

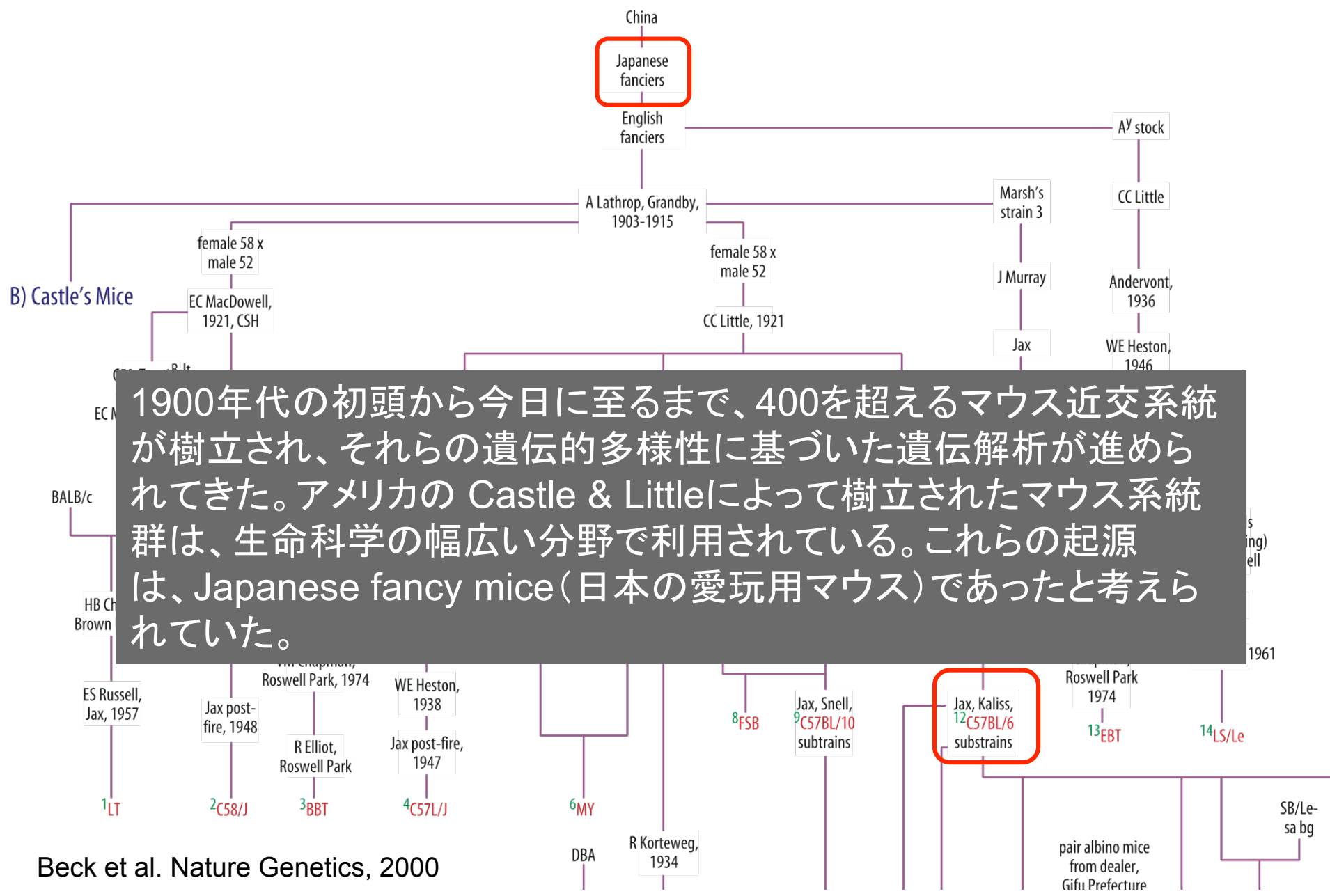
情報・システム研究機構シンポジウム2012
「生命科学のビッグデータ革命 ー仮想から現実へー」

「ゲノムデータから読み解く実験用 マウス系統の起源」



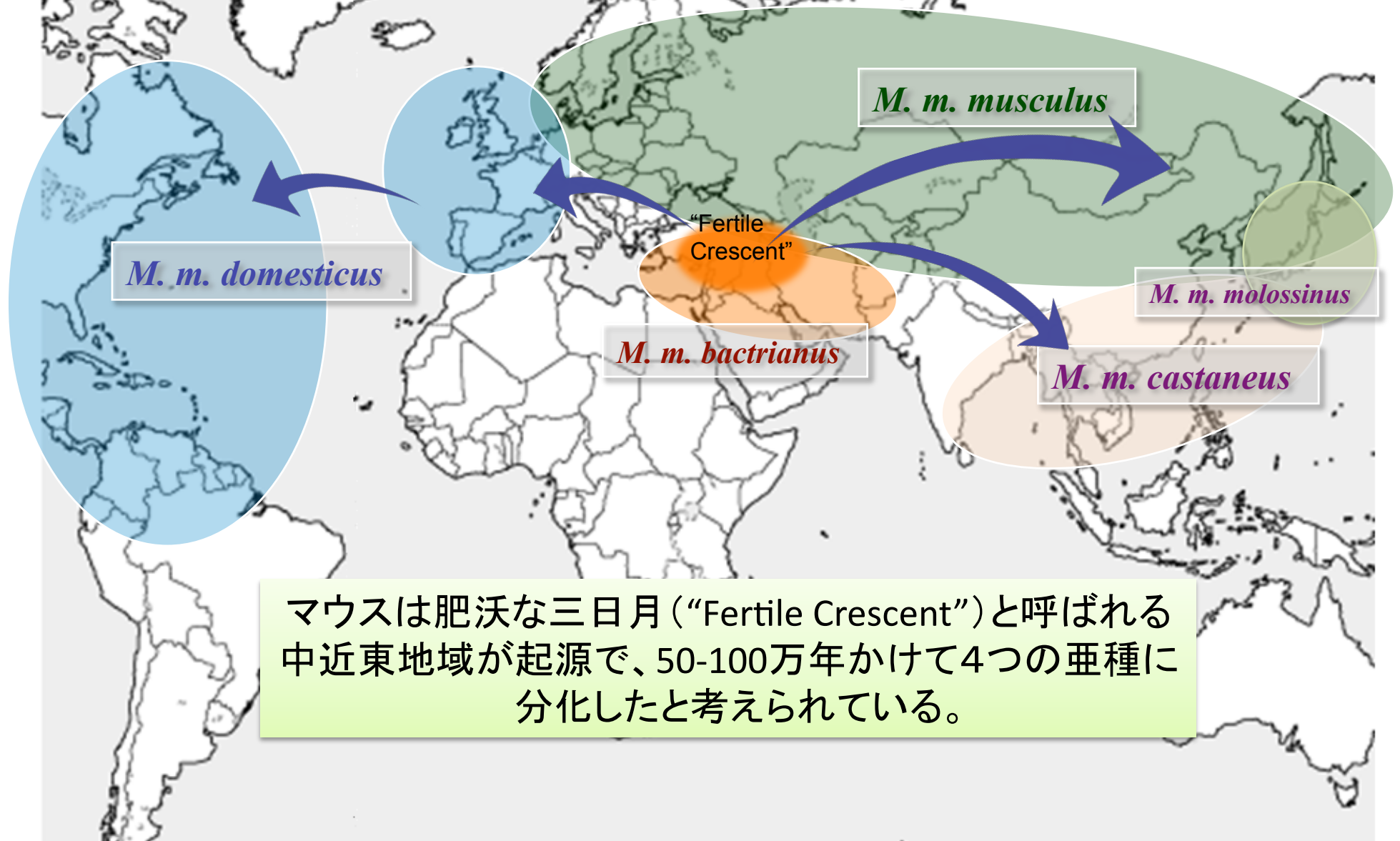
情報・システム研究機構国立遺伝学研究所
系統生物研究センター 城石俊彦

実験用マウス系統の家系図



1900年代の初頭から今日に至るまで、400を超えるマウス近交系統が樹立され、それらの遺伝的多様性に基づいた遺伝解析が進められてきた。アメリカの Castle & Littleによって樹立されたマウス系統群は、生命科学の幅広い分野で利用されている。これらの起源は、Japanese fancy mice (日本の愛玩用マウス) であったと考えられていた。

マウス(*Mus musculus*)の地理的展開



マウスは肥沃な三日月 ("Fertile Crescent") と呼ばれる中近東地域が起源で、50-100万年かけて4つの亜種に分化したと考えられている。

実験用マウス系統は、異なった亜種由来の
モザイク的なゲノム構造を持っている

LETTERS

Nature 448, 1050, 2007

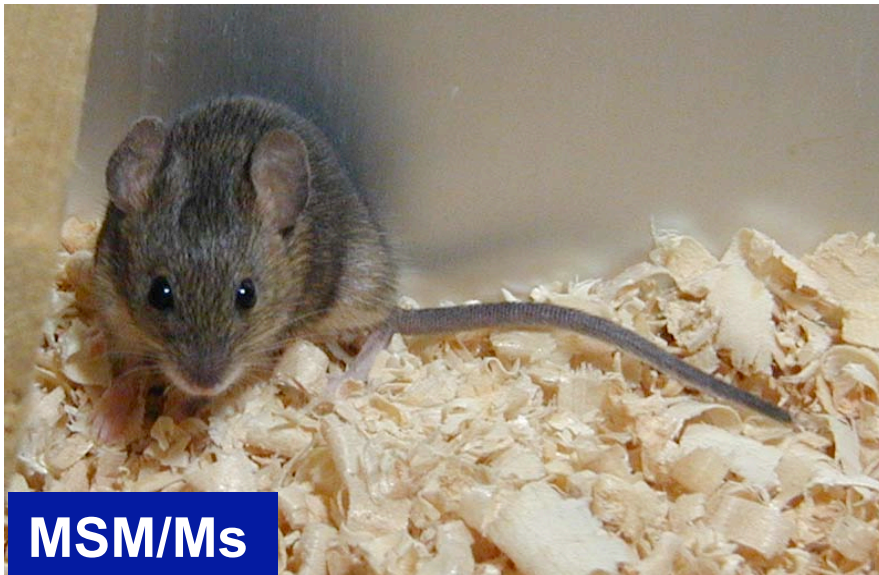
**A sequence-based variation map of 8.27 million SNPs
in inbred mouse strains**

Kelly A. Frazer¹, Eleazar Eskin², Hyun Min Kang³, Molly A. Bogue⁴, David A. Hinds¹, Erica J. Beilharz¹,
Robert V. Gupta¹, Julie Montgomery¹, Matt M. Morenzoni¹, Geoffrey B. Nilsen¹, Charit L. Pethiyagoda¹,
Laura L. Stuve¹, Frank M. Johnson⁵, Mark J. Daly^{6,7}, Claire M. Wade^{6,7} & David R. Cox¹

東アジアのマウス・ゲノムがどのようにして実験用マウス系統の
ゲノムに取り込まれたのか？

MSM系統とJF1系統の全ゲノム解読プロジェクト

文科省「NBRPゲノム情報等整備プログラム」
文科省科研費「特定領域研究ゲノム」
(国立遺伝学研究所、理研(旧)ゲノム科学総合
研究センター、理研バイオリソースセンター)



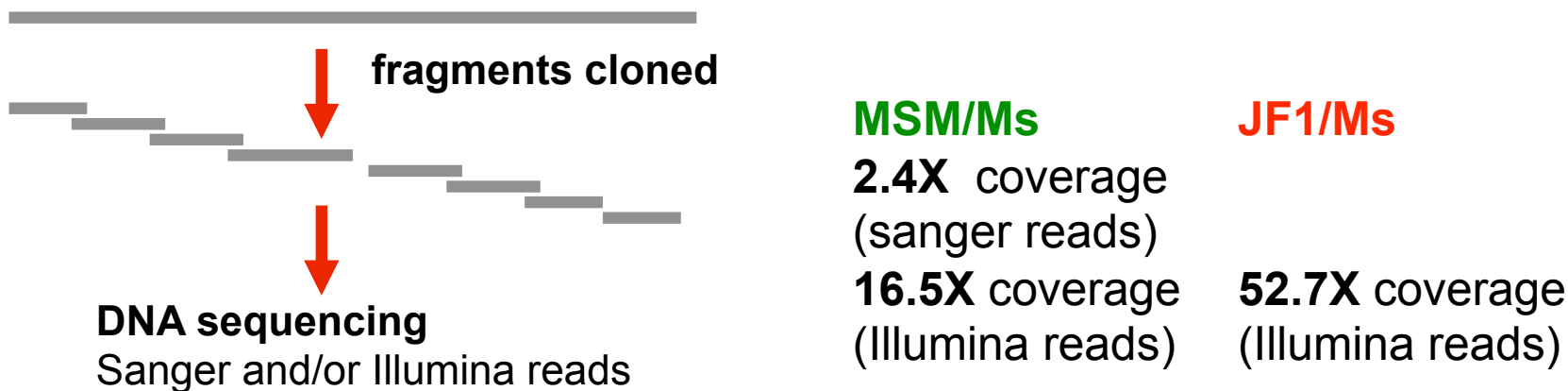
1978年に三島市内で捕獲した野生マウスから国立遺伝学研究所の森脇らが系統化。2007年には近交継代数が90代を超える。



1987年にデンマークのペットショップで発見。国立遺伝学研究所に持ち帰った森脇らによって1993年に近交系統化される。その後、日本産*molossinus*亜種であることが判明した。

全ゲノム・ショットガン解析プロジェクト

Genome DNA



ゲノム配列比較 (対 C57BL/6J参照配列)



↓

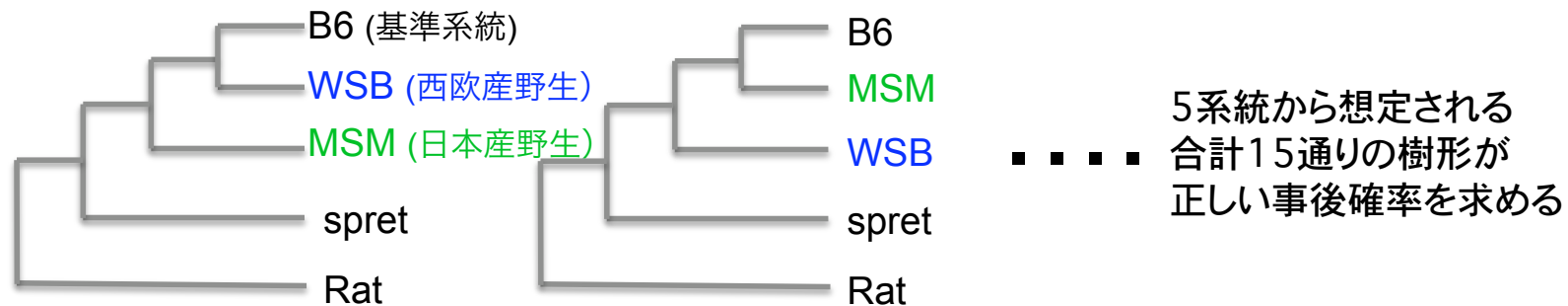
SNPs (一塩基多型), in/del (挿入・欠失変異) 検出

Bayesian Concordance Analysis

ベイズ推論を用いたマウス全ゲノム配列を対象とした系統解析

命題: 基準系統であるC57BL/6 (B6) には、複数の亜種マウスのゲノムが混在している。
そのモザイク・ゲノム構造を明らかにする。

手法: 次世代シーケンサで生産した野生マウス由来系統の全ゲノム配列データを利用して、
ベイズ推論に基づいた系統樹作成を行い、ゲノム配列間の近縁関係を明示する。



ラット (*R. norvegicus*), 別種 *Mus spretus*: アウトグループ

“Bayesian Inference of Phylogeny and
Its Impact on Evolutionary Biology”

Huelsenbeck J P, Ronquist F, Nielsen R,
Bollback J P, (Science, 2001)

$$\Pr[\text{Tree} \mid \text{Data}]^* = \frac{\Pr[\text{Data} \mid \text{Tree}] \times \Pr[\text{Tree}]}{\Pr[\text{Data}]}$$

$\Pr[\text{Tree} \mid \text{Data}]$: あるデータの下である樹形が正しい事後確率

$\Pr[\text{Data} \mid \text{Tree}]$: その樹形の下での尤度

$\Pr[\text{Tree}]$: その樹形の事前確率

$\Pr[\text{Data}]$: 事前確率x尤度の総和

*実際の事後確率 ($\Pr[\text{Tree} \mid \text{Data}]$) の計算は、Markov chain Monte Carlo (MCMC)法で近似する。

日本産亜種マウスの全ゲノム解読でわかったこと

1. C57BL/6に代表される基準マウス系統のゲノムの90%は、西欧産亜種マウス由来である。残りの部分は、日本産亜種マウス由来である。
2. 基準系統には、日本産亜種マウス由来のJF1/Ms系統のゲノム配列と極めて類似度が高い(99.998%以上)領域が存在する。
3. 基準マウス系統間にみられるゲノム多型の30-40%は、日本産亜種マウスに由来である。

A Mouse Genome Odyssey

**ーゲノムビッグデータが明らかにする
日本産マウスゲノムの遙かな旅路ー**

メンデルの遺伝の法則(1866年)

Gregory Mendel: "Experiments on Plant Hybridization."
The Proceeding of the Natural History Soceity of Brünn.



(1822-1884)

Seed		Flower	Pod		Stem	
Form	Cotyledons	Color	Form	Color	Place	Size
Grey & Round	Yellow	White	Full	Yellow	Axial pods, Flowers along	Long (6-7ft)
White & Wrinkled	Green	Violet	Constricted	Green	Terminal pods, Flowers top	Short (~1ft)
1	2	3	4	5	6	7

「メンデルの遺伝の法則」の再発見(1900年～)



Hugo de Vries

*Comtes Rendus
de l'Académie des
Sciences*



Carl Erich Correns

*Berichte der deutschen
botanischen Gesellschaft
18: 158–168*

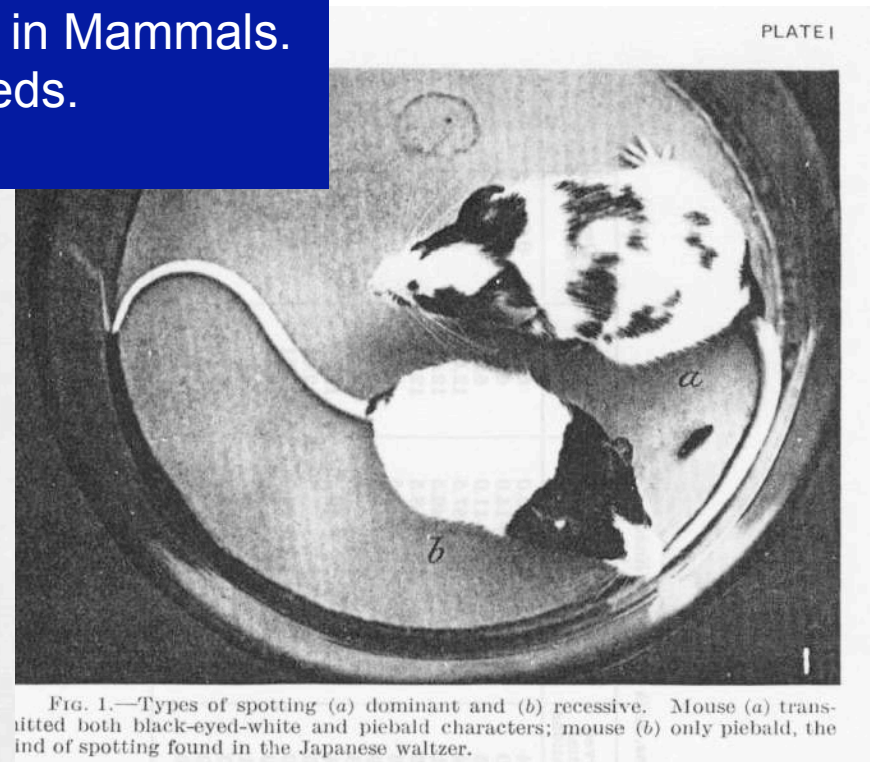
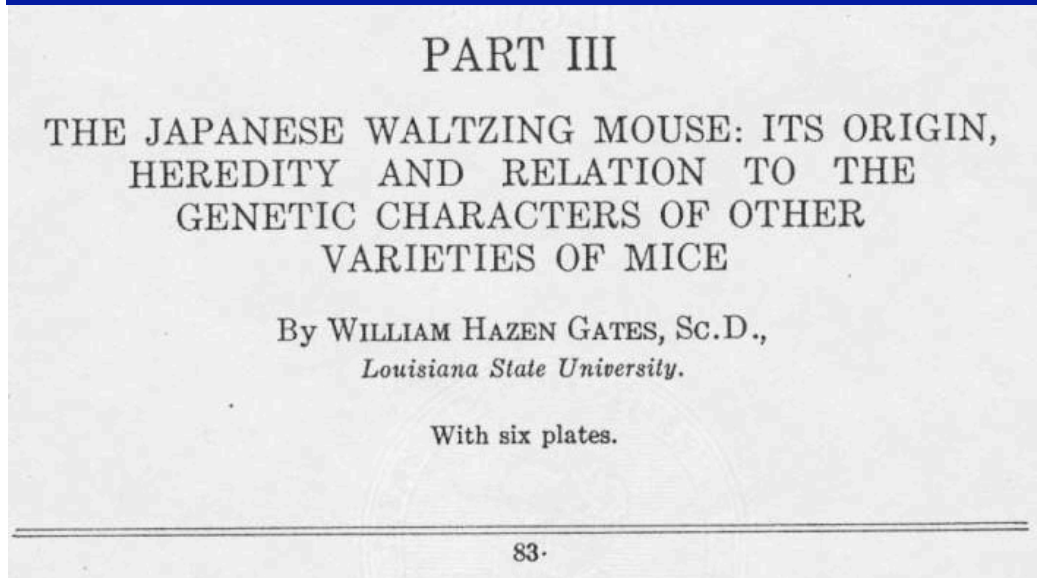
「メンデルの法則」の再発見直後に日本産の舞踏マウス(コマネズミ)を用いた毛色と行動の遺伝の研究がヨーロッパで行われた

A. D. Darbishire
Biometrika, Vol. 2 pp 101-104, 1902

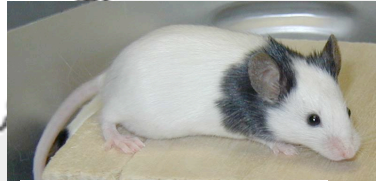
- I. Note on the Results of Crossing Japanese waltzing Mice with European Albino Races



W. H. Gate
In contributions to a Knowledge of Inheritance in Mammals.
(Castle, W. E., Feldman, H. W., Gates, W. H. eds.
Carnegie Inst., Washington DC, 1926).



“A Mouse Genome Odyssey” 日本産マウスゲノムの遙かな旅路



西欧の愛玩用
マウスと交配

1987年にコペンハーゲンの
ペットショップで発見された
JF1 系統の祖先は100年以上の
長い旅路の果てに故郷に
戻ってきた

アメリカ東部へ
「実験用マウス
系統の樹立」

日本産愛玩用のコマネズミ
(The Japanese waltzing
mice) は江戸末期に英国の
貿易商によってヨーロッパに
運ばれた(英国の古い文献)



江戸時代の長崎“出島”

ゲノム配列ビッグデータは実験用マウス系統樹立
の歴史を明らかにした

謝辞

国立遺伝学研究所
哺乳動物遺伝研究室

高田 豊行
三田 旻彦
水品 洋一

国立遺伝学研究所
DNA Data Bank
Of Japan (DDBJ)

国立遺伝学研究所
生物遺伝資源情報研究室

小原 雄治
江端 俊伸
新井 理

国立遺伝学研究所
比較ゲノム解析研究室

藤山秋佐夫
豊田 敦
野口 英樹

理化学研究所
筑波研究所BRC

森脇 和郎
阿部 訓也
小幡 裕一

理化学研究所
横浜研究所
(旧)GSC

榊 佳之