

SHRおよびSHRSPにおける高血圧関連疾患の量的形質遺伝子座同定

国立国際医療センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 加藤規弘

高血圧のモデル動物、特に近交系ラットを用いた遺伝子解析は、ヒト高血圧の解析に数年、先行する形で進められてきた。大まかには、既知の生理的経路の主要な因子を優先的に調べる『候補遺伝子アプローチ』から、逆行遺伝学的手法である『ゲノムスキャン』へ、さらに、見つかった量的形質遺伝子座（QTL: quantitative trait locus）の本体を同定する目的で行われる『コンジェニックラット [注目する染色体領域のみを親ラット間で組み換えた系統] を用いた研究手法』、という流れである（図1）¹⁾。ラットの高解像度遺伝的マーカー地図が整備されるにつれ、ゲノムスキャンによる血圧（および関連する疾病形質）のQTLマッピングが正確かつ簡便に行われるようになってきた。その結果、いくつかの近交系高血圧ラットで責任遺伝子座が推定され、各々コンジェニックラットの作成を通じて遺伝的効果の検証が進められている²⁾。

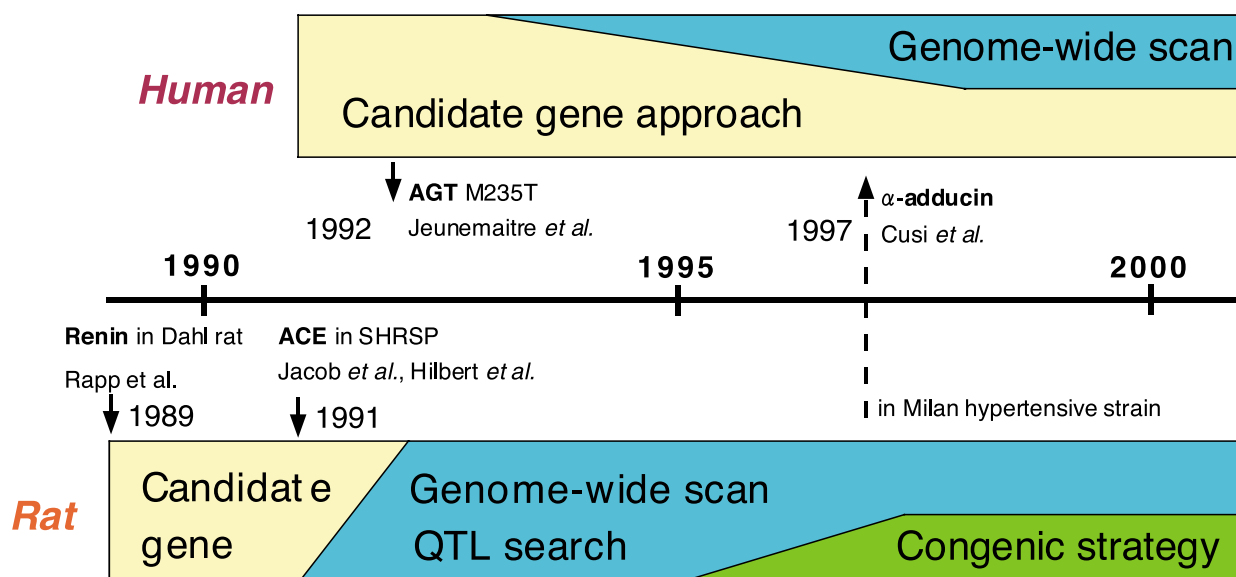


図1. 高血圧研究の流れ

我々は、ヒトの本態性高血圧、およびそれに随伴する代謝性障害、臓器合併症に関する遺伝的機序の解明と病態の克服を目指して、SHRおよびSHRSPを用いた分子遺伝学的アプローチを行っている。これら高血圧関連疾患についての遺伝子解析研究を進めるうえで、現在、下記の3点が重要な命題となっており、モデル動物での知見が期待されている。

