

ラットの高精度比較ゲノムマップの構築と 神経系ミュータントの原因遺伝子同定研究

課題番号：12308044

平成12年度～平成15年度科学研究費補助金（基盤研究（A）（1））研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者 芹川忠夫

（京都大学医学研究科 教授）

はじめに

米国で進められてきたラットゲノムの全塩基配列解読プロジェクトの成果が Nature 誌 (2004 年 4 月 1 日号) に発表された。フランスヒト多型研究所のラスロップ博士のグループと我々京都大学医学研究科附属動物実験施設の研究グループは、遺伝的多型マーカーであるマイクロサテライトマーカーを取り込み、Y 染色体を除くすべての染色体の遺伝子連鎖地図を、脳卒中易発症ラット SHRSP の原因遺伝子に関するマッピング成績と共に 1991 年に Nature 誌に発表した。続いて、ラット遺伝子連鎖地図の全容を 1992 年に Genetics 誌に発表した。その後、ラットのマイクロサテライトマーカーを 5,000 個以上開発して、それらをマッピングするプロジェクトが米国で始まり、詳細な連鎖地図が作成されるに至った。次いで、ラット細胞とハムスター細胞間の Radiation Hybrid clone panel を応用した Radiation Hybrid Map が作られ、ラット遺伝子地図と共に、ラット、マウス、ヒト間の比較遺伝子地図の概要が完成された。このラットにおいて蓄積されてきた研究基盤に、ヒトゲノム全塩基配列解読プロジェクトの技術革新の力が加わり、ラットを一気に新しい時代へと送り込んだ。

本プロジェクト「ラットの高精度比較ゲノムマップの構築と神経系ミュータントの原因遺伝子同定研究」では、先に述べたラットゲノムの全塩基配列解読プロジェクトの成果を予測して、「神経系ミュータントの原因遺伝子同定」に重点を置き、「ラットの高精度比較ゲノム地図の構築」については、解析対象とした原因遺伝子座領域に焦点を当て、研究を進めた。神経系ミュータントラットは、*tremor* ラット (振戦ラット、カナバン病とてんかんのモデル)、*Zitter* ラット (振戦ラット)、*mv* (*myelin vacuolation*) ラット、KZC (Komeda Zucker Creeping) ラット、*cvd* (*cerebellar vermis defect*) ラット、*hob* (*hobble*) ラット、SCR (Shumiya Cataract Rat) ラット、*qc* (*queue courte*, 短尾) ラット、*dmy* (*demyelination*) ラット、*dfk* (*Deafness Kyoto*) ラット、*vf* (*vacuole formation*) ラット、および *furue* ラットの 12 系統を取り上げた。このうち、*tremor* ラットはアスパルトアシラーゼを含む 200kb 以上のゲノム欠失、*Zitter* ラットと *mv* ラットは共にヒトでアトラクチン、マウスでマホガニーとよばれていた遺伝子の機能欠損であった。小脳低形成を特徴とする KZC ラットについては、*Reelin* (*Reln*) の第 38 エクソンに 1 塩基の挿入突然変異を同定した。*cvd* と *hob* ラットはネトリン受容体 *Unc5h3* 遺伝子にナンセンス変異と 2 塩基挿入をそれぞれ持ち、その結果、共にネトリン-*Unc5h3* 受容体シグナル伝達に重要な役割を持つ細胞内ドメインを欠くことを明らかにした。SCR ラットの白内障原因遺伝子の一つは、オキシドスクアレン閉環酵素の突然変異であった。*qc* ラットについては、LIM 型ホメオボックス遺伝子 *Lmx1a* のスプライシング異常を見出した。*dmy* ラットと *dfk* ラットについては、原因候補遺伝子を詳細に解析しているところである。*vf* ラットについては、原因遺伝子の一つをマッピングした。他に、1 型糖尿病モデル KDP ラットの原因遺伝子を同定す

る研究において、ラット第 11 染色体とマウス第 16 染色体間の詳細な比較ゲノム地図と遺伝多型マーカーの開発を行った。これらを起点にして物理地図の構築が進み、原因遺伝子が *Cblb* の点突然変異による機能欠失に起因していることが発見された。補足ながら、黒毛色、振戦、中枢神経系のミエリン形成不全を特徴とするハムスターは、Zitter ラットや *mv* ラットと同じくアトラクチン遺伝子のミュータントであることを明らかにした。

この研究プロジェクトを進めていくなかで、ミュータントラットをポジショナルクローニングあるいはポジショナル候補遺伝子探索アプローチによって同定する手法が熟成され、ヒト、マウス、ラットゲノムの塩基配列の解読は、この方法をさらに容易にさせた。今後のラットモデル研究の焦点は、新たなモデルの開発、解析、そして活用にある。この冊子には、2001 年から 2004 年までの本研究の成果発表と関連発表が綴じ込まれている。ついでには、周辺領域の研究にも役立てて頂ければ幸いである。

