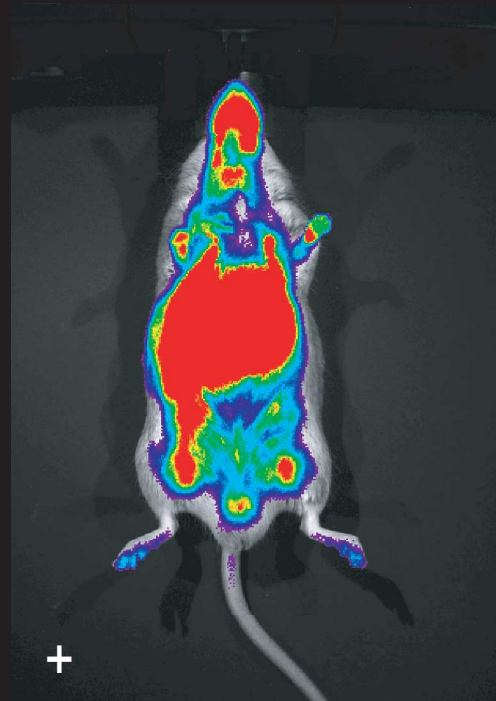
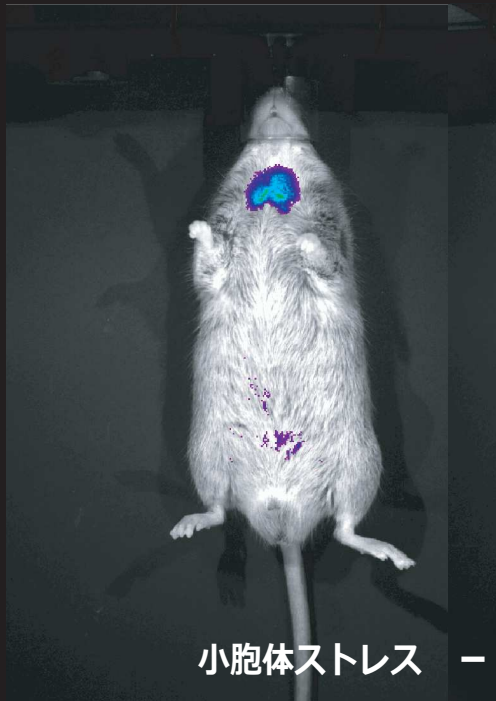


見える化は、イノベーション

# 病態可視化マウス

## ラインアップのご案内



金沢医科大学 岩脇隆夫先生 ご提供

株式会社トランスジェニック

<http://www.transgenic.co.jp>

Tel : 078-306-0295

Fax : 078-306-0296

〒650-0047 神戸市中央区港島南町7-1-14

販売代理店

# 小胞体ストレス可視化マウス : ERAI

## ER stress Activated Indicator

ERAIマウスは、IRE1によるXBP1 mRNAのスプライシングを可視化できるレポーターマウスです。

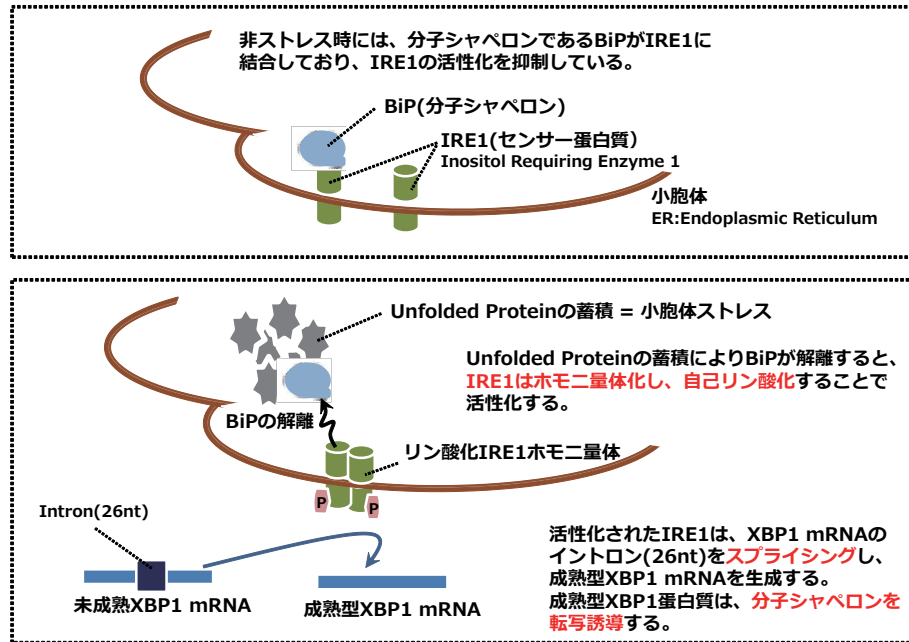
UPR (Unfolded Protein Response) の経路を利用してレポーターの原理としています。

小胞体ストレスがない時、XBP1 mRNAはイントロンがあるまま翻訳され、合成された不活性なXBP1蛋白質は速やかに分解されます。

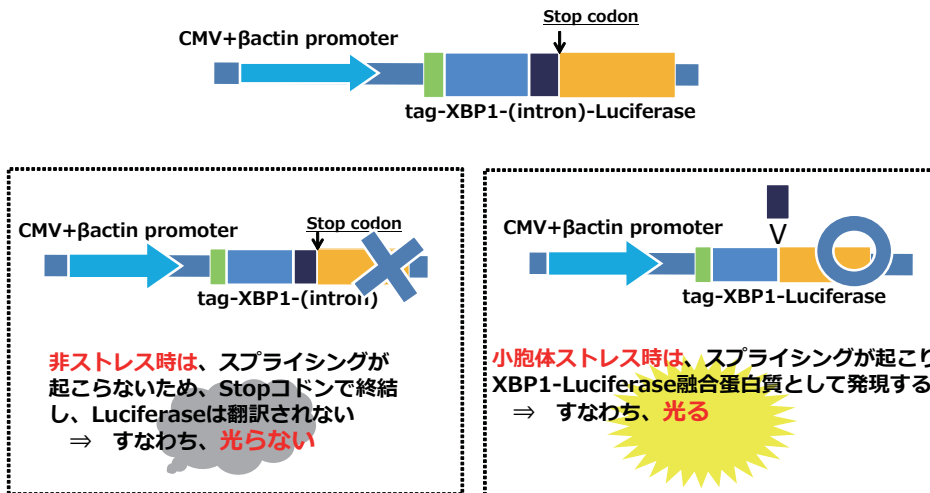
小胞体ストレス時には、XBP1からイントロンが除かれ、活性型のXBP1は分子シャペロン遺伝子を転写誘導します。

レポーター遺伝子もこのイントロンを含んでおり、小胞体ストレス時には同じようにスプライシングを受けることで、ルシフェラーゼが翻訳されるようになります。

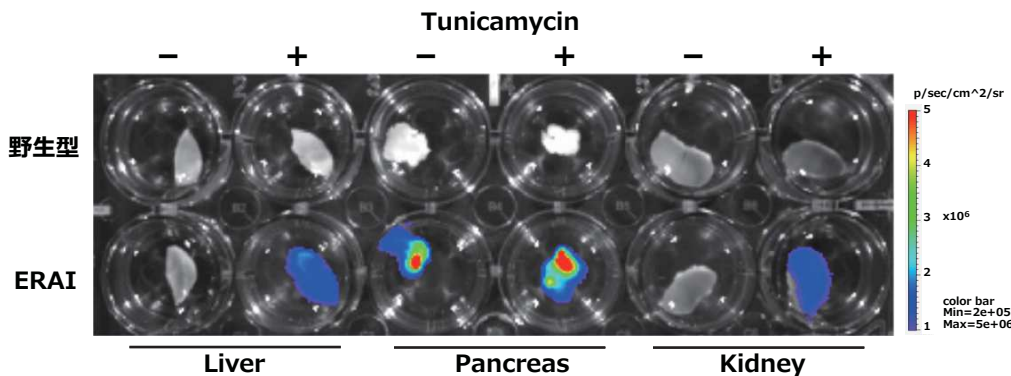
## UPR(Unfolded Protein Response)のIRE1経路



< トランスジーンの構造とレポーターの原理 >



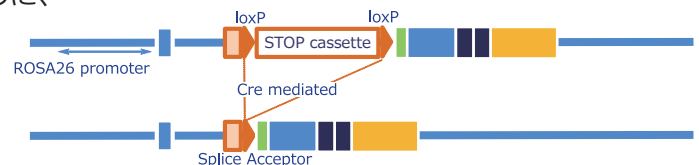
ツニカマイシン投与により小胞体ストレス状態のマウスから抽出した肝臓・膵臓・腎臓からは、ルシフェラーゼの発現を検出することができました。なお、膵臓では、内在性の小胞体ストレスが検出されています。



< KI型ERAI-Lucマウス >

内在性の小胞体ストレスによるノイズシグナルを軽減するために、ROSA26遺伝子座での誘導発現系としてレポーター遺伝子をノックインしました。

Cre/loxP systemにより、Cre 発現組織でのみレポーター遺伝子が機能するようになります。



参考文献: Iwawaki *et al.* "A transgenic mouse model for monitoring endoplasmic reticulum stress." **Nat. Med.**, vol. 10, 98-102, 2004.

Iwawaki *et al.* "Function of IRE1 alpha in the placenta is essential for placental development and embryonic viability." **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol. 106, 16657-16662, 2009.

# 酸化ストレス可視化マウス : OKD

## Keap1 dependent Oxidative stress Detector that has the best performance in 48 candidates

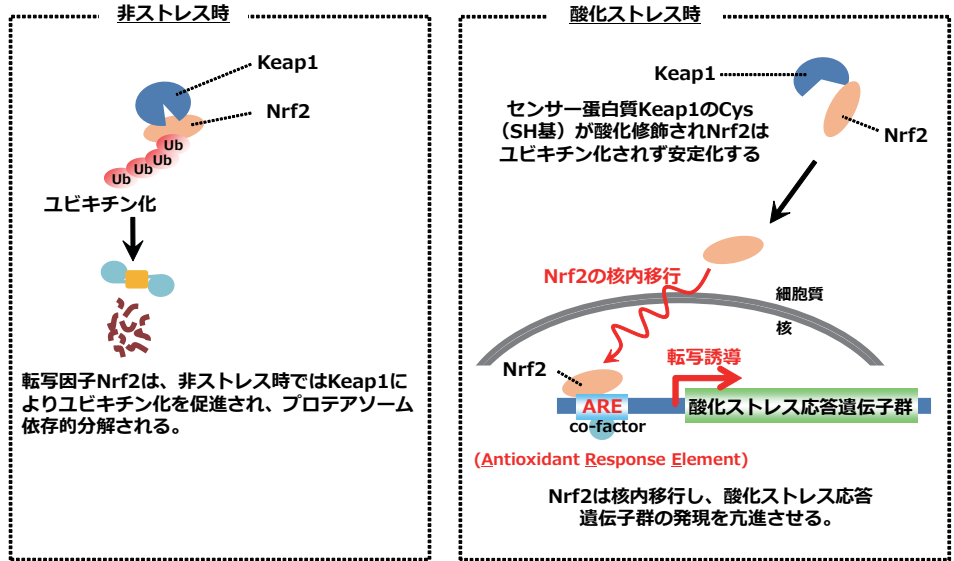
### Keap1とNrf2による酸化ストレス応答反応

OKDマウスは、酸化ストレスによって惹起される Nrf2 による転写誘導を可視化できるレポーターマウスです。

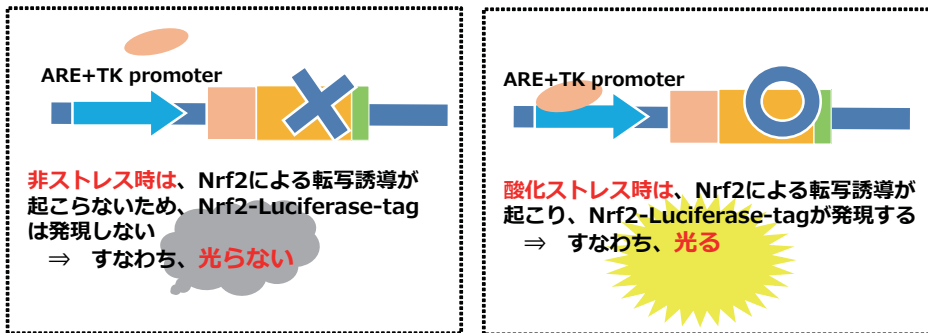
Keap1 と Nrf2 により制御されている酸化ストレス応答遺伝子群の反応を、その原理として利用しています。

酸化ストレスにより、安定化したNrf2が核移行し、ARE (Antioxidant Response Element) を介してレポーター遺伝子を発現させる仕組みです。

トランスジーンを構成する ARE には、効率に優れたものが選択・採用されています。



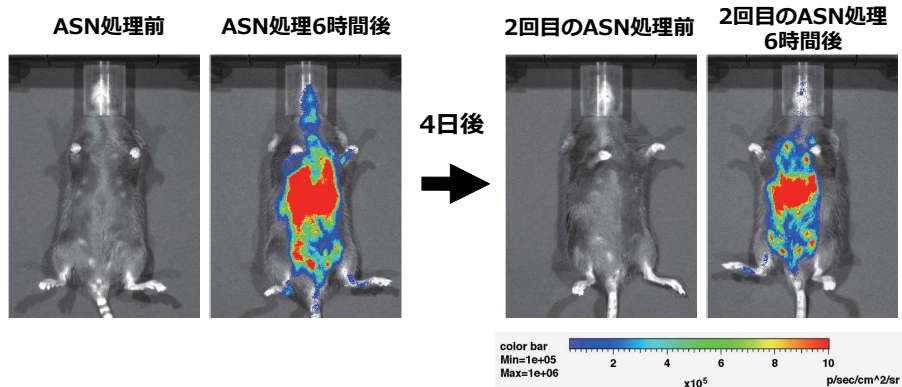
### < トランスジーン構造とレポーターの原理 >



強い酸化ストレスを与える亜ヒ酸 (ASN) を腹腔内投与したとき、全身で強い発光シグナルが観察されました。

シグナルが消失してから4日後、同じ個体に再度、亜ヒ酸を投与すると、発光シグナルも再現されました。

生体において、病態の進行を継時的に観察できるツールとして使用することができると考えられます。



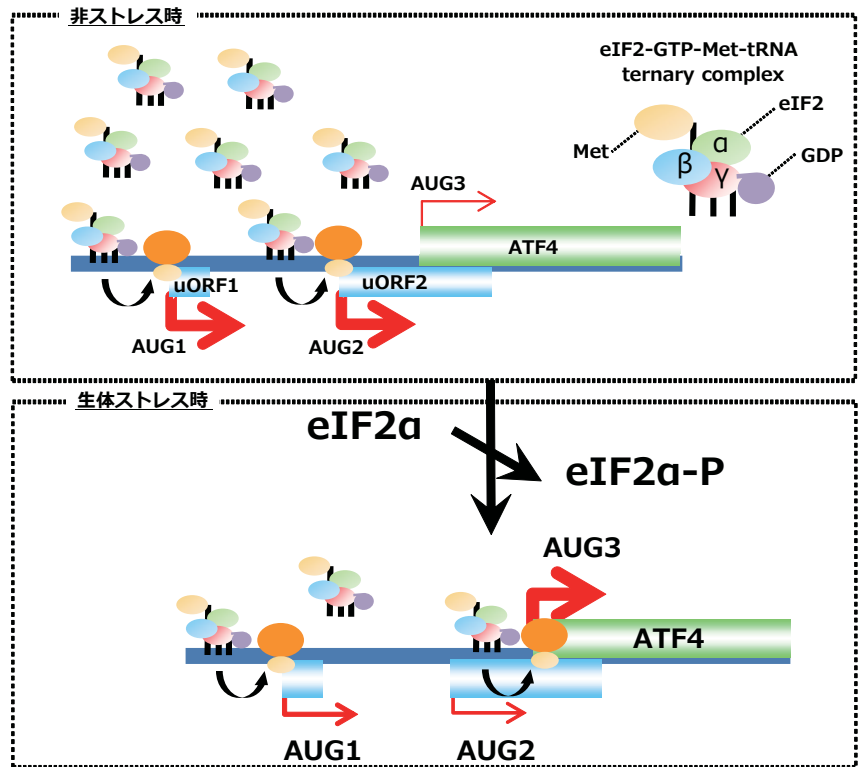
## uORF mediated ATF4 indicator

UMAIマウスは、アミノ酸飢餓、ウイルス感染、小胞体ストレス、酸化ストレスなど様々な生体ストレスに対して応答するATF4翻訳誘導を可視化できるレポーターマウスです。

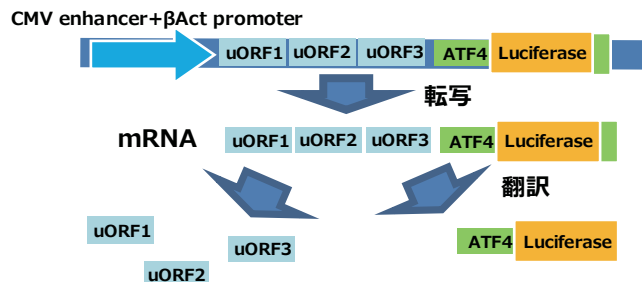
ATF4遺伝子から転写されるmRNAには、真のATF4翻訳域の上流に“偽”の翻訳域が存在します(右図uORF1, 2)。翻訳開始複合体eIF-GTP-Met-tRNAにより、非ストレス時にはこの偽の翻訳域から翻訳が開始され(AUG1, AUG2)、ATF4タンパク質は産生されません。しかし生体ストレスによって活性化されたリン酸化酵素によりeIF2aがリン酸化されると、翻訳開始反応が遅れ、真のATF4のタンパク質合成(AUG3)が開始されます。

UMAIはこの機構を用いてレポーター遺伝子を発現させる仕組みです。

## ATF4による生体ストレス応答反応

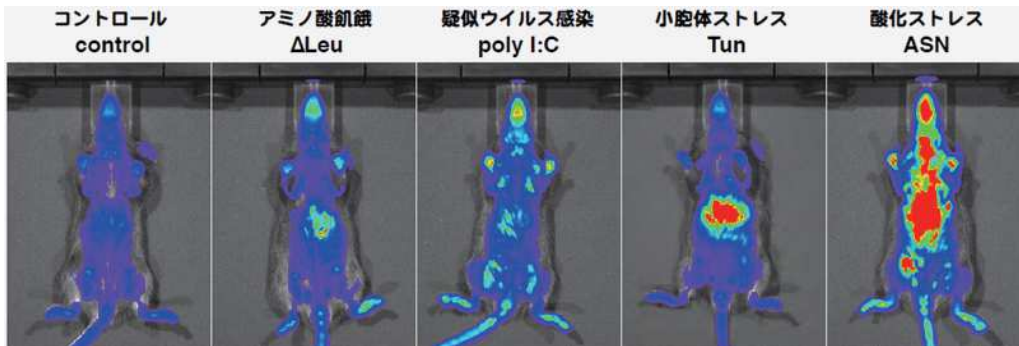


< トランスジーン の構造とレポーターの原理 >



非ストレス時は、uORFsが翻訳されるため、ATF4-Luciferaseは発現しない  
⇒ すなわち、光らない

ストレス時は、ATF4よりの翻訳が起こり、ATF4-Luciferaseが発現する  
⇒ すなわち、光る



UMAIマウスでは、アミノ酸飢餓 (ΔLeu給餌)、疑似ウイルス感染 (poly I:C投与)、小胞体ストレス (Tunicamycin投与)、酸化ストレス (亜ヒ酸投与) の各種ストレスを誘導した際に、発光シグナルの誘導が観察されました。生体におけるこれらストレスの継時的観察を行うツールとして、本マウスが有用であると考えられます。

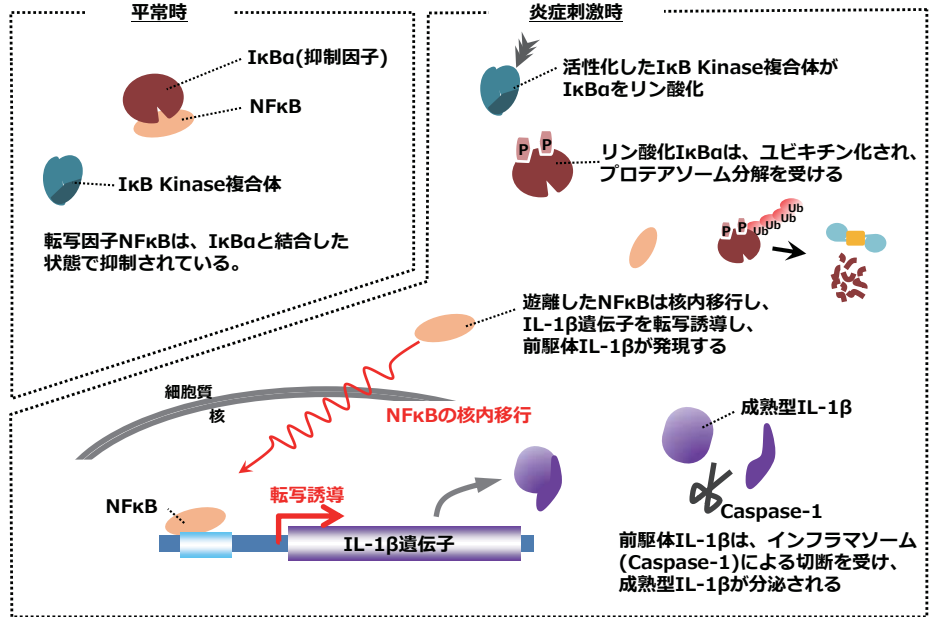
# 炎症可視化マウス : IDOL

## IL-1 $\beta$ based Dual Operating Luc

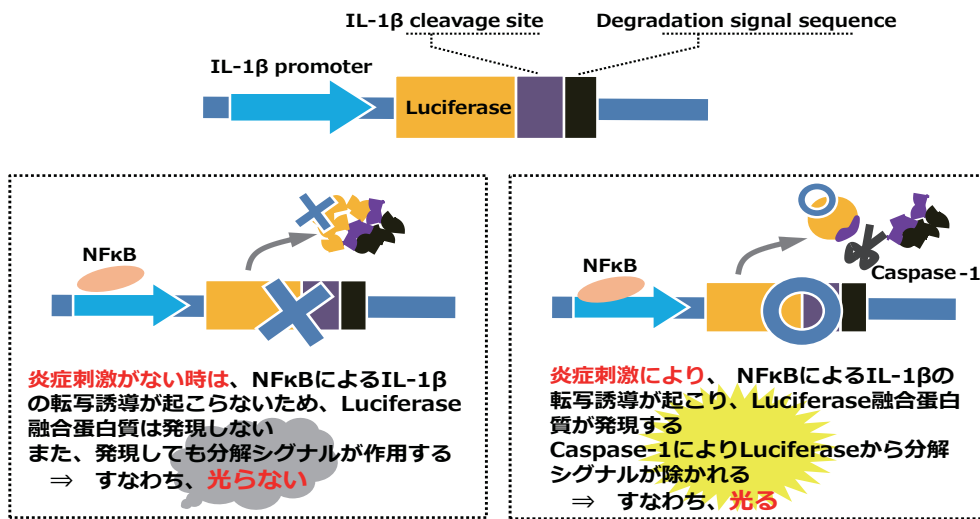
### 炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ の産生・分泌制御機構

IDOLマウスは、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ の発現制御を可視化できるレポーターマウスです。

IL-1 $\beta$ は、NF $\kappa$ Bによる転写誘導と、インフラマソームでのプロセッシングにより、発現が制御されています。そのメカニズムを利用してレポーターの原理としています。(特許出願中)

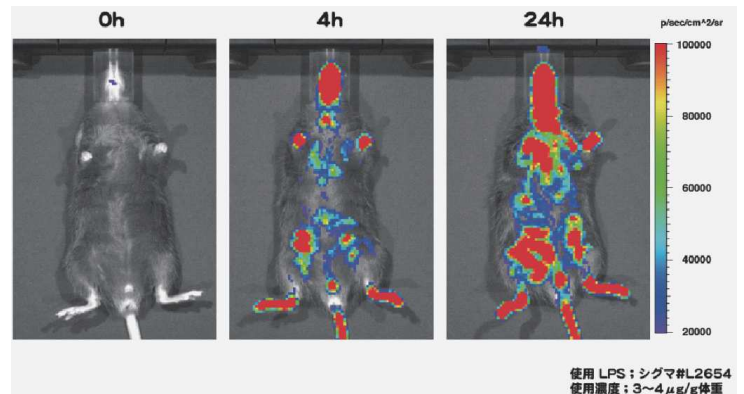


< トランスジーンの構造とレポーターの原理 >



全身的に炎症反応を惹起するLipopolysaccharide (LPS)を腹腔内投与したとき、全身で強い発光シグナルが観察されました。生体において、炎症状態を継時的に観察できるツールとして使用できると考えられます。

参考文献： Iwawaki *et al.* "Transgenic mouse model for imaging of interleukin-1 $\beta$ -related inflammation in vivo" *Sci. Rep.*, vol. 5, 17205, 2015.



## 可視化マウス研究会

可視化マウスに関する情報交換の場をご提供させていただくことを目的として、可視化マウス研究会を設立しました。平成27年1月から、第1回研究会を開催しております。参加登録等、詳しくは、可視化マウス研究会事務局までお問い合わせください。

可視化マウス研究会事務局 : 株式会社トランスジェニック ジェノミクス事業本部 TEL:078-306-0295

## 病態可視化マウス製品の価格

病態可視化マウス製品	価格 (消費税別)
<p>▶ Tg型小胞体ストレス可視化マウス (ERAI-Luc) 遺伝型: ヘミ Tg(ERAI/+)</p>	<p>個体販売 (繁殖は許諾されません) 75,000円 / 匹</p>
<p>▶ KI型小胞体ストレス可視化マウス (ERAI-Luc) 遺伝型: ヘテロ Rosa(ERAI/+)</p>	<p>繁殖許諾権付き1ペア (あるいは2匹) 300,000円 ※アカデミア価格です</p>
<p>▶ 酸化ストレス可視化マウス (OKD-Luc) 遺伝型: ヘミ Tg(OKD/+)</p>	<p>繁殖許諾権付き1ペア (あるいは2匹) 600,000円</p>
<p>▶ 生体ストレス可視化マウス (UMAI) 遺伝型: ヘミ Tg(UMAI/+)</p>	<p>※<b>営利企業向け</b>の価格設定であり、生産匹数の制限があります(年間15匹まで)</p>
<p>▶ 炎症可視化マウス (IDOL) 遺伝型: ヘミ Tg(IDOL/+)</p>	<p>15匹を超える追加生産の許諾 30,000円 / 匹</p>

<ご購入に合わせて2通りの購入方法をご選択いただけます>

**個体販売**では、実験群としてご使用になる匹数をご提供いたします。ご施設外への再配布は禁止されています。またご施設内での繁殖についても、許諾されておりません。なお、30匹以上をご購入の場合は、さらに低価格のご提案が可能です。どうぞご相談ください。

例：実験群と対照群（各n=10）を購入し、薬物投与による反応を観察する。  
20匹 × 75,000円 = 150万円

**繁殖許諾権付き1ペア(あるいは2匹)**では、ご購入いただいたご施設内での繁殖が許諾されています。継続してご研究される場合や、他の疾患モデルマウスとの交配をすることができます。なお、繁殖許諾権付き1ペア(あるいは2匹)に替えて、**凍結胚(50個)**のご提供とすることも可能です。

営利企業の場合、年度ごとの生産匹数のご報告をお願いしております。また、1年間あたりの生産匹数が15匹までに制限されています。追加の生産を許諾することは可能ですので、個体販売と比較の上、ご検討ください。

例：ご施設において、3ヶ月ごとに交配作業を行い、年間100匹を生産・使用する場合  
繁殖許諾権 60万円 + 追加生産許諾 3万円 × (100匹 - 15匹) = 315万円

- ※ 生体マウスの納品にかかる輸送費は、都度のお見積りとさせていただきます。輸送先施設の住所をお知らせください。
- ※ 生体マウスの輸送に際して、弊社動物施設の定期微生物検査成績書（ICLAS通常動物コアセット項目）を添付いたします。これ以外に必要な検査項目については、別途費用を申し受けます。

可視化マウスは、金沢医科大学 岩脇隆夫先生の発明によるものであり、当社は、「Tg型ERAI-Lucマウス」「KI型ERAI-Lucマウス」に関する特許（第4446057号）及び、「Tg型OKD-Lucマウス」に関する特許（WO2012/099279）について、国立研究開発法人理化学研究所 から全世界での独占実施権を許諾されています。また、「炎症可視化マウス (IDOL)」は、群馬大学・熊本大学・当社の共同研究により開発されたものです（特許出願中）。「生体ストレス可視化マウス (UMAI)」は、金沢医科大学・当社の共同研究により開発され、金沢医科大学より全世界での独占使用権を許諾されています。「Tg型OKD-Lucマウス」および「炎症可視化マウス (IDOL)」マウスに含まれるルシフェラーゼ遺伝子 (GL4) については、Promega社より実施許諾を受けております。ご購入にあたっては、別途、Promegaルシフェラーゼライセンスプログラムへの同意が必要です。

 株式会社トランスジェニック

<http://www.transgenic.co.jp>

Tel : 078-306-0295 Fax : 078-306-0296

〒650-0047 神戸市中央区港島南町7-1-14