一つめは、動脈硬化危険因子が特定の個人に集積する、メタボリックシンドロームという病態に関する命題である。高血圧はそうした集積する危険因子の一つであり、臨床的にしばしば認められる、耐糖能異常や高脂血症との重複が、果たして共通の遺伝的障害に起因するものか否かという点が不明であった。

二つめは、臓器合併症に特有な遺伝素因に関する命題である。脳卒中、心筋梗塞、腎障害などの臓器合併症が、単に長期間にわたる血圧上昇の二次的影響なのか、あるいは高血圧の重症度とは一部分独立した「合併症進展因子」ともいべき遺伝素因が存在するのか、という点が議論されてきた。

三つめは、責任遺伝子多型の病態的意義に関する命題である。心血管系制御システムの恒常性（ホメオスタシス）は比較的高いと考えられており、遺伝子多型という個々にはマイルドな機能変化がいかにしてシステムの代償不全を惹起するのかが議論されている。

SHRないしはSHRSPと対照のWKYとの間で作成したF2世代ラットを用いた大規模なゲノムスキャンにより、我々は血圧および関連する代謝形質のQTLを同定してきた^{3, 4)}。ゲノムスキャンによって特定の染色体領域上にQTLが認められれば、そこに責任遺伝子の存在が“示唆”される。通常、次の段階として、注目する疾病形質に対する遺伝的効果を検証し遺伝子同定へと進むために、コンジェニックラットが作成されることとなる。これは、多遺伝子性の疾病形質を単一遺伝子性のモデルへと“トランスフォーム”する作業といえる。

コンジェニックラットは注目する領域のみを組み換えたモデル動物であるが、その作成には相当な時間と労力を要する⁵⁾。標的とする疾病形質に対する効果が消失しない点を逐次確認しつつ、コンジェニック断片のサイズを狭めていき、責任遺伝子を探索するのは容易な作業でない。我々は、ゲノムスキャンの結果に基づき、高血圧およびその関連疾患のQTLが示唆される合計14の染色体を各々組み換えたコンソミックラット〔染色体の一部を組み換えたコンジェニックラットに対して、染色体を丸ごと組み換えたものを区別して呼ぶ〕を作成することに成功した(図2)。

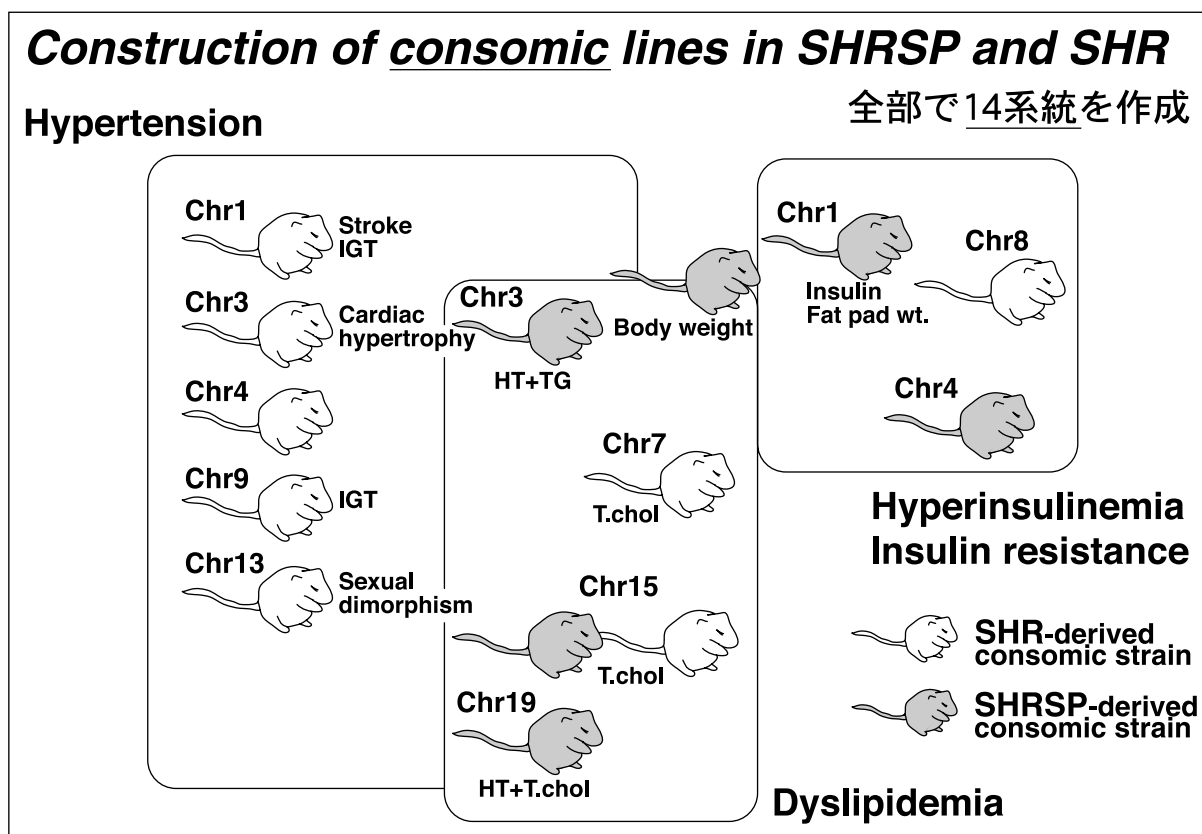


図2. SHRおよびSHRSPに由来するコンソミック系統の作成

最近、多因子疾患のモデル動物の一つとして、ヒトの関節リウマチ類似の症状を呈する近交系ラットのポジショナルクローニングが成功し、素因遺伝子(Ncf1: NADPHオキシダーゼ複合体の一構成因子)が同定された⁶⁾。しかしその“多型”はmRNAやタンパクの発現変化を生じず、恐らくタンパク構造変化などの機能的修飾を介するものと考えられた。心血管系疾患については未だ確定的な素因遺伝子が見つかっておらず、我々を含むいくつかのグループがその同定を目指して組織的なアプローチを行っている。ラットゲノムプロジェクトにより、シーケンス情報、比較マッピング情報等の整備が着々と進むなか、今後、数年のうちに遺伝子機序の解明に向けた研究成果が大いに期待される。現在、作成した14のコンソミック系統を用いて、責任遺伝子同定に向けたポジショナルクローニングを我々は進めている。

参考文献

- 1) Kato N. Genetic analysis in human hypertension. *Hypertens Res.* 2002; 25: 319-27.
- 2) Kato N, Nabika T, Liang Y-Q, *et al.* Isolation of a chromosome 1 region affecting blood pressure and vascular disease traits in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Hypertension.* 2003; 42: 1191-7.
- 3) Kato N, Tamada T, Nabika T, *et al.* Identification of quantitative trait loci for serum cholesterol levels in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 223-229
- 4) Kato N, Mashimo T, Nabika T, Cui Z-H, Ikeda K, Yamori Y. Genome-wide searches for blood pressure QTLs in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat of a Japanese colony. *J Hypertens.* 2003; 21: 295-304.
- 5) Rapp JP. Genetic analysis of inherited hypertension in the rat. *Physiol Rev.* 2000; 80: 135-72.
- 6) Olofsson P, Holmberg J, Tordsson J, *et al.* Positional identification of Ncf1 as a gene that regulates arthritis severity in rats. *Nat Genet.* 2003; 33: 25-32.



SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地
 国際健寿ビル1F TEL & FAX: 075-761-2371
 E-mail: dmcra@j.email.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛

〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号
 TEL & FAX: 053-414-0626
 E-mail: shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp