

ラットフェノームプロジェクト： NBRP-Ratに寄託されたラットシステムの体系的特性評価

京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設
真下知士、Birger Voigt、直井国子、山崎賢一、中西聡、庫本高志、芹川忠夫

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」

2002年7月に、文部科学省の「新世紀重点研究創生プラン」の一環として、ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat)が始まった^{1,2)}。京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設が中核機関となり、さまざまなラットシステムの収集・保存・提供事業を行い、ラットモデルという遺伝資源を真に活用できる環境を作っている。2005年末までに、日本や世界各国から集められたラットは300系統を超えた。それらシステムは、胚や精子で凍結され、途絶えることのないよう液体窒素タンクの中で保存されている。これらのシステムは、NBRP-Ratのホームページ上<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr>から閲覧することができ、研究者は自分の研究に必要なラットを探すことができる(図1)。

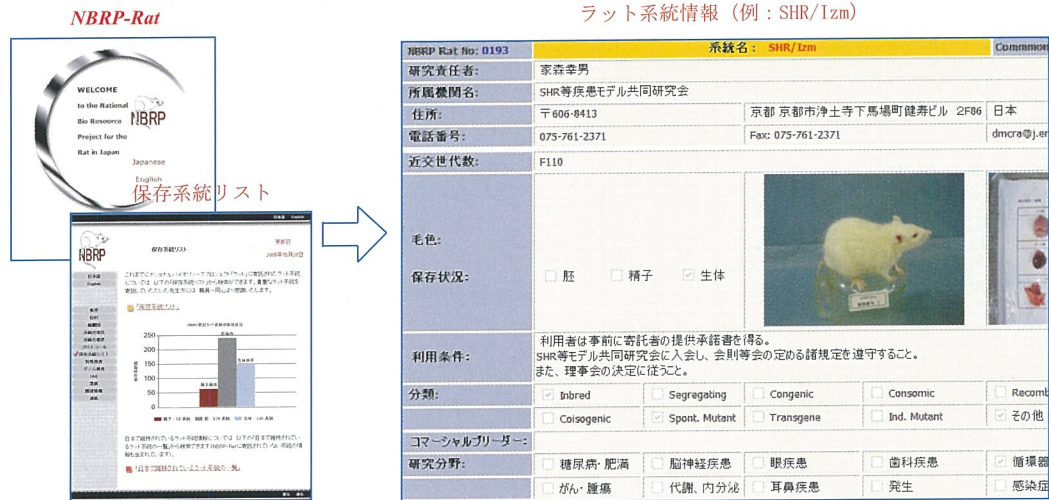


図1 NBRP-Ratに保存されているラットシステムの情報 (<http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr>)

ラットフェノームプロジェクト

NBRP-Ratでは、集められたラットシステムの利用価値を高めるために、「ラットフェノームプロジェクト」を行っている^{3,4)}。このフェノームプロジェクトは、特性検査と遺伝検査の2本柱からなっていて、特性検査では、1) 機能観察総合評価、2) 行動解析(自発運動量、受動的回避学習など)、3) 血圧、心拍数、4) 血液生化学的検査(血糖値、コレステロールなど)、5) 血液学的検査(ヘモグロビン、ヘマトクリットなど)、6) 尿量、尿中電解質、7) 解剖検査(体重、臓器重量など)の109パラメーターについての特性を調べている。遺伝検査では、ラット全染色体に散在する357 SSLPマーカーを用いて、各システムの遺伝型を調べている。

