

新規母体低栄養モデルマウス作出の試み

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 古瀬, 民生, 幸田, 尚, 三宅, 邦夫, 平澤, 孝枝, 串田, 知子, 山田, 郁子, 柏村, 実生, 金田, 秀貴, 小林, 喜美男, 石野, 史敏, 久保田, 健夫, 若菜, 茂晴 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2986

新規母体低栄養モデルマウス作出の試み

古瀬民生¹、幸田尚²、三宅邦夫³、平澤孝枝⁴、串田知子¹、山田郁子¹、柏村実生¹、金田秀貴¹、小林喜美男¹、石野史敏²、久保田健夫³、若菜茂晴

¹ 理研 BRC 日本マウスクリニック、² 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・エピジェネティクス分野、³ 山梨大学・総合研究部・環境遺伝医学講座、⁴ 帝京大学工学部バイオサイエンス学科

【背景・目的】

我々は高度に統制された生産飼育条件と網羅的な実験手法により、多くの遺伝子改変マウスの表現型解析を行ってきた。このシステムを用いて、胎児期における低栄養が仔の行動表現型に与える影響を検討し、発達障害、精神疾患における DOHaD 仮説の検証を目指している。現在はより多様なモデルの開発を目指し、栄養輸送、代謝関連遺伝子に変異を持つ母獣から生まれる仔の網羅的表現型解析を計画している。

【対象・方法】

1. 妊娠前～妊娠中の低栄養の影響

妊娠前からマウスを低タンパク食(LP)で飼育し、その母仔に関して検討を行った。また、葉酸を5倍量添加した低タンパク食(LP+FA)を与えた群も実験に供した。仔の離乳後に網羅的行動解析、マイクロアレイによる脳組織の遺伝子発現解析、DNA メチル化解析を行った。

標準食：AIN93G (20%カゼイン食)

低タンパク食 (LP)：AIN93G を改変し、isocaloric になるように 5%カゼイン食を作製

葉酸添加食 (LP+FA)：LP 食に 5 倍量の葉酸を添加

2. 遺伝子改変マウスを用いた母体低栄養モデルマウスの開発

Mat2a 遺伝子、*Izumo1r* 遺伝子の KO マウスを作出して母体候補とした。飼料は NIH-31 オープンフォーミュラを用いた。母体に対し、野生型 C57BL/6NTac の受精卵を移植し、仔の網羅的表現型解析を行う予定である。

【結果】

1. 妊娠前～妊娠中の低栄養を検証する実験系の確立

LP 群、LP+FA 群の両方で母獣に体重低下が見られ、妊娠前の血中タンパク質などで LP 群と通常食群との間に差がみられた。成獣の脳の遺伝子発現とゲノムメチル化には標準食・低タンパク食群で明瞭な差が見られた。離乳後の雄個体に関しては LP 群で行動表現型の差異も認められた。

2. 遺伝子改変マウスを用いた母体低栄養モデルマウスの開発

International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) のプラットフォームに基づいた表現型解析を行ったところ *Mat2a* 遺伝子、*Izumo1r* 遺伝子ともに複数の表現型異常が観察された。

【結論】

母体に低タンパク食を与える DOHaD モデルの作出に関しては一定の成果が得られたものと考えられる。また、遺伝子ノックアウトマウスの雌個体の表現型解析を進めることにより、母体となる遺伝子改変マウス選択のための端緒が得られた。