最後に、本ラット研究を支えてくれた技術支援スタッフに深甚の謝意をここに表します。

研究代表者
芹川忠夫

研究組織

研究代表者：芹川忠夫（京都大学医学研究科 教授）

研究分担者：庫本高志（京都大学医学研究科 講師）

森 政之（信州大学医学研究科 助教授）

北田一博（北海道大学先端科学技術共同研究センター 助教授）

横井伯英（神戸大学医学系研究科 客員助教授）

桑村 充（大阪府立大学農学生命科学研究科 講師）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直 接 経 費	間 接 経 費	合 計
平成 12 年度	16,500		16,500
平成 13 年度	7,000	2,100	9,100
平成 14 年度	7,000	2,100	9,100
平成 15 年度	7,000	2,100	9,100
総 計	37,500	6,300	43,800

研究発表

(1) 学会誌等

1) 2000 年

Akimitsu, T., Kurisu, K., Hanaya, R., Iida, K., Kiura, Y., Arita, K., Matsubayashi, H., Ishihara, K., Kitada, K., Serikawa, T. and Sasa, M.
Epileptic seizures induced by N-acetyl-L-aspartate (NAA) in rats: in vivo and in vitro studies.
Brain Res, 861:143-150, 2000

Kitada, K., Akimitsu, T., Shigematsu, Y., Kondo, A., Maihara, T., Yokoi, N., Kuramoto, T., Sasa, M. and Serikawa, T.
Accumulation of N-acetyl-L-aspartate in the brain of the tremor rat, a mutant exhibiting absence-like seizure and spongiform degeneration in the central nervous system.
J. Neurochem, 74:2512-2519, 2000

Kitada, K., Voigt, B., Kondo, Y. and Serikawa, T.
An integrated rat genome map based on genetic and cytogenetic data.
Exp Anim, 49:119-126, 2000

Kitada, K., Guenet, J-L. and Serikawa, T.
Determination of the mouse homologous region for the rat *dmy* locus.
J Exp Anim Sci, 41:40-43, 2000

庫本高志、牛島俊和

ゲノム機能解析の実例 モデル生物による研究 ラット (*Rattus norvegicus*)
実験医学別冊 ゲノム機能研究プロトコール 辻本豪三、田中利男/編 p228-242、2000年

Maihara, T., Noda, A., Yamazoe, H., Voigt, B., Kitada, K. and Serikawa, T.
Chromosomal mapping of genes for epilepsy in NER: a rat strain with tonic-clonic seizures.
Epilepsia, 41 (8):941-949, 2000

Mashimo T., Nabika, T., Kitada, K., Serikawa, T., Matsumoto, C., Ohno, Y., Saruta, T., Ikeda, K.,
Nara, Y., Matsuda, J. and Yamori, Y.
Mapping of four simple sequence repeat (SSR) markers on rat chromosome 4.
Hypertens Res, 23 (1):47-50, 2000

中根良文、芹川忠夫

ラットの染色体地図と比較ゲノム地図

遺伝子医学, 4 (2):131-137, 2000, (株) メディカルドウ

Sasa, M., Zhu, A-H., Amano, T., Ishihara, K., Kohno, S., Ying, J-Q. and Serikawa, T.

Effects of clobazam on epileptic seizures in spontaneously epileptic rats (SER).

Jpn Pharmacol Ther, 28 (4):259-265, 2000

Voigt, B., Kitada, K., Kloting, I. and Serikawa, T.

Genetic comparison between laboratory rats and Japanese and German wild rats.

Mamm Genome, 11 (9):789-790, 2000

Yokoi, N., Shimizu, S., Ishibashi, K., Kitada, K., Iwama H., Namae, M., Sugawara, M., Serikawa, T. and Komeda, K.

Genetic mapping of the rat mutation creeping and evaluation of its positional candidate gene reelin.

Mamm Genome, 11:111-114, 2000

2) 2001 年

Amano, H., Amano, T., Matubayashi, H., Ishihara, K., Serikawa, T. and Sasa, M.

Enhanced calcium influx in hippocampal CA3 neurons of spontaneously epileptic rats.

Epilepsia, 42 (3):345-350, 2001

Gunn, T.M., Inui, T., Kitada, K., Ito, S., Wakamatsu, K., He, L., Bouley, D.M., Serikawa, T. and Barsh, G.S.

Molecular and phenotypic analysis of attractin mutant mice.

Genetics, 158:1683-1695, 2001

Hamada, S., Yamasaki, K., Nakanishi, S., Omori, T., Serikawa, T. and Hayashi, M.

Evaluation of the general suitability of the rat for the micronucleus assay: the effect of cyclophosphamide in 14 strains.

Mutation Res, 495:127-134, 2001

北田一博、芹川忠夫

ポジショナルクローニング法を用いた tremor ラットにおける原因遺伝子の同定研究

日本疾患モデル学会記録, 17:6-10, 2001

Kuramoto, T., Kitada, K., Inui, T., Sasaki, Y., Ito, K., Hase, T., Kawaguchi, S., Ogawa, Y., Nakao, K., Barsh, G. S., Nagao, M., Ushijima, T. and Serikawa, T.

Attractin/Mahogany/Zitter plays a critical role in myelination of the central nervous system.
Proc Natl Acad Sci USA, 98 (2):559-564, 2001

Kuramoto, T., Nomoto, T., Sugimura, T. and Ushijima, T.

Cloning of the rat agouti gene and identification of the rat nonagouti mutation.
Mamm Genome, 12:469-471, 2001

Kuramoto, T., Nomoto, T., Sugimura, T. and Ushijima, T.

Linkage mapping of the rat interleukin 1 receptor antagonist gene on chromosome 3.
Exp Anim, 50(4):355-357, 2001

芹川忠夫

疾患モデル動物

ヒューマンサイエンス、 Vol 12 (1):24-27, 2001

Okamoto, M., Yokoi, N., Serikawa, T., Tajima, M. and Kurosawa, T.

Linkage mapping of the mouse nephrosis (nep) gene to chromosome 15.
J Vet Med Med Sci, 63 (12):1347-1350, 2001.

Soury E., Oiver E., Simon, D., Ruminy, P., Kitada, K., Hiron, M., Daveau, M., Boyd, Y., Serikawa, T., Guenet, J.L. and Salier, J.P.

Chromosomal assignments of mammalian genes with an acute inflammation regulated expression in liver.
Immunogenetics, 53 (8):634-642, 2001.

Yokoyama, M., Amano, S., Tsuji, A., Sasahara, M., Serikawa, T., Ihara, N., Matsuda, M., Hazama, F. and Handa, J.

Genetic analysis of cataract in Ihara epileptic rat.
Mamm Genome, 12 (3):207-211, 2001

3) 2002 年

Amano, T., Matsubayashi, H., Ozakan, E., Sasa, M., Serikawa, T. and Ueda, T.

Aberrant reduction of an inhibitory protein factor in a rat epileptic model.
Epilepsy Res, 51(1-2):81-91, 2002

Baslow, M.H., Kitada K., Suckow, R.F., Hungund, B.L. and Serikawa, T.

The effects of lithium chloride and other substances on levels of brain N-acetyl-L-aspartic acid in Canavan disease-like rats.

Neurochem Res, 27(5):403-406, 2002

Kuramoto, T., Nomoto, T., Fujiwara, A., Mizutani, M., Sugimura, T., Ushijima, T.

Insertional mutation of the Attractin gene in the black tremor hamster.

Mamm Genome 13:36-40, 2002

Hanaya, R., Sasa, M., Kiura, Y., Ishihara, K., Serikawa, T. and Kurisu, K.

Epileptiform burst discharges in hippocampal CA3 neurons of young but not mature Noda epileptic rats (NER).

Brain Res, 950(1-2):317-320, 2002

Hanaya, R., Sasa, M., Kiura, Y., Serikawa, T. and Kurisu, K.

Effects of vigabatrin on epileptiform abnormal discharges in hippocampal CA3 neurons of spontaneously epileptic rats (SER).

Epilepsy Res, 50 (3):223-231, 2002

庫本高志、芹川忠夫

自然発症ミュータントの原因遺伝子同定におけるトランスジェニックラットの利用

アニテックス, 14(4):182-188, 2002

庫本高志、牛島俊和

癌研究におけるラットゲノム解析

Molecular Medicine 増刊号『癌ゲノム学』 39:236-245, 2002

Kuwamura, M., Maeda, M., Kuramoto, T., Kitada, K., Kanehara, T., Mofiyama, M., Nakane, Y., Yamate, J., Ushijima, T., Kotani, T. and Serikawa, T.

The myelin vacuolation (mv) rat with a null mutation in the attractin gene.

Lab Invest, 82(10):1279-1286, 2002

Nakane, Y., Voigt, B., Haze, Y., Kitada, K. and Serikawa, T.

Comparative mapping of 31 rat genes.

Exp Anim, 51 (1):109-111, 2002

Nakane, Y., Adachi, T., Voigt, B., Yamasaki, K., Kaji, S., Inui, T., Kitada, K. and Serikawa, T.

A novel mutation *vf* causing abnormal vacuoles in the central nervous system maps on rat chromosome

8.

Exp Anim, 51(2):149-155, 2002.

Seki, T., Matsubayashi, H., Amano, T., Kitada, K., Serikawa, T., Sakai, N., and Sasa, M..

Adenoviral gene transfer of aspartoacylase into the tremor rat, a genetic model of epilepsy, as a trial of gene therapy for inherited epileptic disorder.

Neuroscience Lett, 328(3):249-252, 2002

芹川忠夫

実験用ラットの価値

関西実験動物研究会会報, 23:27-34, 2002

花谷亮典、笹征史、岐浦禎展、山本恵子、酒井則雄、芹川忠夫、栗栖薫

N-Acetyl-L-Aspartate (NAA) による神経興奮作用メカニズムの解明

てんかん治療振興財団研究年報, 14:29-34, 2002

Yokoi, N., Komeda, K., Wang, H.-Y., Yano, H., Kitada, K., Saitoh, Y., Seino, Y., Yasuda, K., Serikawa, T. and Seino, S.

Cblb is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus.

Nature Genet, 31(4):391-394, 2002

横井伯英、清野 進.

ラットで同定された1型糖尿病感受性遺伝子 *Cblb*.

実験医学 20(18):2654-2657, 2002.

横井伯英、清野 進.

1型糖尿病に関わる主要遺伝子 *Cblb*.

遺伝子医学 6(4):669-671, 2002.

横井伯英

1型糖尿病ラット

別冊・医学のあゆみ(免疫疾患-state of arts ver.2) p347-350, 2002.

今西二郎、淀井淳司、湊長博、山本一彦編, 医歯薬出版

横井伯英、米田嘉重郎、清野 進

モデルラットで同定された新規1型糖尿病遺伝子. 分子糖尿病学の進歩 2003 p60-65, 2003.