特性検査から得られた情報は、データベース上で、パラメーターごとに最大値(チャンピオン)から最小値までラットシステムを並べ替えることができる(図2)。

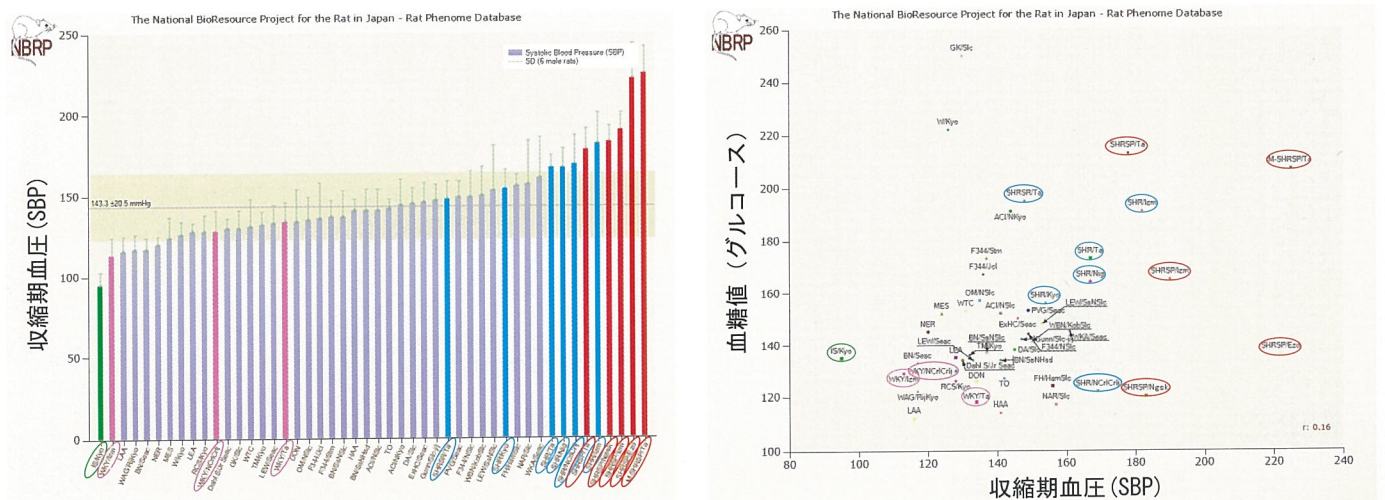


図2 ラットフェノームプロジェクトにおける「系統特性ランキング」

研究者はこの「系統特性ランキング」を利用することで、自分が実験に用いるラットが他の系統と比較してどのような特性を持っているかが一目でわかる。多くのラット系統が調べられているので、平均（基準）値やはずれ値などもわかる。おもしろいことに、このような体系的な特性評価によって、一般的に利用されている既存系統の中に、今まで知られていなかった新たな特性が発見されている。例えば、野生ラットとWistarラットの交配から作製された脊椎湾曲症モデルIS/Kyoラットにおいては、他の系統より明らかな低血圧傾向が認められている（図2）。

遺伝検査によって得られた情報からは、それぞれのラット系統のゲノムプロファイルが作成されており、ラット系統を分与・提供する際などに遺伝型で系統確認を行うことができる^{5,6)}。データベース上では、複数系統のラットを選んで遺伝マーカーのサイズを比較することや、グラフチャートツールを用いて各系統の遺伝的背景（多型率）を簡単に比較することができる（図3）。

