

C57BL/6 マウスの亜系統差について

Substrain differences of C57BL/6 mice

目加田 和之

Kazuyuki Mekada

岡山理科大学 理学部 動物学科

Department of Zoology, Faculty of Science, Okayama University of Science

はじめに

C57BL/6 マウス系統は、最も知られた標準的な近交系であり、各種ミュータントマウスや遺伝子改変マウス系統の遺伝背景として広く利用されている。C57BL/6 マウスは1930年代に育成され、1940年代後半に C57BL/6J と C57BL/6N の2つのグループに分岐し、その後、それらを由来として、20を超える亜系統が世界中で育成されてきた。これまでの研究により、これら亜系統の間には、行動特性や薬剤耐性といった表現型の違いがあることが明らかとなっている。研究によっては、これらの違いは実験結果に致命的な影響を与える恐れがあり、C57BL/6 マウスを実験に使用する際は、亜系統のレベルまで考慮することが必要である。

筆者は、これまでに C57BL/6 亜系統間に存在する SNP (一塩基多型) を解析し、C57BL/6 系統内の遺伝的背景を明らかにするとともに、亜系統間を区別できる遺伝マーカーの整備を行ってきた。本稿では、C57BL/6 亜系統の育成の歴史ならびにそれらの利用状況、C57BL/6 亜系統間での表現型ならびに遺伝的な違いについて解説する。

C57BL/6 系統の由来と利用状況

C57BL/6 系統は、1921年に C.C. Little 博士が A.E. Lathrop 女史のコロニーから入手した ♀57 と ♂52 の交配ペアより樹立された C57BL ラインを由来としている。C57BL ラインは、1937年より早い時期に2つのサブラインに分かれ、それぞれ C57BL/10 と C57BL/6 系統として育成されていった。そして、C57BL/6 系統は1948年にジャクソン研究所に導入され、維持が開始されるとともに、1951年には、ジャクソン研究所から NIH へもマウスが送られ、それぞれの施設で系統維持が行われた歴史をもつ (Festing 1979; Festing 1996)。その後、ジャクソン研究所の C57BL/6J と NIH の C57BL/6N 系統が C57BL/6 マウスの中核的な系統となり、それらを由来とするさまざまな亜系統が育成されてきた (Altman and Kats

1979; Bailey 1978)。現在、国内外で入手可能な C57BL/6 亜系統をみると、国内ブリーダーから8系統、海外ブリーダーから11系統の入手が可能である。また、個別の研究所で長年維持されてきた系統もある。これら全てはジャクソン研究所の C57BL/6J 系統の派生系統 (J グループ) ないし NIH の C57BL/6N 系統の派生系統 (N グループ) である (表1)。

表1 日本および海外の主な C57BL/6 亜系統

C57BL/6J	Jackson Laboratory	C57BL/6JMs	国立遺伝学研究所
C57BL/6Jcl	日本クレア	C57BL/6JNs	放射線医学総合研究所
C57BL/6JmsSlc	日本エスエルシー		
C57BL/6Ncl	日本クレア		
C57BL/6NCrCrlj	日本チャールス・リバー		
C57BL/6NCrl	日本チャールス・リバー		
C57BL/6NCrSlc	日本エスエルシー		
C57BL/6NSea	九動		
C57BL/6JBomTac	Taconic Farms		
C57BL/6JEU	Jackson Laboratory		
C57BL/6JOLAhsd	Harlan		
C57BL/6JRccHsd	Harlan		
C57BL/6JUSca	Scanbur A-S		
C57BL/6NTac	Taconic Farms		
C57BL/6NJ	Jackson Laboratory		
C57BL/6NHsd	Harlan		
C57BL/6NCrSim	Simonsen Laboratories		
C57BL/6By	Jackson Laboratory		
C57BL/6ByJ	Jackson Laboratory		

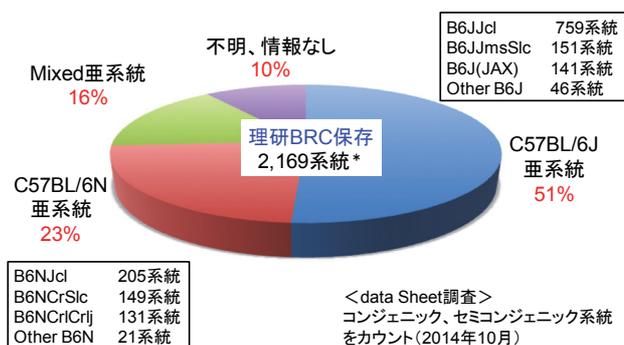


図1 遺伝背景としての C57BL/6 亜系統の利用状況

このような背景もあり、理化学研究所バイオリソースセンターへ寄託された C57BL/6 背景のマウス系統の内訳をみると、利用した C57BL/6 亜系統が寄託者 (開発者) によって異なっていることがわかる (図1)。2014年10月の時点で、J グループの亜系統が利用されたものが51%、N グループの亜系統が利用されたものが23%であった。それぞれの亜系統に

は C57BL/6JJcl や C57BL/6JJmsSlc、C57BL/6NJcl や C57BL/6NCRlCrlj といった国内ブリーダーが生産する系統が含まれており、各グループ内でも様々な亜系統が利用されている。一方、J と N の亜系統が混ざった状態であるものや亜系統の情報が不明な状態の系統も 26% を占めていた。寄託者にその理由の聞き取りを行ったところ、C57BL/6 系統に亜系統があることを知らず、使用・購入し、詳細な記録が残っていない、もしくは無計画に利用したといった理由が多勢であった。様々な C57BL/6 亜系統が利用可能な状態であるが、利用者によってはその認識は高くないということがうかがえる。

C57BL/6 亜系統間の表現型の違い

一方、これまでの研究により、これらの C57BL/6 亜系統の間には、様々な表現型の違いが存在していることが明らかとなってきた。まとめたものを表 2 に示したが、各種行動パラメーター、グルコースやアルコール、薬剤に対する耐性能などに亜系統差があることが報告されている。遺伝子の機能的欠損（完全あるいは部分的）の存在も明らかとなっており、グルコース・ホメオスタシスやインスリン分泌に重要な役割を担う *Nnt* (nicotinamide nucleotide transhydrogenase) 遺伝子をコードするエクソン（7-11）の欠損（C57BL/6J、C57BL/6JJcl および C57BL/6JJmsSlc 系統で欠損を確認）(Freedman *et al.* 2006; Huang *et al.* 2006; Mekada and Yoshiki 2009) やパーキンソン病関連遺伝子である *Sncα* (alpha synuclein) 遺伝子の全領域の欠損（C57BL/6JHUK 系統（C57BL/6JOLA_{Hsd} 由来）で欠損を確認）(Spect and Schoepfer 2001)、*Crb1* (crumbs family member 1) 遺伝子のアミノ酸コドンが終止コドンに変わるナンセンス点突然変異 (*Rd8* 網膜変性症) (N グループの亜系統で変異を確認)

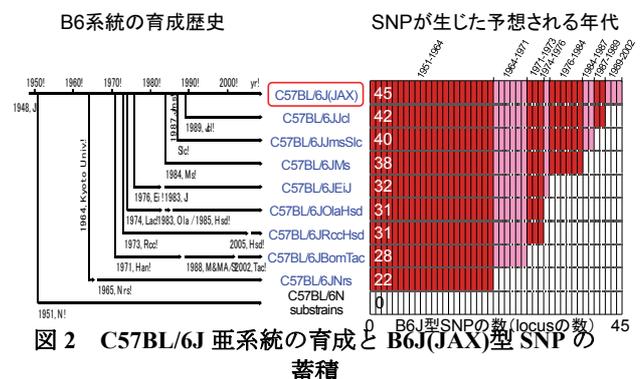
表 2 C57BL/6 亜系統間で見られる表現型の違い (Mattapalli *et al.* 2012; 目加田ら 未発表) が

表現型またはその検出試験	文献
オープンフィールド	Bothe <i>et al.</i> 2005
恐怖反応	Radulovic <i>et al.</i> 1998; Stieldl <i>et al.</i> 1999; Siegmund <i>et al.</i> 2005
プレバリス抑制	Grottick <i>et al.</i> 2005
認知能力	Clapcote and Roder 2004
尾懸垂試験	Mayorga and Lucki 2001
耐糖能	Freedman <i>et al.</i> 2006; Huang <i>et al.</i> 2006; Toye <i>et al.</i> 2005
アルコール依存	Khisti <i>et al.</i> 2006
アルコール・スペクトラム障害	Green <i>et al.</i> 2007
薬剤耐性: ミダゾラム/ケタミン/トリプロモエタノール	Roth <i>et al.</i> 2002
薬剤耐性: 1,2-ジメチルヒドラジン	Diwan and Blackman 1980
薬剤耐性: コカイン	Kumar <i>et al.</i> 2013
αシヌクレイン合成	Specht and Schoepfer 2001
網膜変性症	Mattapalli <i>et al.</i> 2012

報告されている。これらの違いは実験を行う上で無視することのできないものであり、利用者はこれらの表現型の違いの存在を十分に認識する必要がある。そして、研究目的に適した亜系統を選択することが望ましい。

C57BL/6J 亜系統間の遺伝的多型

研究目的に適した C57BL/6 亜系統を選択するためには、その遺伝的背景を正確に理解することが必要となる。SNPs (一塩基多型) はゲノム中に存在する最も豊富な遺伝マーカーであり、亜系統といった遺伝的に近縁な関係にある系統間を区別するのに有用である。マウスにおいては、ジャクソン研究所の C57BL/6J 系統の塩基配列をリファレンスとして、他の系統の塩基配列データをマッピングすることにより SNP 情報が整備されている (Grube *et al.* 2001; Petkov *et al.* 2004; Tsang *et al.* 2005; Wada *et al.* 2002; Wiltshire *et al.* 2003; Zhang *et al.* 2005)。筆者らは、C57BL/6J 系統を含む 10 種類の近交系マウスの SNP 情報をもとに構築されたイルミナ社の SNP アレイ (Illumina's Mouse MD Linkage Panel) と変異



マウスの連鎖解析を目的として整備された日本マウスクリニックの SNP マーカーセット (C57BL/6J に対し DBA/2、C3H/HeJ および MSM/Ms 系統の SNP 多型が検出可能) (<http://ja.brc.riken.jp/lab/jmc/mapping.html>) (Wakana *et al.* 2009) を利用してジャクソン研究所の C57BL/6J 系統特異的な SNPs の探索を行い、45 個の C57BL/6J 系統特異的な SNPs を同定した (Mekada *et al.* 2009; 2010)。次に、これらの SNP 遺伝子座に対して 8 種類の J グループの亜系統の遺伝子型を検査したところ、C57BL/6J 系統と同じ型の SNP 遺伝子座の数が亜系統によって異なっており、それぞれの亜系統を区別するのに十分な遺伝的な違いがこれらの間には存在していることを明らかにし

た。さらに、亜系統による C57BL/6J 系統型 SNP 遺伝子座の数の違いは元系統である C57BL/6J 系統との分岐年代に比例しており、C57BL/6J 亜系統の育成のどの過程で SNPs が生じ、蓄積していったかを推定することが可能であった (図 2)。

C57BL/6N 亜系統間の遺伝的多型

一方、C57BL/6 系統のもう一つの大きなグループである C57BL/6N 亜系統グループにおいては、上記の C57BL/6J 系統特異的な SNP 遺伝子座の遺伝子型を検査したところ、J グループ内で見られるような多型性は確認されていなかった。これは、マウスの SNP 情報が、C57BL/6J 系統の塩基配列データをリファレンスとして、他系統の塩基配列とマッピングすることで算出されたものであり、より C57BL/6J 系統特異的な SNPs が検出されやすく、また、C57BL/6N 系統の配列データが含まれていなかったため、C57BL/6N 系統特異的な SNPs の検出には不適なデータであったことが理由である。

そのような状況であったが、2011 年、C57BL/6N 系統を用いたリシーケンス解析が行われ、C57BL/6N を対象としたより詳細な塩基配列情報がウェブ等により利用できるようになった (Keane *et al.* 2011; Yalcin *et al.* 2011)。そこで次に、筆者は、これらのゲノム情報を利用して、C57BL/6N 亜系統特異的な SNPs の探索を行った (Mekada *et al.* 2015)。C57BL/6NJ 系統とリファレンス C57BL/6J 系統を含む複数の近交系の塩基配列の比較データベース (http://www.sanger.ac.uk/sanger/Mouse_SnpViewer/rel-1505) から約 1,400 の C57BL/6NJ 系統特異的なアレル候補を抽出し、これまでに約 500 の遺伝子座を C57BL/6NJ ゲノム DNA を用いて実際にダイレクトシーケンスにより遺伝子型の確認に至っている。そのうち、100 の SNP 遺伝子座を染色体上に等間隔になるように選択し、国内外から入手した 11 種類の C57BL/6N を由来とする亜系統の遺伝子型を判定したところ、7 割の遺伝子座で亜系統間の多型が観察された。J グループと同様に多型の程度は個々の亜系統により異なっており、それぞれの系統の分岐の年代や育成経緯におおむね相関していた。一部の系統に関しては、SNP の蓄積の程度が前後しており、分岐時にヘテロ接合性を保持していた可能性が考えられた (図 3)。

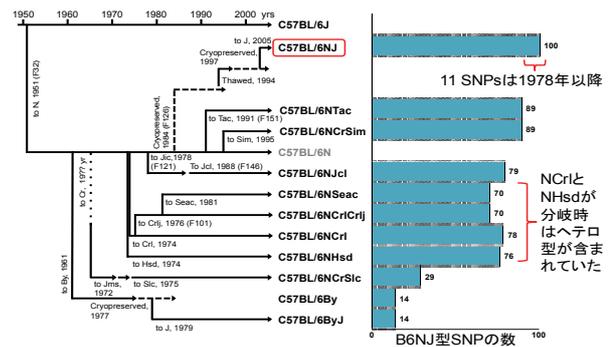


図 3 C57BL/6N 亜系統育成と B6NJ 型 SNP の蓄積

C57BL/6 亜系統内の非同義変異

コーディング領域における SNP や挿入欠失 (Indel)、コピー数変異などの構造変異 (CNV) といったゲノム変異は、遺伝子の塩基配列の違いや数の違いをもたらす、個体差を決定する要因としても知られている。C57BL/6 系統においても、C57BL/6J 系統と C57BL/6NJ 系統に関して、ゲノムシーケンス情報から推定された SNP や挿入欠失、構造変異がデータベース上で検索が可能になっている。In silico スクリーニングの結果、遺伝子の機能に影響すると予想される塩基配列の違いや構造変異がある遺伝子が 2 系統の間に 50 個ほど存在していることが示されている (Simon *et al.* 2013)。また、筆者が調査した C57BL/6N 亜系統グループ内で多型性を示す約 300 個の SNPs のうち、3% の SNPs がアミノ酸置換を伴うものであることをデータベース上で確認している (これまでに実際に検査した SNPs のほとんどはアミノ酸置換を伴わないシノニマス SNP であった)。Nnt や Crbl といったすでに報告のある遺伝子の変異 (前述) に加え、これらのゲノム変異に関連する遺伝子が C57BL/6 亜系統間の表現型の違いの要因になっているものと予想される。

おわりに

正確な遺伝子の機能解析を行うためには、その背景となるマウスが元来もつ遺伝的特性を理解することが不可欠である。C57BL/6 マウス系統に関しては、C57BL/6J 系統がゲノムシーケンス解析のリファレンス系統として、C57BL/6N 系統が大規模ノックアウトマウスの作出 ES 細胞の遺伝背景としてそれぞれ利用されてきた (International Mouse Knockout Consortium *et al.* 2007)。しかしながら、日本を含め世界には、C57BL/6J ならびに C57BL/6N を由来とする多くの亜系統が存在しており、研究者は、それぞれローカルな C57BL/6 亜系

統を用いて実験を行っているのが現状である。筆者は各種 C57BL/6 亜系統を区別できる SNPs を探索してきたが、これらは C57BL/6 亜系統を背景とする系統の高度な遺伝背景統御に有用なツールとなろう。一方、タンパク構造に影響を与えるゲノム変異の存在もデータベース上で確認されている。今後、遺伝子の発現情報等と共に C57BL/6 系統内の遺伝的特性が明らかとなれば、個々の研究者の C57BL/6 亜系統の選別の際の有用な情報となり、より精度の高い研究が可能となろう。また、そうして蓄積された C57BL/6 亜系統特異的な多くのゲノム情報は、C57BL/6 亜系統間同士の交配により生じる表現型とゲノム変異の分離との間の連鎖関係といった解析に協力的なツールとなり、亜系統間に見られる表現型の違いを生み出す要因となっている遺伝子座の同定、さらには新たな遺伝子機能の発展にもつながるかもしれない。

参考文献

- Altman P.L., Kats D.D. (1979). Inbred and genetically defined strains of laboratory animals, part 1 mouse and rat, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda, Maryland.
- Bailey D.W. (1978). Sources of subline divergence and their relative importance for sublimes of six major inbred strains of mice. pp. 197-215. *In: Origins of inbred mice* (Morse III H.C. ed.), Academic Press, New York.
- Bothe G.W., Bolivar V.J., Vedder M.J., Geistfeld J.G. (2005). Behavioral differences among fourteen inbred mouse strains commonly used as disease models. *Comp Med*, 55, 326-34.
- Clapcote S.J., Roder J.C. (2004). Survey of embryonic stem cell line source strains in the water maze reveals superior reversal learning of 129S6/SvEvTac mice. *Behav Brain Res*, 152, 35-48.
- Diwan B.A., Blackman K.E. (1980). Differential susceptibility of 3 sublimes of C57BL/6 mice to the induction of colorectal tumors by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett*, 9, 111-5.
- Festing M.F. (1979). Inbred strains in biomedical research, The Macmillan Press, London and Basingstoke.
- Festing M.F. (1996). Origins and characteristics of inbred strains of mice. pp. 1537-1576. *In: Genetic variants and strains of the laboratory mouse* (Lyon M.F., Rastan S., Brown S.D.M. eds.). Oxford University Press, Oxford.
- Freeman H.C., Hugill A., Dear N.T., Ashcroft F.M., Cox R.D. (2006). Deletion of nicotinamide nucleotide transhydrogenase: a new quantitative trait locus accounting for glucose intolerance in C57BL/6J mice. *Diabetes*, 55, 2153-6.
- Green M.L., Singh A.V., Zhang Y., Nemeth K.A., Sulik K.K., Knudsen T.B. (2007). Reprogramming of genetic networks during initiation of the Fetal Alcohol Syndrome. *Dev Dyn*, 236, 613-31.
- Grottick A.J., Bagnol D., Phillips S., McDonald J., Behan D.P., Chalmers D.T., Hakak Y. Neurotransmission- and cellular stress-related gene expression associated with prepulse inhibition in mice. *Brain Res Mol Brain Res*, 139, 153-62.
- Grupe A., Germer S., Usuka J., Aud D., Belknap J.K., Klein R.F., Ahluwalia M.K., Higuchi R., Peltz G. (2001). In silico mapping of complex disease-related traits in mice. *Science*, 292, 1915-8.
- Huang T.T., Naeemuddin M., Elchuri S., Yamaguchi M., Kozy H.M., Carlson E.J., Epstein C.J. (2006). Genetic modifiers of the phenotype of mice deficient in mitochondrial superoxide dismutase. *Hum Mol Genet*, 15, 1187-94.
- International Mouse Knockout Consortium, Collins F.S., Rossant J., Wurst W. (2007). A mouse for all reasons. *Cell*, 128, 9-13.
- Keane T.M., Goodstadt L., Danecek P., White M.A., Wong K., Yalcin B., Heger A., Agam A., Slater G., Goodson M., Furlotte N.A., Eskin E., Nellåker C., Whitley H., Cleak J., Janowitz D., Hernandez-Pliego P., Edwards A., Belgard T.G., Oliver P.L., McIntyre R.E., Bhomra A., Nicod J., Gan X., Yuan W., van der Weyden L., Steward C.A., Bala S., Stalker J., Mott R., Durbin R., Jackson I.J., Czechanski A., Guerra-Assunção J.A., Donahue L.R., Reinholdt L.G., Payseur B.A., Ponting C.P., Birney E., Flint J., Adams D.J. (2011). Mouse genomic variation and its effect on phenotypes and gene regulation. *Nature*, 477, 289-94.
- Khisti R.T., Wolstenholme J., Shelton K.L., Miles M.F. (2006). Characterization of the ethanol-deprivation effect in substrains of C57BL/6 mice. *Alcohol*, 40, 119-26.
- Kumar V., Kim K., Joseph C., Kourrich S., Yoo S.H., Huang H.C., Vitaterna M.H., de Villena F.P., Churchill G., Bonci A., Takahashi J.S. (2013). C57BL/6N mutation in cytoplasmic FMRP interacting protein 2 regulates cocaine response. *Science*, 342, 1508-12.
- Mattapallil M.J., Wawrousek E.F., Chan C.C., Zhao H., Roychoudhury J., Ferguson T.A., Caspi R.R. (2012). The *Rd8* mutation of the *Crb1* gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes.

- Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53, 2921-7.
- Mekada K., Abe K., Murakami A., Nakamura S., Nakata H., Moriwaki K., Obata Y., Yoshiki A. (2009). Genetic differences among C57BL/6 substrains. *Exp Anim*, 58, 141-9.
- Mekada K., Yoshiki A. (2009). Which C57BL/6 substrain was used for the background strain of your mouse? *VOGiS*, 13, 523-528.
- Mekada K., Miura I., Murata T., Toyoda A., Hirose M., Wakana S., Abe K., Yoshiki A. (2010). Genetic diversity among C57BL/6 substrains based on SNPs. Proceedings of the 24th International Mouse Genome Conference.
- Mayorga A.J., Lucki I. (2001). Limitations on the use of the C57BL/6 mouse in the tail suspension test. *Psychopharmacology (Berl)*, 155, 110-2.
- Mouse Genome Sequencing Consortium, Waterston R.H., Lindblad-Toh K., Birney E., Rogers J., Abril J.F., Agarwal P., Agarwala R., Ainscough R., Alexandersson M., An P., Antonarakis S.E., Attwood J., Baertsch R., Bailey J., Barlow K., Beck S., Berry E., Birren B., Bloom T., Bork P., Botcherby M., Bray N., Brent M.R., Brown D.G., Brown S.D., Bult C., Burton J., Butler J., Campbell R.D., Carninci P., Cawley S., Chiaromonte F., Chinwalla A.T., Church D.M., Clamp M., Clee C., Collins F.S., Cook L.L., Copley R.R., Coulson A., Couronne O., Cuff J., Curwen V., Cutts T., Daly M., David R., Davies J., Delehaunty K.D., Deri J., Dermitzakis E.T., Dewey C., Dickens N.J., Diekhans M., Dodge S., Dubchak I., Dunn D.M., Eddy S.R., Elnitski L., Emes R.D., Eswara P., Eyras E., Felsenfeld A., Fewell G.A., Flicek P., Foley K., Frankel W.N., Fulton L.A., Fulton R.S., Furey T.S., Gage D., Gibbs R.A., Glusman G., Gnerre S., Goldman N., Goodstadt L., Grafham D., Graves T.A., Green E.D., Gregory S., Guigó R., Guyer M., Hardison R.C., Haussler D., Hayashizaki Y., Hillier L.W., Hinrichs A., Hlavina W., Holzer T., Hsu F., Hua A., Hubbard T., Hunt A., Jackson I., Jaffe D.B., Johnson L.S., Jones M., Jones T.A., Joy A., Kamal M., Karlsson E.K., Karolchik D., Kasprzyk A., Kawai J., Keibler E., Kells C., Kent W.J., Kirby A., Kolbe D.L., Korf I., Kucherlapati R.S., Kulbokas E.J., Kulp D., Landers T., Leger J.P., Leonard S., Letunic I., Levine R., Li J., Li M., Lloyd C., Lucas S., Ma B., Maglott D.R., Mardis E.R., Matthews L., Mauceli E., Mayer J.H., McCarthy M., McCombie W.R., McLaren S., McLay K., McPherson J.D., Meldrim J., Meredith B., Mesirov J.P., Miller W., Miner T.L., Mongin E., Montgomery K.T., Morgan M., Mott R., Mullikin J.C., Muzny D.M., Nash W.E., Nelson J.O., Nhan M.N., Nicol R., Ning Z., Nusbaum C., O'Connor M.J., Okazaki Y., Oliver K., Overton-Larty E., Pachter L., Parra G., Pepin K.H., Peterson J., Pevzner P., Plumb R., Pohl C.S., Poliakov A., Ponce T.C., Ponting C.P., Potter S., Quail M., Reymond A., Roe B.A., Roskin K.M., Rubin E.M., Rust A.G., Santos R., Sapojnikov V., Schultz B., Schultz J., Schwartz M.S., Schwartz S., Scott C., Seaman S., Searle S., Sharpe T., Sheridan A., Shownkeen R., Sims S., Singer J.B., Slater G., Smit A., Smith D.R., Spencer B., Stabenau A., Stange-Thomann N., Sugnet C., Suyama M., Tesler G., Thompson J., Torrents D., Trevaskis E., Tromp J., Ucla C., Ureta-Vidal A., Vinson J.P., Von Niederhausern A.C., Wade C.M., Wall M., Weber R.J., Weiss R.B., Wendl M.C., West A.P., Wetterstrand K., Wheeler R., Whelan S., Wierzbowski J., Willey D., Williams S., Wilson R.K., Winter E., Worley K.C., Wyman D., Yang S., Yang S.P., Zdobnov E.M., Zody M.C., Lander E.S. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 2002 420, 520-62.
- Petkov P.M., Ding Y., Cassell M.A., Zhang W., Wagner G., Sargent E.E., Asquith S., Crew V., Johnson K.A., Robinson P., Scott V.E., Wiles M.V. (2004) An efficient SNP system for mouse genome scanning and elucidating strain relationships. *Genome Res*, 14, 1806-11.
- Radulovic J., Kammermeier J., Spiess J. (1998). Generalization of fear responses in C57BL/6N mice subjected to one-trial foreground contextual fear conditioning. *Behav Brain Res*, 95, 179-89.
- Roth D.M., Swaney J.S., Dalton N.D., Gilpin E.A., Ross J. Jr. (2002). Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282, H2134-40.
- Siegmund A., Langnaese K., Wotjak C.T. (2005). Differences in extinction of conditioned fear in C57BL/6 substrains are unrelated to expression of alpha-synuclein. *Behav Brain Res*, 157, 291-8.
- Simon M.M., Greenaway S., White J.K., Fuchs H., Gailus-Durner V., Wells S., Sorg T., Wong K., Bedu E., Cartwright E.J., Dacquin R., Djebali S., Estabel J., Graw J., Ingham N.J., Jackson I.J., Lengeling A., Mandillo S., Marvel J., Meziane H., Preitner F., Puk O., Roux M., Adams D.J., Atkins S., Ayadi A., Becker L., Blake A., Brooker D., Cater H., Champy M.F., Combe R., Danecek P., di Fenza A., Gates H., Gerdin A.K., Golini E., Hancock J.M., Hans W., Hölter S.M., Hough T., Jurdic P., Keane T.M., Morgan H., Müller W., Neff F., Nicholson G., Pasche B., Roberson L.A., Rozman J., Sanderson M., Santos L., Selloum M., Shannon C., Southwell A., Tocchini-Valentini G.P.,

- Vancollie V.E., Westerberg H., Wurst W., Zi M., Yalcin B., Ramirez-Solis R., Steel K.P., Mallon A.M., de Angelis M.H., Herault Y., Brown S.D. (2013). A comparative phenotypic and genomic analysis of C57BL/6J and C57BL/6N mouse strains. *Genome Biol*, 14, R82.
- Specht C.G., Schoepfer R. (2001) Deletion of the alpha-synuclein locus in a subpopulation of C57BL/6J inbred mice. *BMC Neurosci*, 2, 11.
- Stiedl O., Radulovic J., Lohmann R., Birkenfeld K., Palve M., Kammermeier J., Sananbenesi F., Spiess J. (1999). Strain and substrain differences in context- and tone-dependent fear conditioning of inbred mice. *Behav Brain Res*, 104, 1-12.
- Toye A.A., Lippiat J.D., Proks P., Shimomura K., Bentley L., Hugill A., Mijat V., Goldsworthy M., Moir L., Haynes A., Quarterman J., Freeman H.C., Ashcroft F.M., Cox R.D. (2005). A genetic and physiological study of impaired glucose homeostasis control in C57BL/6J mice. *Diabetologia*, 48, 675-86.
- Tsang S., Sun Z., Luke B., Stewart C., Lum N., Gregory M., Wu X., Subleski M., Jenkins N.A., Copeland N.G., Munroe D.J. (2005). A comprehensive SNP-based genetic analysis of inbred mouse strains. *Mamm Genome*, 16, 476-80.
- Wade C.M., Kulbokas E.J. 3rd, Kirby A.W., Zody M.C., Mullikin J.C., Lander E.S., Lindblad-Toh K., Daly M.J. (2002). The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome. *Nature*, 420, 574-8.
- Wakana S., Suzuki T., Furuse T., Kobayashi K., Miura I., Kaneda H., Yamada I., Motegi H., Toki H., Inoue M., Minowa O., Noda T., Waki K., Tanaka N., Masuya H., Obata Y. (2009). Introduction to the Japan Mouse Clinic at the RIKEN BioResource Center. *Exp Anim*, 58, 443-50.
- Wiltshire T., Pletcher M.T., Batalov S., Barnes S.W., Tarantino L.M., Cooke M.P., Wu H., Smylie K., Santrosyan A., Copeland N.G., Jenkins N.A., Kalush F., Mural R.J., Glynne R.J., Kay S.A., Adams M.D., Fletcher C.F. (2003). Genome-wide single-nucleotide polymorphism analysis defines haplotype patterns in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 3380-5.
- Yalcin B., Wong K., Agam A., Goodson M., Keane T.M., Gan X., Nellåker C., Goodstadt L., Nicod J., Bhomra A., Hernandez-Pliego P., Whitley H., Cleak J., Dutton R., Janowitz D., Mott R., Adams D.J., Flint J. (2011). Sequence-based characterization of structural variation in the mouse genome. *Nature*, 477, 326-9.
- Zhang J., Hunter K.W., Gandolph M., Rowe W.L., Finney R.P., Kelley J.M., Edmonson M., Buetow K.H. (2005). A high-resolution multistrain haplotype analysis of laboratory mouse genome reveals three distinctive genetic variation patterns. *Genome Res*, 15, 241-9.