春日雅人、清野進、渥美義仁、門脇孝編, 金原出版

横井伯英、清野 進

Cblb 遺伝子変異と 1 型糖尿病 : Komeda diabetes-prone rat. 糖尿病学 2003 p68-77, 2003.

岡芳知、谷澤幸生編, 診断と治療社

4) 2003 年

Hamada, S., Nakajima, K., Namiki, C., Serikawa, T. and Hayashi, M.
Sex. differences in the chemical induction of micronuclei in the rat.
Environ Mutagen Res, 25(1):33-37, 2003

Hamada, S., Nakajima, K., Namiki, C., Serikawa, T. and Hayashi, M.
The effect of aging on the results of the rat micronucleus assay.
Mutagenesis, 18(3):273-275, 2003.

Kiura, Y., Hanaya, R., Serikawa, T., Kurisu, K., Sakai, N. and Sasa, M.
Involvement of Ca^{2+} Channels in abnormal excitability of hippocampal CA3 pyramidal cells in Noda
epileptic rats.
J Pharmacol Sci, 91:137-144, 2003

Klugmann, M., Symes, CW., Klaussner, BK., Leichtlein, CB., Serikawa, T., Young, D., and During,
MJ.
Identification and distribution of aspartoacylase in the postnatal rat brain.
Neuroreport, 14(14):1837-1840, 2003

庫本高志、芹川忠夫

動き出した米国と日本のラットリソースセンター
疾患モデル通信 No15 2003

芹川忠夫

「珍断鼠育草」に登場する鼠への想い
疾患モデル通信 No16 200

Masui, N., Nishikawa, T., Takagi, Y., Mori, M., Suzuki, T. and Sato, K.
The rat lysosomal trafficking regulator (Lyst) gene is mapped on the telomeric region of chromosome
17.
Exp Anim, 52(1):89-91, 2003

Mori, M., Yamasaki, K., Nakanishi, S., Kitada, K., Higuchi, K., Namiki, C., Hamada, S. and Serikawa, T.

A new beige mutant rat ACI/N-Lyst^{bg-Kyo}

Exp Anim, 52 (1):31-36, 2003

森 政之

多因子遺伝性疾患モデルとしての白内障ラットの解析

信州医学雑誌, 51(2):105-106, 2003

森 政之、芹川忠夫

遺伝学的解析のモデル生物、マウス

遺伝子医学別冊／遺伝子医学の入門書「これだけは知っておきたい遺伝子医学の基礎知識」本庶佑監修、メディカルドウ、pp. 154-158, 2003

Nakatsukasa, E., Kashiwazaki, N., Takizawa, A., Shino, M., Kitada, K., Serikawa, T., Hakamata, Y., Kobayashi, E., Takahashi, R., Ueda, M., Nakashima, T., Nakagata, N.

Cryopreservation of spermatozoa from closed colonies, and inbred, spontaneous mutant, and transgenic strains of rats.

Comp Med. 53(6):639-641, 2003

芹川忠夫

「珍獣鼠育草」の鼠はマウスからラットかネズミか

関西実験動物研究会会報, 24:14-18, 2003

Yan, H-D., Ishihara K., Serikawa, T. and Sasa, M.

Activation by N-acetyl-L-aspartate of acutely dissociated hippocampal neurons in rats via metabotropic glutamate receptors.

Epilepsia, 44(9):1153-1159, 2003

Yokoi, N., Namae, M., Wang, H.Y., Kojima, K., Fuse, M. Yasuda, K., Serikawa, T., Seino, S. and Komeda, K.

Rat neurological disease creeping is caused by a mutation in the reelin gene.

Brain Res Mol Brain Res, 112(1-2):1-7, 2003

Yokoi, N., Namae, M., Fuse, M., Wang, H.-Y., Hirata, T., Seino, S. and Komeda, K.

Establishment and characterization of the Komeda diabetes-prone rat as a segregating inbred strain.

Exp. Anim. 52(4):295-301, 2003.

5) 2004 年

Kuramoto, T., Kuwamura, M. and Serikawa, T.

Rat neurological mutations cerebellar vermis defect and hobble are caused by mutations in the netrin-1 receptor gene *Unc5h3*.

Brain Res Mol Brain Res, 122(2):103-108, 2004

Kuwamura, M., Ando, Y., Takada, A., Kanehara, T., Yamate, J., Kotani, T., Takashita, S., Kanbori, M., Kitada, K. and Serikawa, T.

Rat mutations *cvd* and *hob* with cerebellar malformations map to Chromosome 2.

Exp Anim, 53(1):21-26, 2004

Masui, N., Mori, M., Nishikawa, T., Takagi, Y., Asai, H., Yanabe, M., Yamasaki, K. and Serikawa T.

An allele-specific genotyping method for rat *Lyst* (lysosomal trafficking regulator) gene.

Exp Anim, 53(1):77-80, 2004

Tokuda, S., Kuramoto, T. and Serikawa, T.

PCR-based genotyping of the rat *Atrn*^{mv} mutation.

Exp Anim, 53(1):73-76, 2004

(2) 口頭発表

1) 2000 年

横井伯英、安田和基、米田嘉重郎、清野 進

KDP ラットにおける I 型糖尿病遺伝子座 *Iddm/kdp1* 領域を包含する物理地図の構築とゲノム解析

第 43 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2000 年 5 月

横井伯英、安田和基、米田嘉重郎、芹川忠夫、清野 進

Iddm/kdp1 遺伝子座領域を包含するラット物理地図の構築とゲノム解析

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月

北田一博、秋光知英、重松陽介、近藤 晃、笹 征史、芹川忠夫

欠伸様発作と中枢神経系における海綿状変性を発症する tremor ラットの原因遺伝子の同定

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 21 日

庫本高志、北田一博、杉村 隆、牛島俊和、芹川忠夫

ラットにおける zitter 突然変異のポジショナル候補遺伝子の探索

第 47 回 日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 21 日

村口武彦、北田一博、上野真由美、桑村 充、Jean-Louis Guenet、芹川忠夫

新たな神経系ミュータント *qc(queue courte)* ラットの病理学的並びに遺伝学的解析研究

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 23 日

中根良文、足立民子、Birger Voigt、山崎賢一、加地澄子、乾 俊秀、北田一博、芹川忠夫

WOLF ラットの中枢神経系に見られる空胞形成に関する遺伝学的解析

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 23 日

山添裕之、野田 篤、北田一博、芹川忠夫

非放り上げ刺激下における NER の強直間代けいれんに係る原因遺伝子のマッピング

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 23 日

横井伯英、安田和基、米田嘉重郎、芹川忠夫、清野 進

Iddm/kdp1 遺伝子座領域を包含するラット物理地図の構築とゲノム解析

第 47 回日本実験動物学会総会、徳島、2000 年 5 月 23 日

庫本高志

振戦ミュータントラット ZI の原因遺伝子
第130回獣医学会学術集会、大阪、2000.10.

Kitada, K., Akimitsu, T., Shigematsu, Y., Kondo, A., Sasa, M., Serikawa, T.
Accumulation of N-acetyl-L-aspartate causes epileptic seizures and spongiform degeneration in the
central nervous system.
The 14th International Mouse genome Conference, Narita, November 6-9, 2000

北田一博、芹川忠夫
ポジショナルクローニング法を用いた tremor ラットにおける原因遺伝子の同定研究
第 17 回日本疾患モデル学会総会、東京、2000.11.

上野真由美、桑村 充、村口武彦、北田一博、山手丈至、小谷猛夫、Jean-Louis Guenet、芹川忠夫
新たな神経系ミュータント *qc* ラットの病理学的解析
第 17 回日本疾患モデル学会総会、東京、2000 年 11 月 28 日

北田一博、乾 俊秀、山村高章、蔡 際群、伊藤和美、笹 征史、芹川忠夫
transgenesis 法による *tremor* ラットの表現型回復試験
第 17 回日本疾患モデル学会総会、東京、2000 年 11 月 28 日

Yokoi, N., Yasuda, K., Komeda, K., Serikawa, T. and Seino, S.
Genetic, comparative and physical mapping of the rat autoimmune type I diabetes locus *Iddm/kdp1*.
17th International Diabetes Federation Congress, Mexico City, Mexico, November, 2000.

前田昌也、桑村充、金原稔子、山手丈至、小谷猛夫、森山光章、北田一博、芹川忠夫
新たなミュータント *mv* (*myelin vacuolation*) ラットの病態解析
第 68 回関西実験動物研究会、京都、2000 年 12 月 3 日

谷本憲昭、佐々木義文、浅野裕三、奥村知恵美、北田一博、芹川忠夫
マホガニーマウスの聴性脳幹反応における特徴
第 68 回関西実験動物研究会、京都、2000 年 12 月 3 日

浜田修一、並木千晶、荃田憲一、山崎賢一、中西 聡、中島一男、芹川忠夫、林真
ラットを用いた小核試験法の検討
第 68 回関西実験動物研究会、京都、2000 年 12 月 3 日

山崎賢一、中西聡、北田一博、芹川忠夫、西川 哲、並木千晶、浜田修一、橋本敦

ACI/N 系統に出現した新たな淡毛色ラットの解析

第 68 回関西実験動物研究会、京都、2000 年 12 月 3 日

庫本高志、北田一博、乾 俊秀、佐々木義文、伊藤和美、長谷隆生、川口三郎、小川佳宏、中尾一和、G. S. Barsh、

長尾美奈子、芹川忠夫、牛島俊和

中枢神経系のミエリン形成不全と空胞形成の責任遺伝子 *zitter* の同定

第 23 回 日本分子生物学会年会、神戸、2000 年 12 月

2) 2001 年

横井伯英、安田和基、清野 進、米田嘉重郎

I 型糖尿病モデル KDP ラット系統維持個体における *Iddm/kdpl* 遺伝子型と表現型との関係

第 44 回日本糖尿病学会、京都、2001 年 4 月

前田昌也、桑村 充、山手丈至、小谷猛夫、森山光章、庫本高志、牛島俊和、中根良

文、北田一博、芹川忠夫

ミエリン空胞形成を特徴とするミュータント *mv* (myelin vacuolation) ラットの病態・遺伝解析

第 131 回日本獣医学会、2001 年 4 月

横井伯英、生江美佐子、安田和基、芹川忠夫、清野 進、米田嘉重郎

KDP ラット系統維持個体における *Iddm/kdpl* 遺伝子型と膵島炎および I 型糖尿病発症との関係

第 48 回日本実験動物学会総会、横浜、2001 年 5 月

中根良文、Birger Voigt、山崎賢一、奥村知恵美、北田一博、芹川忠夫

DMY ラットの原因遺伝子を同定するためのゲノムシフトアプローチ

第 48 回日本実験動物学会総会、横浜、2001 年 5 月 9 日

横井伯英、生江美佐子、安田和基、芹川忠夫、清野 進、米田嘉重郎

KDP ラット系統維持個体における *Iddm/kdpl* 遺伝子型と膵島炎および I 型糖尿病発症との関係

第 48 回日本実験動物学会総会、横浜、2001 年 5 月 9 日

北田一博、山添裕之、奥村知恵美、小岸克美、中島一男、芹川忠夫

NER ラットにおける全般強直間代発作に関わる 2 つの主要原因遺伝子を持つコンジェニック系統の確立

第 48 回日本実験動物学会総会、横浜、2001 年 5 月 9 日

谷本憲昭、佐々木義文、浅野裕三、奥村知恵美、北田一博、芹川忠夫

マホガニーマウスの聴性脳幹反応

第48回日本実験動物学会総会、横浜、2001年5月9日

山崎賢一、森 政之、中西 聡、西川 哲、並木千晶、浜田修一、橋本 敦、北田一博、芹川忠夫
新たなベージュ様淡毛色ラットの血液学的、病理学的および遺伝学的解析

第48回日本実験動物学会総会、横浜、2001年5月9日

庫本高志、森村圭一郎、野本朋子、杉村 隆、福島昭治、牛島俊和

Sparse and wavy hair変異ラットの組織学的解析と原因遺伝子のマッピング

第48回 日本実験動物学会総会、横浜、2001年5月9日

野本朋子、庫本高志、藤原 哲、水谷 誠、杉村 隆、牛島俊和

振戦を伴う黒毛色ハムスターでのAtrn遺伝子の発現異常

第48回 日本実験動物学会総会、横浜、2001年5月9日

Kuwamura, M., Maeda, M., Kanehara, T., Yamate, J., Kotani, T., Moriyama, M., Kuramoto, T., Ushijima, T., Nakane, Y., Kitada, K., Serikawa, T.

Genetic and pathologic characterization of a novel mutant rat with myelin vacuolation (*mv*).

10th International Symposium on SHR and Molecular Medicine, May, 2001

Yokoi, N., Yasuda, K., Komeda, K., Serikawa, T. and Seino, S.

Genome analysis of the rat autoimmune type 1 diabetes locus *Iddm/kdp1*.

The 8th International Workshop on Lessons from Animal Diabetes (LADVIII). Tokyo, Japan. July, 2001.

Kitada, K., Muraguchi, T., Ueno, M., Kuwamura, M., Guenet, J.L., Serikawa, T.

Truncation of LIM homeobox transcription factor *Lmx1a* results in abnormal development of the central nervous system of *qc/qc* rat.

The 15th International Mouse Genome Conference, October 21-24, 2001, Edinburgh, UK.

北田一博、村口武彦、上野真由美、桑村充、山手丈至、小谷猛夫、Jean-Louis Guenet、芹川忠夫

LIM型ホメオボックス遺伝子 *lmx1a* の変異により *qc* ラットにおける中枢神経系病変が引き起こされる

第18回日本疾患モデル学会総会、名古屋、2001年11月10日

森 政之、山崎賢一、北田一博、樋口京一、芹川忠夫

Chediak-Higashi 症モデルである新たな ACI/N-*Lys*^{tg-Kyo} 遺伝子の解析

第18回日本疾患モデル学会総会、名古屋、2001年11月9日

桑村有規、佐々木義文、谷本憲昭、乾 俊秀、北田一博、芹川忠夫

マウス *Attractin (mahogany)* 遺伝子の突然変異体 3 系統 (*mg-3j*, *mg*, *mh-L*) の中枢神経病変の比較

第 18 回日本疾患モデル学会総会、名古屋、2001 年 11 月 10 日

前田昌也、桑村 充、金原稔子、山手丈至、小谷猛夫、森山光章、庫本高志、牛島俊和、中根良文、北田一博、芹川忠夫

mv (myekin vacuolation) ミュータントラットの病態・遺伝解析

第 18 回日本疾患モデル学会総会、名古屋、2001 年 11 月 10 日

Kitada, K., Muraguchi, T., ueno, M., Guenet, J.L., Serikawa, T.

Mutation of LIM homeobox gene *Lmx1a* causes abnormal development of the central nervous system in the queue court rat.

Physiological Genomics & Rat Models. December 6-9, 2001, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, USA

中根良文、Birger Voigt、北田一博、芹川忠夫

マウス遺伝子のシーケンスホモロジーより得られた 43 個のラット遺伝子の染色体マッピング

第 72 回関西実験動物研究会、京都、2001 年 12 月 14 日

徳田智子、桑村 充、北田一博、山崎賢一、山手丈至、小谷猛夫、芹川忠夫

dmy ラットの病態解析 - ミエリン形成およびオリゴデンドログリアの動態 -

第 72 回関西実験動物研究会、京都、2001 年 12 月 14 日

松井多美子、桑村 充、村口武彦、北田一博、山手丈至、小谷猛夫、Jean-Louis Guenet、芹川忠夫

qc ラットの中枢神経発生

第 72 回関西実験動物研究会、京都、2001 年 12 月 14 日

芹川忠夫

実験用ラットの価値

第 72 回関西実験動物研究会、京都、2001 年 12 月 14 日

3) 2002 年

北田一博、庫本高志、関貴弘、笹 征史、牛島俊和、芹川忠夫

アトラクチン遺伝子導入による SER ラットにおけるてんかん発作の回復試験

第 49 回日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月 25 日

森政之

内在性レトロトランスポゾン L1 配列間の組み換えに起因するページュラット

第 49 回日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月 24 日

庫本高志

振戦ミュータントラット zitter の原因遺伝子の解明

第 49 回 日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月

真下知士、Simon-Chazottes Dominique、Lucas Marianne、Frenkile Marie-Pascale、Montagutelli Xavier、
Ceccaldi Pierre- Emmanuel、Deubel Vincent、芹川忠夫、Despres Philippe、Guenett Jean-Louis
遺伝的フラビウイルス感受性における 2' -5' -Oligoadenylate Synthetase (2' -5' -OAS) 遺伝子 L1 型の
遺伝子変異

第 49 回日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月 25 日

中務 胞、中島竜之、紫野正雄、北田一博、芹川忠夫、柏崎直巳

ラット精子の凍結保存

第 49 回日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月 23 日

横井伯英、米田嘉重郎、清野 進

1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける原因遺伝子座 *Iddm/kdp1* の候補遺伝子解析

第 45 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2002 年 5 月

横井伯英、安田和基、米田嘉重郎、清野 進

KDP ラットにおける 1 型糖尿病原因遺伝子座 *Iddm/kdp1* の候補遺伝子解析

第 49 回日本実験動物学会総会、名古屋、2002 年 5 月

Serikawa, T.

Rat models for epilepsy and Canavan disease

XIVth World Congress of Pharmacology, San Francisco, July 7-12, 2002.

松井多美子、桑村 充、竹中重雄、村口武彦、北田一博、山手丈至、小谷猛夫、

Guenet Jean-Louis、芹川忠夫

qc ラットの中枢神経発生

第 134 回日本獣医学会、2002 年 9 月

徳田智子, 桑村 充, 竹中重雄, 中根良文, 山崎賢一, 北田一博, 山手丈至, 小谷猛夫, 芹川忠夫
dmyラットの病態解析: ミエリン形成およびオリゴデンドログリアの動態
第134回日本獣医学会、2002年9月

Serikawa, T., Gohma, H., Kuwamura, M., Kuramoto, T., Seki, T., Matalon, R., Kitada, K., Sasa, S.
Genetic analysis of the spontaneously epileptic rat
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

Chiba, S., Ishimaru, Y., Omori, N., Takasaki, H., Tabata, K., Ishimoto, T., Tamura, Y., Kiura.,
Hanaya, R., Kurisu, K., Sasa, M., Serikawa, T.
Kindling in a mutant rat strain with spontaneous tonic-clonic seizures (Noda epileptic rat)
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 9, 2002

Li G., Guo Z., Higuchi, K., Serikawa, T., Shumiya, S., Mori, M.
Chromosomal mapping of the genes for cataract in Shumiya cataract rat.
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

Kuwamura M., Maeda M., Kuramoto T., Kitada K., Kanehara T., Moriyama M., Nakane Y., Yamate J.,
Ushijima T., Kotani T., Serikawa T.
Myelin vacuolation rat with a null mutation in the Attractin gene
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

Gohma, H., Kuramoto, T., Kuwamura, M., Tanimoto, N., Nakanishi, S., Yamasaki, K., Kitada, K.,
Serikawa, T.
Deafness Kyoto (*dfk*), a gene for the hearing defect in WTC/Kyo rats, maps chromosome 1
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

Yokoi, N., Komeda, K., Serikawa, T., Seino, S.
Cbld is a major susceptibility gene for autoimmune type 1 diabetes mellitus in the komeda
diabetes-prone rat
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 11, 2002

Serikawa, T.
A study of "Chingansodategusa", the Japanese guidebook on breeding of fancy rats, written in the
eighteenth century.
The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 8, 2002

Nakatsukasa, E., kashiwazaki, N., Shino, M., Kitada, K., Serikawa, T., Hakamata, Y., Kibayashi, E., Takahashi, R., Nakashima, T., Nakagata, N.

Cryopreservation of rat spermatozoa at - 196°C

The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 9, 2002

Serikawa, T., Voigt, B., Kogishi, K., Nakane, Y., Yamasaki, K., Nakanishi, S., Kuramoto, T.

The national bio-resource project for the rat in Japan

The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 9, 2002

Mori, M., Yamasaki, K., Nakanishi, S., Kitada, K., Higuchi, K., Namiki, C., Hamada, S., Nishimura, M., Serikawa, T.

Histopathological, hematological, and molecular genetic characterization of beige mutant rat strains

The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

Kuramoto, T., Kimura, K., Komori, A., Gohma, H., Serikawa, T.

Kaken hairless (*shr*), a hair loss mutation on rat chromosome 7

The XIVth International Workshop on genetics Systems in the Rat, Kyoto, Oct 10, 2002

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」

第19回日本疾患モデル動物研究会、伊香保、2002年11月7日

芹川忠夫

Modifier 研究の意義

第19回日本疾患モデル動物研究会、伊香保、2002年11月8日

増井則夫、西川 哲、森 政之、高木弓枝、鈴木貴子、浅井秀一、佐藤勝紀

分子遺伝学的手法による *Lys1^{beWhn}* ダブルミュータントコンジェニックラットの確立

第19回日本疾患モデル動物研究会、伊香保、2002年11月9日

横井伯英、米田嘉重郎、芹川忠夫、清野 進

1型糖尿病モデル KDP ラットにおける主要遺伝子 Cblb の同定

第14回分子糖尿病学シンポジウム（分子糖尿病学研究奨励賞受賞）、大阪、2002年12月

谷本憲昭、山崎賢一、中西 聡、庫本高志、芹川忠夫

Deafness Kyoto (dfk) ラットの聴性脳幹反応

第 76 回関西実験動物研究会、京都、2002 年 12 月 6 日

木村国雄、庫本高志、小森 彰、郷間宏史、芹川忠夫

カケンヘアレスラットの成長、繁殖特性解析と原因遺伝子の染色体マッピング

第 76 回関西実験動物研究会、京都、2002 年 12 月 6 日

郷間宏史、桑村 充、庫本高志、関 貴弘、Reuben Matalon、北田一博、笹 征史、芹川忠夫

アスパルトアシラーゼとアトラクチン両遺伝子のダブルミュータントマウス：脳波と中枢神経系の病理解析

第 76 回関西実験動物研究会、京都、2002 年 12 月 6 日

芹川忠夫

「珍頑鼠育草」の鼠はマウスかラットかネズミか

第 76 回関西実験動物研究会、京都、2002 年 12 月 6 日

4) 2003 年

横井伯英、米田嘉重郎、芹川忠夫、清野 進

1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける主要遺伝子座 *Iddm/kdp1* のポジショナルクローニング

第 17 回日本糖尿病動物研究会、八戸、2003 年 1 月

李 桂馨、朱宮正剛、阿部郁郎、郭 占軍、芹川忠夫、樋口京一、森 政之

遺伝性白内障モデルラット (SCR) に認められたオキシドスクアレン閉環酵素の突然変異と修飾遺伝子

第 50 回日本実験動物学会総会、大宮、2003 年 5 月 29-31 日

松下宗史、武藤信一、前田奈津江、川久保雅友、李 桂馨、森 政之、樋口京一

好酸球増症を自然発症するラット (NES) 8. 血液学的背景データおよび原因遺伝子の解析

第 50 回日本実験動物学会総会、大宮、2003 年 5 月 30 日

郷間宏史、桑村 充、庫本高志、関 貴弘、Reuben Matalon、北田一博、笹 征史、芹川忠夫

Aspa/Atrn ダブルミュータントマウスにおけるてんかん発作と中枢神経系の海綿状変性

第 50 回日本実験動物学会総会、大宮、2003.5.29-31

真下知士、Philippe Glaser、Marianne Lucas、Dominique Simon-Chazottes、Pierre Emmanuel Ceccaldi、Xavier Montagutelli、芹川忠夫、Philippe Desprs、Jean-Louis Gunet

マウス 2' -5' -Oligoadenylate Synthetase 遺伝子クラスター領域におけるゲノム解析および機能検索
第 50 回日本実験動物学会総会、大宮、2003 年 5 月 29-31 日

横井伯英、清野 進

1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける感受性遺伝子のポジショナルクローニング

第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム「遺伝子解析と糖尿病」、富山、2003 年 5 月

横井伯英

1 型糖尿病モデル KDP ラットの原因遺伝子の解明

第 50 回日本実験動物学会総会平成 14 年度奨励賞受賞講演、埼玉、2003 年 5 月

横井伯英、清野 進、米田嘉重郎

自己免疫性 1 型糖尿病モデル KDP ラットにおける主要感受性遺伝子の同定

第 50 回日本実験動物学会総会シンポジウム「糖尿病の遺伝学：ポジショナルクローニングによる遺伝子の同定（故米田嘉重郎先生追悼シンポジウム）」、埼玉、2003 年 5 月

Yokoi, N.

The CBLB gene: The autosomal recessive mutation of the KDP rat.

American Diabetes Association, 63rd Scientific Sessions, Symposium: New Autoimmune Genes and the Pathogenesis of Type 1 Diabetes, New Orleans, USA, June, 2003.

Yokoi, N.

The KDP rat: Identification of the *Cblb* mutation and establishment of a segregating inbred strain. New Genetic and Metabolic Insights into Animal Model of Diabetes (Lessons from Animal Diabetes IX, LADIX), Bar Harbor, USA, June, 2003.

Yokoi, N. and Seino, S.

Positional cloning of the autoimmune type 1 diabetes gene in the KDP rat. Cold Spring Harbor Laboratory Winter Biotechnology Conference on Rat Genomics and Models, Cold Spring Harbor, USA, December, 2003.

5) 2004 年

横井伯英、生江美佐子、布施雅規、清野 進

分離型近交系 KDP ラットの確立と特性解析

第 18 回日本糖尿病動物研究会、和歌山、2004 年 1 月