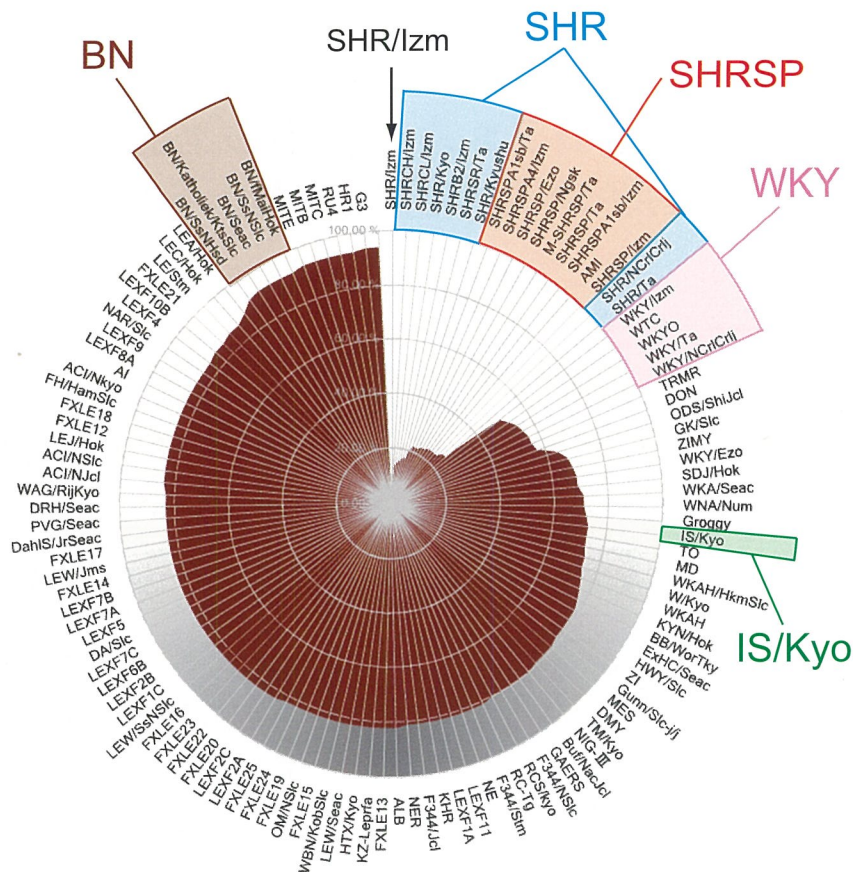


図3 ラット系統の遺伝的多型率を表示するグラフチャートツール

おわりに

2007年3月までに、約200系統についての特性検査と遺伝検査が行われる。一般的な系統情報に加えて網羅的な特性情報と遺伝情報が付加されたラット系統は、研究者がNBRP-Ratから自由に利用することができる。フェノームプロジェクトによって得られたデータから、さまざまなラット系統における特性と遺伝の関係が明らかにされるかもしれない。集められたデータは、図2、図3を含め全てNBRP-Ratのホームページ上で公開されており、今後のラットを用いた研究に大きな貢献を果たすであろう。

NBRP-Ratの組織（平成14～17年度、現名称と代表者）

中核機関：京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設（芹川忠夫）

協力機関：北海道大学創成科学共同研究機構（北田一博）、大学院ヘルスバイオサイエンス研究部附属動物実験施設（松本耕三）、島根大学医学部病態病理学（並河徹）、自治医科大学分子病態治療研究センター（袴田陽二）、東京医科大学動物実験センター（米田嘉重郎、川本英一）、（特）理化学研究所バイオリソースセンター（小幡裕一）、（財）実験動物中央研究所（日置恭司）、（財）動物繁殖研究所（外尾亮治）、日精バイリス株式会社（西森司雄）

◆参考文献

- 1) Serikawa T : Colourful history of Japan' s rat resources. *Nature* 429: 15, 2004.
- 2) 真下知士、直井国子、庫本高志、芹川忠夫：実験用ラットの有用性—ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」遺伝 59 (3) : 79-84, 2005.
- 3) Mashimo T, Voigt B, Kuramoto T, Serikawa T : Rat Phenome Project: The untapped potential of existing rat strains. *Appl J Physiol*, 98: 371-379, 2005.
- 4) 芹川忠夫：ラットのゲノム全塩基配列の解読とわが国のラットリソース. *蛋白質核酸酵素* 49: 2139-2148, 2004.
- 5) Leslie M, (NetWatch) Choose your rat. *Science* 309: 5733, 2005.
- 6) Mashimo T, Voigt B, Tsurumi T, Naoi K, Nakanishi S, Yamasaki K, Kuramoto T and Serikawa T: A set of highly informative rat simple sequence length polymorphism (SSLP) markers and genetically defined rat strains. *BMC Genetics*, in press.

SHR 等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
 国際健寿ビル1F TEL & FAX : 075-761-2371
 E-mail:dmcra@j.email.ne.jp

生産管理部

責任者 土倉 寛
 〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
 TEL & FAX : 053-414-0626
 E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp