	
	戻し交配個体選抜用のマーカー選定				

研究項目	10年度	11年度	12年度	13年度	14年度
2. 多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究				遺伝的背景のモニタリングによる染色体置換の評価	凍結保存
(1) マウス垂種間コンソミック系統の樹立	2セット42系統のコンソミックマウスの作製				
(2) コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子ノ解析システムの開発	MSM, B6 系統の表現型多型網羅的検索とリストアップ	形態異常変異の表現型修飾の解析	行動パターンの解析	修飾遺伝子のマッピング	行動関連遺伝子のマッピング
(3) 多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジュニックマウス系統の開発	MSM由来MHC, <i>Idd3, 4, 5, 9</i> 遺伝子領域の NOD 系統へのスピードコンジュニック法による導入			コンジュニックマウスの病理学的解析	リコンビナントコンジュニックマウスの作製による <i>Idd</i> 遺伝子のマッピング
3. MSM 系統の BAC ゲノムライブラリーの構築とその応用	MSM 系統からの高分子 DNA 調整	スモールスケールライブラリーの作製と解析	ラージスケールライブラリー作製の準備	ラージスケールライブラリーの構築とスクリーニング系の開発	
(1) BAC ライブラリーの構築	BAC ベクター系の改良				ライブラリーの評価
(2) BAC トランスジェニックによるマウス個体ライブラリー作製	BAC トランスジェニックの効率化の研究	BAC トランスジェニックマウスの作製	BAC トランスジェニックマウスの作製	BAC クローンの単離	BAC トランスジェニックマウスの作製と解析
4. マウス垂種間多型に基づく遺伝子発現制御機構の解析	スクリーニング用プローブの開発	BAC ライブラリーのスクリーニング			
(1) 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究	既存のポリコム欠損マウスと垂種間交配を用いた解析	垂種間交配マウスからの ES 細胞の樹立	修飾遺伝子座のマッピング	ES 細胞を用いた解析	修飾遺伝子のポジショナルクローニング
所要経費(合計)	140百万円	226百万円	207百万円		

#### 4. 平成12年度における実施内容と達成目標

##### 1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究

(1) マイクロサテライトマーカー遺伝子座多型情報の整備に関する研究(奨東京医学研究機構東京都臨床医学総合研究所)

平成10年度, 11年度で, 1cM マッピングに必要なマイクロサテライトマーカーの目標数, 約1,600種類の50%以上にあたる900種類の多型情報が整備できた。この成果を受け, 平成12年度には残りの700種類以上, できれば900種類程度の多型情報の整備を目標とする。これによって, 第I期の目標は完全に達成したことになる。

(2) マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発(理化学研究所・ライフサイエンス筑波研究センター)

384本キャピラリーシーケンサーに対応する SSLP (simple sequence length polymorphism) マーカーの開

発及びそれを用いた多型検出ソフトの開発, 垂種間での多型情報の蓄積, 並びに高速ゲノムスキニング法の開発を行う。キャピラリーの fragment 解析ソフトに関する開発に関しては, ① peak の認識, ② peak size の算出, ③ lle le calling, ④ graphical interface が必要となる。平成11年度には上記の①②に関する基礎的検討が終了した。平成12年度中には, 上記①, ②, ③までの完成をめざしたい。

(3) 遺伝子多型情報のデータベース構築と公開(文部省国立遺伝学研究所)

10年度, 11年度に構築したデータベース試作版の本格運用を目指す。データ登録からデータベース更新, データベースバックアップ, データ公開に至る一連の作業を自動化するシステムを確立する。特に今年度はマシン環境を拡充し来年度以降の一般公開に向けての万全の対策を施す。また電気泳動パターンの画像情報を整理してデータベース

に格納する作業を完了させる他、関連データベースとのリンクおよび情報統合を開始し、総合的なデータベースの構築および公開を目指す。

2. 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究

(1) 新しいコンソミック系統の樹立に関する研究（文部省国立遺伝学研究所）

① C57BL/6Jをレシーピエント，MSM系統をドナーとして戻し交配を継続して行う。A/J系をレシーピエントとするコンソミック系統については，韓国産野生マウス由来のSWN系統がきわめて特徴的な行動遺伝学的特性を示すことを考慮して計画を変更する。即ち，標準的近交系のC3H/HeJ系統をレシーピエントにSWN系統をドナーとするコンソミック系統の作製を開始する。

② C57BL/6J-MSM間のコンソミック系統については，N10世代まで戻し交配が到達したのものに関してドナー染色体をホモに持つ個体の作製を開始する。このため，MSM由来染色体をヘテロに持つ個体同士でインタークロスを行い，得られた産仔について染色体全域のマイクロサテライトマーカーで遺伝解析してホモ個体を検出する。さらに，得られたホモ個体は，凍結胚（精子）として保存する。X染色体については，日本産野生マウス由来の染色体を導入するコンソミック系統の雄が不稔であることが確認できたので，精子形成に関与する問題の遺伝子の染色体マッピングを行う。

(2) コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子の解析システムの開発（文部省国立遺伝学研究所）

① 研究計画第1期が終了する平成12年度は，コンソミック系統の親系統であるMSM，SWN，C57BL/6J，C3H/HeJ系統について，形態形成，発ガン感受性，それに高次脳機能としての行動パターンの遺伝的多型性を徹底的に解析し，作製されたコンソミック系統によって遺伝解析が可能な表現型のリストを完成させる。

② 行動パターンと形態形成修飾効果の主な表現型に関しては，作製が進行しているMSMのコンソミック系統を用いて解析を開始する。更に第2期で行う遺伝子のマッピングとポジショナルクローニングに向けた解析の準備を進める。特に，遺伝子座を同定した後のBACライブラリーのスクリーニングとBACクロンの解析システムの立ち上げを行う。

(3) 多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジュニックマウス系統の開発（財実験動物中央研究所）

① I型糖尿病モデルマウスNOD/Shi系統における糖尿病感受性遺伝子(Idd1, Idd3, Idd4, Idd5およびIdd9)の機能解析を行うため，引き続きスピードコンジュニック作製法によるコンジュニックマウス系統作製を継続し，確立した系統においては詳細な糖尿病発症機序の解析を行う。

② コンジュニックマウスNOD/Shi-Idd3MSM, NOD/Shi-Idd4MSM, NOD/Shi-Idd5MSM系統およびNOD/Shi-Idd9MSM系統においてはコンジュニックマウス系統作製を継続する。

③ コンジュニックマウスMSM-IAg7系統作製をスピードコンジュニックマウス作製法により開始する。

④ コンジュニックマウスNOD/Shi-Idd3MSM系統およびNOD/Shi-Idd4MSM系統においては30週令にわたって尿糖，血糖値，血中インシュリン値を測定し，糖尿病発症個体においては剖検後，膵島の病理解析を行う。

⑤ これまで作製してきたスピードコンジュニックマウス作製に関し，効率よくレシーピエント系統への置換がおこなわれるのに必要なN2, N3個体数を検討し，同世代における遺伝子の分散を調査する。

3. 日本固有の実験用マウス系統のBACゲノムライブラリーの構築とその応用に関する研究

(1) 日本固有の実験用マウス系統のBACゲノムライブラリーの構築（熊本大学医学部）

① パイロットBACライブラリーの作製と解析：日本産亜種マウスであるMSM, JF1それぞれの組織からゲノムDNAを調製し，制限酵素による部分消化を行い，100-300kbの範囲のゲノムDNAを取得する技術を習得，確立し，実際に150-kb程度のインサートを持つBACクロンの単離に成功した。そこで，12年度は数千-1万クローンからなる小規模なパイロットライブラリーの作製を試み，そのクロンの安定性，インサート長，キメリズムの有無などを検索する。

② BACクローニングベクターの改良：BACクロンの線状化，インサート単離のためにCpG配列を持たない18塩基認識のI-SceIをベクターに導入する。また，BACクロンの細胞内導入を目指し，あらかじめ薬剤選択遺伝子を組み込んだBACベクターを構築する。

(2) BACトランスジェネシスによるBACマウス個体ライブラリーの作製（熊本大学医学部）

① BAC導入マウスの作製法の確立：現在，BACトランスジェネシスに関しては一定の効率でBACが導入されたマウスが得られているが，さらに諸条件を再検討する。特に環状，線状化クロンにおける効率の差異，DNA調製法などに検討を加える。この方法を用いて，現在すでに単離済みである17番染色体のt-コンプレックス領域からのBACクロンを導入したマウス個体を作製する。ただし，導入すべきMSM系統からのBACゲノムライブラリーはまだ構築途上なので12年度に関しては通常近交系由来のBACクロンを用いる。

4. マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析

(1) 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する

研究（千葉大学大学院医学研究科）

① 対立遺伝子座排除とゲノム刷り込みに関する研究

- a) 哺乳類ポリコム群遺伝子座である mel-18 を bmi-1 のノックアウトアレルを日本産野生マウスである MSM と JF-1 バックグラウンドへ導入し F5 までの交配を行う。本年度は、F5 マウス同士の交配を行い、mel-18/bmi-1 二重ノックアウトマウスにおける対立遺伝子座排除とゲノム刷り込みの有無をマウス亜種間多型を指標に解析する。
- b) 日本産野生マウスである MSM または JF-1 とラボラトリマウスとの間の F1 に由来する ES 細胞を用いて、キメラマウスを作成することで、多能性を検定する。本年度は、この ES 細胞において、ゲノム刷り込みがおこっているかを解析する。

② ポリコム群遺伝子産物の Genetic Modifier の検索に関する研究

- a) 哺乳類ポリコム群遺伝子座である mel-18 を bmi-1 のノックアウトアレルを日本産野生マウスである MSM と JF-1 バックグラウンドへ導入する。F5 ホモ接合体におけるを用いて、mel-18 欠損マウス、bmi-1 欠損マウス、二重欠損マウスの表現型を B6 の遺伝的背景のそれらと比較する。
- b) 日本産野生マウスである MSM または JF-1 とラボラトリマウスとを用いて戻し交配マウスのパネルを作製し、既存の哺乳類ポリコム群遺伝子の詳細 (0.5cM 以下) な遺伝学的マッピングを行い、Modifier 遺伝子の同定のための基盤を作る。

II 平成12年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究		
(1) マイクロサテライトマーカー遺伝子座多型情報の整備に関する研究	(財)東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所	米川博通
(2) マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発	理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター	岡崎康司
(3) 遺伝子多型情報のデータベース構築	文部省国立遺伝学研究所	山崎由紀子
2. 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究		
(1) マウス亜種間コンソミック系統の樹立に関する研究	文部省国立遺伝学研究所	城石俊彦
(2) コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子の解析システムの開発	文部省国立遺伝学研究所	小出剛
(3) 多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジェニックマウス系統の開発	(財)実験動物中央研究所	若菜茂晴
3. 日本産亜種由来 MSM 系統の BAC ゲノムライブラリーの構築とその応用に関する研究		
(1) 日本産亜種マウス由来 MSM 系統の BAC ゲノムライブラリーの構築	熊本大学医学部	阿部訓也
(2) BAC トランスジェネシスによる BAC マウス個体ライブラリーの作製	熊本大学医学部	山村研一
4. マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析		
(1) 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究	千葉大学大学院医学研究科	古関明彦
5. 研究管理	(財)実験動物中央研究所	

### III 研究推進委員会

委員	所	属
[プロジェクト内委員]		
○城石俊彦	文部省 国立遺伝学研究所系統生物研究センター教授	
阿部訓也	熊本大学 医学部遺伝発生医学研究施設助教授	
岡崎康司	理化学研究所 ライフサイエンス筑波研究センター研究員	
古関明彦	千葉大学 大学院医学研究科教授	
山村研一	熊本大学 医学部遺伝発生医学研究施設教授	
米川博通	(助)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所実験動物部門部長	
若菜茂晴	(助)実験動物中央研究所 遺伝子解析室室長代理	
[プロジェクト外委員]		
勝木元也	東京大学 医科学研究所疾患モデル研究センター教授	
木南凌	新潟大学 医学部第一生化学教室教授	
森脇和郎	総合研究大学院大学 副学長	

(注：○は研究推進委員長)

### IV 研究連絡会議

委員	所	属
阿部訓也	熊本大学 医学部遺伝発生医学研究施設助教授	
岡崎康司	理化学研究所 ライフサイエンス筑波研究センター研究員	
小出剛	文部省 国立遺伝学研究所系統生物研究センター助手	
古関明彦	千葉大学 大学院医学研究所教授	
城石俊彦	文部省 国立遺伝学研究所系統生物研究センター教授	
山崎由紀子	文部省 国立遺伝学研究所系統生物研究センター助教授	
山村研一	熊本大学 医学部遺伝発生医学研究施設教授	
米川博通	(助)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所実験動物部門部長	
若菜茂晴	(助)実験動物中央研究所 遺伝子解析室室長代理	