

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：63801

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650243

研究課題名(和文)日本産愛玩用マウス系統JF1の行動従順化に関わる遺伝子解析

研究課題名(英文)Genetic analysis of tameness using Japanese fancy strain JF1

研究代表者

小出 剛 (KOIDE, TSUYOSHI)

国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・准教授

研究者番号：20221955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：日本産愛玩用マウス系統JF1白と黒のぶち模様を有しており、高い従順性を示す。一方、日本産野生マウスに由来するMSM系統は、今だに俊敏で臆病かつ人に対する咬みつぎ行動を示し、野生的な行動をいまだに維持している。

JF1のぶち模様はpiebald変異として知られ、Ednrb 遺伝子の発現量が低下し、メラノサイトの増殖に異常が生じることで白いぶちが生じる。

このEdnrb遺伝子座の効果を明らかにするために、JF1のEdnrb遺伝子をMSM系統に戻し交配により導入したところ、噛みつぎ頻度の減少がみられ、不安様行動の低下が確認された。この結果から、Ednrb遺伝子が従順性に関与していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Japanese fancy mouse strain JF1 shows black and white spots on their coat and exhibits highly obedient phenotype. In contrast, Japanese wild mouse derived strain MSM still exhibits wildness such as higher anxiety as well as high level of aggressive biting towards humans.

It has been reported that the spotting is caused by a mutation in Ednrb gene. Reduced expression of Ednrb gene resulted in aberrant growth/differentiation of melanocyte cells.

In order to examine a role of Ednrb on behaviors, we backcrossed the Ednrb mutation on MSM genetic background, and found that the mouse shows reduced anxiety-like behavior as well as lower level of aggression. The results showed that Ednrb gene has a role of regulating tameness in mice.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：育種遺伝

1. 研究開始当初の背景

日本産愛玩用マウスに由来し特徴的な白と黒のぶち模様を有する JF1 系統が高度の従順性を示す一方で、日本産の野生マウスに由来する MSM 系統は、未だに俊敏で臆病かつ人に対する咬みつきの行動なども示し、いわゆる野生的な行動を未だに示している。このように高度な従順性を示す JF1 は、人が過去長い年月をかけて、日本産野生マウスから選択交配と新たな突然変異を蓄積し、従順な行動形質を示すようになったと考えられるが、その従順化の遺伝的機構はいまだ明らかになっていない。

2. 研究の目的

JF1 は、日本産愛玩用マウス由来の系統であり、一般的な実験用系統とは遺伝的に大きく異なる。また、このマウスは高度に愛玩化された行動を示すため、愛玩化のプロセスに関わる遺伝的基盤について広く注目を集めた。しかし実際には、JF1 は実験用系統との間にみられる高頻度の多型を活かした一部の研究には利用されてきたが、その行動の遺伝的基盤に関しては研究が進展していない。我々は、これまでに小規模での行動解析とその遺伝学的基盤の解析を進めてきたが、その成果も得られつつあり、本格的な行動遺伝学による従順化に関わる遺伝子の解明に結び付けるための準備が整った。本研究では、従順化に関わる遺伝子の同定を進め、JF1 を行動遺伝学研究に適した我が国を代表するリソースとするために、その研究基盤を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

1) 毛色変異の行動に対する効果を明らかにする。

・ Ednrb 遺伝子と咬みつきの行動との関連

・ Agouti 遺伝子座と咬みつきの行動との関連

2) JF1 と野生由来系統 MSM の野生行動形質および従順化に関わる遺伝子を解明する。

3) JF1 の従順化に関わる遺伝子を MSM 由来のものに置換し、その機能を証明する。

4) 動物従順化に関わる遺伝的基盤を検討する。

4. 研究成果

JF1 のぶち模様は piebald 変異として知られ、Ednrb (Endothelin receptor typeB) 遺伝子の第 1 イントロンにレトロポゾン様因子が挿入されることにより Ednrb 遺伝子の発現量が低下し、メラノサイトの増殖に異常が生じることで白いぶちが生じる。我々は、この piebald 変異について、レトロポゾンが抜けた復帰突然変異体 (JF1-s+) を得た。このマウスでは Ednrb 遺伝子の発現量が正常に戻ること、全身黒い毛色を示すことが分かった。この 2 種類のマウスの行動解析により、捕捉により引き起こされる咬みつきの行動の出現頻度を調べた結果、ぶち模様を示す JF1 は咬

みつきの行動を示さないが、JF1-s+ は高い頻度で咬みつきの行動を示すことが明らかになった。

この Ednrb 遺伝子座の効果を明らかにするために、JF1 の毛色遺伝子 (Ednrb 遺伝子) を MSM 系統に戻し交配により導入したコンジェニックマウス系統を作製した。その結果、この JF1 型の Ednrb 遺伝子を持つコンジェニック系統は噛みつきの頻度の減少がみられ、また低い不安様行動を示すことを明らかにした。この Ednrb 遺伝子の効果をより直接的に明らかにすることを目的として、現在、このコンジェニック系統への野生型 Ednrb 遺伝子の再導入トランスジェニックマウス作製を進めている。これらの解析を通して、Ednrb 遺伝子の野生行動との関連を明らかにできるものと期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件) 査読すべて有

1 Takahashi A, Shiroishi T, Koide T. Genetic mapping of escalated aggression in wild-derived mouse strain MSM/Ms: association with serotonin-related genes. *Frontiers in Neuroscience* (in press)

2 Takahashi A, Nagayasu K, Nishitani N, Kaneko S, Koide T. Control of intermale aggression by the medial prefrontal cortex activation in the mouse. *PLoS ONE* 9(4): e94657. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094657.

3 Arakawa T, Tanave A, Ikeuchi S, Takahashi A, Kakihara S, Kimura S, Sugimoto H, Asada N, Shiroishi T, Tomihara K, Tsuchiya T, Koide T. A male-specific QTL for social interaction behavior in mice mapped with automated pattern detection by a hidden Markov model incorporated into newly developed freeware. *Journal of Neuroscience Methods Available online* 21 April 2014. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.04.012.

4 Kato S, Ishii A, Nishi A, Kuriki S, Koide T. Segregation of a QTL cluster for home-cage activity using a new mapping method based on regression analysis of congenic mouse strains. *Heredity Advance online publication* 30 April 2014. doi:10.1038/hdy.2014.42.

5 Kanno K., Kokubo H., Takahashi A., Koide T., Ishiura S. Enhanced prepulse inhibition and low sensitivity to a dopamine agonist in Hesr1-knockout mice.

Journal of Neuroscience Research 92, 287-297, 2014. doi: 10.1002/jnr.23291

6 Goto T., Tanave A., Moriwaki K., Shiroishi T., Koide T. Selection for reluctance to avoid humans during the domestication of mice. *Genes, Brain, and Behavior* 12, 760-770, 2013. doi: 10.1111/gbb.12088

7 Umemori J., Mori A., Ichiyanagi K., Uno T., Koide T. Identification of both copy number variation-type and constant-type core elements in a large segmental duplication region of the mouse genome. *BMC Genomics* 14: 455, 2013. doi: 10.1186/1471-2164-14-455.

8 Koide T., Goto, T., Takano-Shimizu, T. Genomic mixing to elucidate the genetic system of complex traits. *Experimental Animals* 61: 503-509, 2012. doi: 10.1538/expanim.61.503.

9 Takahashi A., Schilit A.N., Kim J., Debold J.F., Koide T., Miczek K.A. Behavioral characterization of escalated aggression induced by GABA(B) receptor activation in the dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology*, 224: 155-166, 2012. doi: 10.1007/s00213-012-2654-8.

10 Sugimoto H., Okabe S., Kato M., Koshida N., Shiroishi T., Mogi K., Kikusui T., Koide T. A role for strain differences in waveforms of ultrasonic vocalizations during male-female interaction. *PLoS ONE* 6: e22093, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0022093.

11 Ishii A., Koide T., Takahashi A., Shiroishi T., Hettinger T.P., Frank M.E., Savoy L.D., Formaker B.K., Yertutanol S., Lionikas A. and Blizard D.A. B6-MSM consomic mouse strains reveal multiple loci for genetic variation in sucrose octaacetate aversion. *Behavior Genetics* 41: 716-723, 2011. doi: 10.1007/s10519-011-9464-3.

12 Koide T., Ikeda K., Ogasawara M., Shiroishi T., Moriwaki K., and Takahashi A. A new twist on behavioral genetics by incorporating wild-derived mouse strains. *Experimental Animals* 60: 347-354, 2011. doi: org/10.1538/expanim.60.347.

〔学会発表〕(計35件)
2013年

1 高橋阿貴, 小出剛: 過剰な攻撃行動を制御する神経メカニズム: 背側縫線核と内側前頭前野. 第16回神経科学領域における分子モニタリングシンポジウム 2013年12月20日 名古屋

2 長澤達弘, 高橋阿貴, 田邊彰, 小出剛, 榊原啓之, 保田倫子, 下位香代子 群飼育マウスにおける上下関係が行動に与える影響 第36回日本分子生物学会年会 2013年12月3日 神戸

3 Takahashi A., Miczek KA, Koide T.: Escalated aggression and the dorsal raphe nucleus: Role of Glutamate and GABA. *SfN* 2013 2013年11月9日 San Diego, USA

4 Takahashi A., Nagayasu K, Kaneko S, Koide T.: Neural control of intermale aggressive behavior of mice: the role of mPFC. *Optogenetics*2013 2013年9月26日 東京

5 高橋阿貴, 永安一樹, 金子周司, 小出剛: マウスの雄間攻撃行動を制御する神経回路: 内側前頭前野の役割. 日本動物心理学会第73回大会 2013年9月14日 筑波

6 Tanave, A., Takahashi, A., Toshihiko, S., Koide, T. Genetic mapping and molecular analysis of behavioral response to stress in wild-derived mouse strain. *Neuro* 2013 2013年6月20-23日 Kyoto

7 Hirata, H., Juzoh, U., Koide, T., Watanabe, K., Shimoda, Y. Interacting molecules of the cell adhesion molecule Caspr3 expressed in the basal ganglia. *Neuro* 2013 2013年6月20-23日 Kyoto

8 Goto, T., Koide, T. Genetic analysis on tame behavior using wild-derived mice. *Neuro* 2013 2013年6月20-23日 Kyoto

9 Koide, T., Ishii, A., Nishi, A., Umemori, J., Kuriki, S., Kato, S. Genetic dissection of clustered QTLs related to strain difference of home-cage activity. *Neuro* 2013 2013年6月20-23日 Kyoto

10 Takahashi, A., Koide, T. Escalated aggression by the activation of 5-HT system via glutamate in the dorsal raphe nucleus. *Neuro* 2013 2013年6月20-23日 Kyoto

1 1 後藤達彦, 小出剛 野生由来ヘテロジニアスストックを用いたマウス従順性の新たな遺伝解析法の確立 第 60 回日本実験動物学会総会 2013 年 5 月 15-17 日 筑波

1 2 小出剛, 高野敏行, 後藤達彦 野生由来ヘテロジニアスストックマウス作製過程におけるアレル頻度のシミュレーション 第 60 回日本実験動物学会総会 2013 年 5 月 15-17 日 筑波

2012 年

1 3 小出剛: 野生から愛玩化マウスへ: その遺伝的基盤解明に向けて (ワークショップ) 第 84 回日本遺伝学会大会ワークショップ「モデル動物の特徴を活かした行動遺伝学の新たな展開」2012 年 9 月 24~26 日 福岡

1 4 田邊彰, 高橋阿貴, 城石俊彦, 小出剛: 野生由来マウス系統の高い不安様行動に関する遺伝的・分子的解析 (口頭), 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 18 - 21 日, 名古屋

1 5 平田晴菜, 梅森十三, 小出剛, 渡邊和忠, 霜田靖: 神経細胞接着分子 Caspr3 は発達期の脳基底核に発現する (ポスター), 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 18 - 21 日, 名古屋

1 6 後藤達彦, 小出剛: マウスの従順性行動に関する遺伝的影響 (ポスター), 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 18 - 21 日, 名古屋

1 7 高橋阿貴, 小出剛: 背側縫線核 GABAB 受容体の活性化が引き起こす過剰な攻撃行動: グルタミン酸と GABA の役割 (ポスター), 第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 18 - 21 日, 名古屋

1 8 田邊彰, 石井亜矢子, 城石俊彦, 高橋阿貴, 小出剛: 日本産野生由来マウス系統 MSM における高い不安様行動の分子遺伝学的解析, 第 82 回日本実験動物学会総会 (口頭) 2012 年 5 月 24~26 日 別府

1 9 小出剛: マウスにおける社会的親和性の遺伝学的解析 (シンポジウム), 第 82 回日本実験動物学会総会シンポジウム「動物の社会行動解析からヒトの精神疾患を考える」2012 年 5 月 24~26 日 別府

2 0 Tanave, A., Takahashi, A., Shiroishi, T., Koide, T. Genetic and molecular analysis of high anxiety-like behaviors in wild-derived mouse strains. 14th Annual Meeting for International Behavioural and Neural Genetics Society. Boulder, USA, May

15-19, 2012.

2 1 Ishii, A., Nishi, A., Shiroishi, T., Takahashi, A., Koide, T. Genetic dissection of clustered QTLs related to strain difference of home-cage activity. 14th Annual Meeting for International Behavioural and Neural Genetics Society. Boulder, USA, May 15-19, 2012.

2 2 高橋阿貴, 小出剛: 野生マウス系統 MSM の過剰な攻撃行動に関する遺伝的基盤 (ポスター), 第 72 回日本動物心理学会大会, 2012 年 5 月 12 - 13 日, 西宮

2 3 Koide, T., Kikusui, T., Sugimoto, H. Genetic basis of strain difference in waveforms of male ultrasonic vocalization. 1st Workshop of Mouse Ultrasonic Communication. Paris, France, April 16-17, 2012.

2011 年

2 4 菊水健史, 小出剛: マウス求愛歌の行動学的解析 (シンポジウム) 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

2 5 菅野康太, 小久保博樹, 相賀裕美子, 高橋阿貴, 小出剛, 石浦章一: ドーパミントランスporter発現制御候補因子 Hesr1/2 ノックアウトマウスの行動解析 (ポスター), 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

2 6 後藤達彦, 石井亜矢子, 西明紀, 高橋阿貴, 城石俊彦, 小出剛: 時間依存的な自発活動量のマウス系統差に関する多因子の遺伝学的解析 (ポスター), 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

2 7 小出剛, 高橋阿貴, 城石俊彦, 田邊彰: MSM-B6 コンソミック系統を用いた不安様行動の分子遺伝学的解析 (ポスター), 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

2 8 杉本大樹, 高橋阿貴, 小出剛: アセチルコリン受容体調節因子 Lynx1 の社会行動への関与 (ポスター), 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

2 9 高橋阿貴, Klaus Miczek, 小出剛: 背側縫線核 GABAB 受容体の活性化による過剰な攻撃行動の詳細な行動学的・神経学的解析 (ポスター) 第 34 回日本神経科学大会 2011 年 9 月 14 - 17 日, 横浜

3 0 田邊彰, 高橋阿貴, 荒川俊也, 柿原聡, 木村真吾, 杉本大樹, 城石俊彦, 富原一哉,

土谷隆, 小出剛: 隠れマルコフモデルを用いたマウス社会行動解析ソフトウェアの開発 (ポスター), 第34回日本神経科学大会 2011年9月14 - 17日, 横浜

3 1 小出剛: 野生由来マウス系統を用いた行動遺伝学 (シンポジウム) 第58回日本実験動物学会総会, 2011年5月25 - 27日, 東京

3 2 杉本大樹, 菊水健史, 城石俊彦, 小出剛: マウス交配行動時の超音波発声の役割 (口頭発表), 第58回日本実験動物学会総会, 2011年5月25 - 27日, 東京

3 3 高橋阿貴, 城石俊彦, 小出剛: 日本産野生由来マウス系統 MSM の過剰な攻撃行動とセロトニン受容体 mRNA の系統差 (口頭発表), 第58回日本実験動物学会総会, 2011年5月25 - 27日, 東京

3 4 Sugimoto, H., Okabe, S., Kikusui, T., Koide, T. A role of strain difference in waveforms of male ultrasonic vocalization for social behavior. 13th Annual Meeting for International Behavioural and Neural Genetics Society. Rome, Italy May 10-14, 2011.

3 5 Koide, T., Tanave, A., Sugimoto, H., Takahashi, A. Wild-derived stock of mice, a useful resource for studying genetic basis of anxiety-like behavior. 13th Annual Meeting for International Behavioural and Neural Genetics Society. Rome, Italy May 10-14, 2011.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.nig.ac.jp/labs/MGRL/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小出 剛 (KOIDE, TSUYOSHI)
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・准教授
研究者番号: 20221955

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

高橋阿貴 (TAKAHASHI, AKI)
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・助教
研究者番号: 30581764