

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07400

研究課題名（和文）大規模な行動解析データの二次利用による行動表現型と遺伝子群の関連解析

研究課題名（英文）A large-scale analysis of behavioral phenotype in genetically engineered mice

研究代表者

服部 聡子（高井聡子）（HATTORI, Satoko）

藤田医科大学・総合医科学研究所・助教

研究者番号：00415564

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：申請者は、本研究の実施期間中、新規の遺伝子改変マウスの網羅的行動解析データを30件以上取得し、本研究で使用する大規模データの拡充を行った。また、大規模な行動解析データの管理や蓄積のため、データベースやサーバーなど、生データの保存体制を改良した。こうしたデータ取得や整備と並行し、大規模な行動データを活用した解析を行った。個々の行動指標について、その変化量を算出し、それらの変化量の類似性を用いたマウス系統のクラスタリングを行った。プレリミナリーな結果ではあるが、マウスの行動指標の変化量というデータ駆動型の新しいマウス系統の分類方法の確立を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、申請者の所属研究室で取得した200系統以上の遺伝子改変マウスの網羅的行動解析データの整備と解析を行った。これらの大規模データはその数のみならず、ほぼ同一の施設・設備、環境、プロトコルで取得したという均質性の観点からも、他に類を見ない貴重なものとなっている。このようなデータを整備し、公開することは、様々な分野の研究者らが多様な切り口でデータを解析する機会を提供するという観点からも重要である。本研究で実施したクラスター解析のようなデータ駆動型の新しい解析方法により、疾患の病態解明や治療に関連する新しいメカニズムの発見が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this project, we planned to improve our data management system and develop a novel method to classify strains of mouse. During the four years (FY 2018-2021), we have obtained more than 30 comprehensive behavioral analysis data on genetically modified mice to increase the data used in this project. We modified the raw data storage system, including mouse phenotype databases and file servers. We also perform cluster analysis, which is a method for grouping a set of objects, using our large-scale behavioral datasets in the strains of genetically engineered mice. As a preliminary data, we established a novel data-driven classification method of mouse strains based on the z-score in mouse behavioral indices.

研究分野：神経科学

キーワード：網羅的行動解析 大規模データ データベース 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

生命科学研究全般において、研究に用いる計測技術や解析ツールの発展により、大規模データを取得し解析する機会が増えつつある。こうした大規模データの解析を行うにあたり、データを取得した研究者以外にも広く利用できるように公開する、オープンデータの取り組みが進められている。このようなデータの公開や共有は、(a)異なる専門分野の研究者らが多様な切り口で解析に関わる機会を提供できること、(b)研究結果の再現性や信頼性の確認が容易に行えること、(c)出版バイアス等により論文化はされていないが、他の研究者らによって、既に評価済みのテーマについて、再び実験・解析してしまうのを回避できることなど、種々の利点があり、このような観点から生命科学研究の進歩を加速させることが期待されている。

申請者の所属研究室では、ほぼ同様の条件下で取得した遺伝子改変マウスの大規模な網羅的行動データを保有し、データベースとして公開している。それらのうち、1000匹以上の統制群マウスのデータを活用してメタ解析を行うことで、マウスの background strain の亜型や実験時の月齢の違い、同じケージ内のマウスが実験に用いられる順番が行動に与える影響を評価し、報告してきた (Matsuo et al., Front Behav Neurosci, 2010, Shoji et al., Mol Brain, 2016, Takao et al., Front Behav Neurosci, 2016)。これらの結果は、マウスの行動を理解する上での基礎となるデータであり、関連研究者らの関心の高いものとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、申請者の所属研究室にて取得してきた 200 系統以上の遺伝子改変マウスとその統制群マウス、あわせて数千匹から取得した大規模な網羅的行動解析データを二次利用しやすい形に整備し、公開することを目指す。また整備したデータを活用し、これまでになかった行動解析データの類似度を起点としたデータ駆動型の解析手法により「行動表現型と各遺伝子との関連図」の作成を試みる。

3. 研究の方法

申請者の所属研究室では、以下のような、大規模なマウスの網羅的行動解析データを保有している。

- (1) ほぼ同一の施設・設備、環境、プロトコルで取得
- (2) 200 系統、数千匹以上の遺伝子改変マウス及び、その統制群から取得
- (3) 感覚、知覚、運動だけでなく、情動や記憶・学習などの高次の機能解析を含む 20 種類以上の行動テストを実施し、200 個以上の行動指標を取得 (表 1)

これらの世界的にも類を見ない均質で大規模なデータを活用するため、保有データの整備及び、データベースの拡充を行う。また、各遺伝子改変マウスにおける行動指標について、その値や変化量等を算出し、それらの類似性等からデータを起点としたマウスの系統の分類する方法について検討する。

また、これらのデータ解析と並行して、新規の遺伝子改変マウスの網羅的行動を行い、継続的に解析データの蓄積を行う。

TESTS	測定項目
General health/neurological screen*	体重・直腸温測定・髭や毛皮の状態・各種反射
Wire hang*	筋力
Grip strength test*	筋力
Light/dark transition*	不安様行動
Open field*	活動量・不安様行動・薬物感受性
Elevated plus maze*	不安様行動
Hot plate*	痛覚感受性
Social interaction (novel environment)*	社会的行動
Social interaction (Crawley's version)*	社会的行動
Rotarod*	協調運動・運動学習
Beam test	協調運動・運動学習
Gait analysis	歩行・協調運動
Prepulse inhibition/startle response*	感覚-運動ゲーティング・聴覚・驚愕反応
Porsolt forced swim*	うつ様行動
Eight-arm radial maze	作業記憶・参照記憶・固執傾向など
Barnes maze	参照記憶・固執傾向・作業記憶など
T maze	作業記憶・参照記憶・固執傾向など
Cued and contextual fear conditioning*	文脈記憶など
Tail suspension test*	うつ様行動
24 hour home cage monitoring (+food and water intake)	24 時間の活動性・サーカディアンリズム
24 hour home cage monitoring (social interaction) *	ホームケージ内での社会的行動

表 1. 網羅的行動解析

4. 研究成果

申請者は、本研究を協働可能な他の研究プロジェクトと連携させながら遂行した（新学術領域研究 学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム」、文科省共同利用・共同研究拠点「脳関連遺伝子の網羅的解析拠点」等）。本研究の研究開始となる 2018 年からの 4 年間（延長期間を含む）において、他大学・他機関との支援的共同研究プロジェクトにより、新規の遺伝子改変マウスの網羅的行動解析データを 30 件以上取得し、本研究で使用する大規模データの拡充を行った。

また、大規模な行動解析データの管理や蓄積のため、従来使用してきた FileMaker のデータベースを併用しながら、MySQL データベースへのデータ移行を協働して進めた。こうしたデータ整備のためには、申請者の所属研究室で過去に取得した行動解析データを含め、保有する生データをより管理、確認しやすい形で保管する必要があることから、一部のサーバーのバックアップ体制の改良や更新を実施した。こうしたデータの整備及び、Python や R といったプログラミング言語との親和性が高いデータベースへの移行により、データ利活用の促進が期待される。

このようなデータ解析の基盤となるデータの整備を進めると同時に、それらを活用した解析を行った。200 個以上ある行動指標の関連について検討したところ、マウスの活動量と不安様行動の低下には正の相関があること、活動量と感覚・運動系の指標（痛覚感受性、協調運動の指標）等にはあまり相関が認められないことなどが明らかとなった。マウスの行動解析結果は、混交要因となり得る指標の結果を考慮して解釈する必要があるため、こうした基礎データは、個々の遺伝子改変マウスの表現型を見極める上でも重要であると考えられる。また、個々の指標について、その変化量を算出し、それらの変化量の類似性を用いたマウス系統のクラスタリングを行った。プレリミナリーな結果ではあるが、図 1 のようにマウスの行動指標の変化量というデータ駆動型の新しいマウス系統の分類方法の開発を行った。さらなる改良およびデータの確認等が必要ではあるものの、同一クラスター内に同じ疾患のモデルマウスが分類されるなどの結果が得られている。この結果は、第 44 回日本神経科学大会のシンポジウムにて報告を行った。



図 1. データ駆動型のクラスター解析によるマウス系統の分類

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Ito Naofumi et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eaay7896
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scitranslmed.aay7896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Hori Tesshu, Ikuta Shohei, Hattori Satoko, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Koike Chieko	4. 巻 14
2. 論文標題 Mice with mutations in Trpm1, a gene in the locus of 15q13.3 microdeletion syndrome, display pronounced hyperactivity and decreased anxiety-like behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-021-00749-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima Ryuichi, Hattori Satoko, Funasaka Teppei, Huang Freesia L., Miyakawa Tsuyoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Decreased nesting behavior, selective increases in locomotor activity in a novel environment, and paradoxically increased open arm exploration in <i>Neurogranin</i> knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 111 ~ 116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Uyeda Akiko, Onishi Kohei, Hirayama Teruyoshi, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Yagi Takeshi, Yamamoto Nobuhiko, Sugo Noriyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Suppression of DNA Double-Strand Break Formation by DNA Polymerase in Active DNA Demethylation Is Required for Development of Hippocampal Pyramidal Neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9012 ~ 9027
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0319-20.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Kaori, Yamamoto Satoshi, Hattori Satoko, Nishimura Naoya, Matsumoto Hirokazu, Miyakawa Tsuyoshi, Nakada Kazuto	4. 巻 163
2. 論文標題 Neuronal degeneration and cognitive impairment can be prevented via the normalization of mitochondrial dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 105246 ~ 105246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2020.105246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Tsukasa, Fujisawa Haruki, Nakayama Shogo, Yoshino Yasumasa, Hattori Satoko, Seino Yusuke, Takayanagi Takeshi, Miyakawa Tsuyoshi, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa	4. 巻 68
2. 論文標題 Vasopressin escape and memory impairment in a model of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 31 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arima-Yoshida Fumiko, Raveau Matthieu, Shimohata Atsushi, Amano Kenji, Fukushima Akihiro, Watanabe Masashi, Kobayashi Shizuka, Hattori Satoko, Usui Masaya, Sago Haruhiko, Mataga Nobuko, Miyakawa Tsuyoshi, Yamakawa Kazuhiro, Manabe Toshiya	4. 巻 10
2. 論文標題 Impairment of spatial memory accuracy improved by Cbr1 copy number resumption and GABAB receptor-dependent enhancement of synaptic inhibition in Down syndrome model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71085-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Abe Yoichiro et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in the 5xFAD transgenic mice model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-00936-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Tadashi, Hattori Satoko, Nobuta Risa, Kimura Ryuichi, Nakagawa Makiko, Matsumoto Masaki, Nagasawa Yuko, Funayama Ryo, Miyakawa Tsuyoshi, Inada Toshifumi, Osumi Noriko, Nakayama Keiichi I., Nakayama Keiko	4. 巻 23
2. 論文標題 The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101030 ~ 101030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Ryuichi, Takao Keizo, Hattori Satoko, Shoji Hirotaka, Komiyama Noboru H., Grant Seth G. N., Miyakawa Tsuyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Comprehensive behavioral analysis of heterozygous Syngap1 knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 223 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Isokawa Masashi, Sassa Takayuki, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Kihara Akio	4. 巻 1
2. 論文標題 Reduced chain length in myelin sphingolipids and poorer motor coordination in mice deficient in the fatty acid elongase Elovl1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 747 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwa Toru, Ohta Kunimasa, Ito Naofumi, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Song Wen-Jie, Minoda Ryosei	4. 巻 13
2. 論文標題 Tsukushi is essential for the development of the inner ear	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00570-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tatsukawa Tetsuya, Raveau Matthieu, Ogiwara Ikuo, Hattori Satoko, Miyamoto Hiroyuki, Mazaki Emi, Itoharu Shigeyoshi, Miyakawa Tsuyoshi, Montal Mauricio, Yamakawa Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Scn2a haploinsufficient mice display a spectrum of phenotypes affecting anxiety, sociability, memory flexibility and amphetamine CX516 rescues their hyperactivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-019-0265-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Satoko, Okumura Yoshihiro, Takao Keizo, Yamaguchi Yoko, Miyakawa Tsuyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Open source code for behavior analysis in rodents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 67 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Kaori, Yamamoto Satoshi, Hattori Satoko, Nishimura Naoya, Mito Takayuki, Matsumoto Hirokazu, Miyakawa Tsuyoshi, Nakada Kazuto	4. 巻 39
2. 論文標題 Acquired expression of mutant <i>Mitofusin 2</i> causes progressive neurodegeneration and abnormal behavior	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2139 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2139-18.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Nao, Hattori Satoko, Shoji Hirotaka, Funakoshi Hiroshi, Miyakawa Tsuyoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Comprehensive behavioral analysis of indoleamine 2,3-dioxygenase knockout mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 133 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Satoko, Takao Keizo, Funakoshi Hiroshi, Miyakawa Tsuyoshi	4. 巻 38
2. 論文標題 Comprehensive behavioral analysis of tryptophan 2,3-dioxygenase (Tdo2) knockout mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 52 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanetake Tsukasa, Sassa Takayuki, Nojiri Koki, Sawai Megumi, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Kitamura Takuya, Kihara Akio	4. 巻 33
2. 論文標題 Neural symptoms in a gene knockout mouse model of Sjögren Larsson syndrome are associated with a decrease in 2-hydroxygalactosylceramide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 928 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800291R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeta Kazuhiro, Hattori Satoko, Ikutomo Junji, Edamatsu Hironori, Bilasy Shymaa E., Miyakawa Tsuyoshi, Kataoka Tohru	4. 巻 11
2. 論文標題 Comprehensive behavioral analysis of mice deficient in Rapgef2 and Rapgef6, a subfamily of guanine nucleotide exchange factors for Rap small GTPases possessing the Ras/Rap-associating domain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-018-0370-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 服部聡子, Sala Giovanni, 宮川剛
2. 発表標題 Exploratory behavior is the most prominent dimension across many mouse strains- A large-scale analysis of behavioral phenotype.
3. 学会等名 第44回日本神経科学学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 320
3. 書名 マウス・ラットモデル作製・解析プロフェッショナル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

mouse phenotype database http://www.mouse-phenotype.org

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------