

高血圧モデル動物の各系統と特徴（6）

発行

SHR等疾患モデル共同研究会

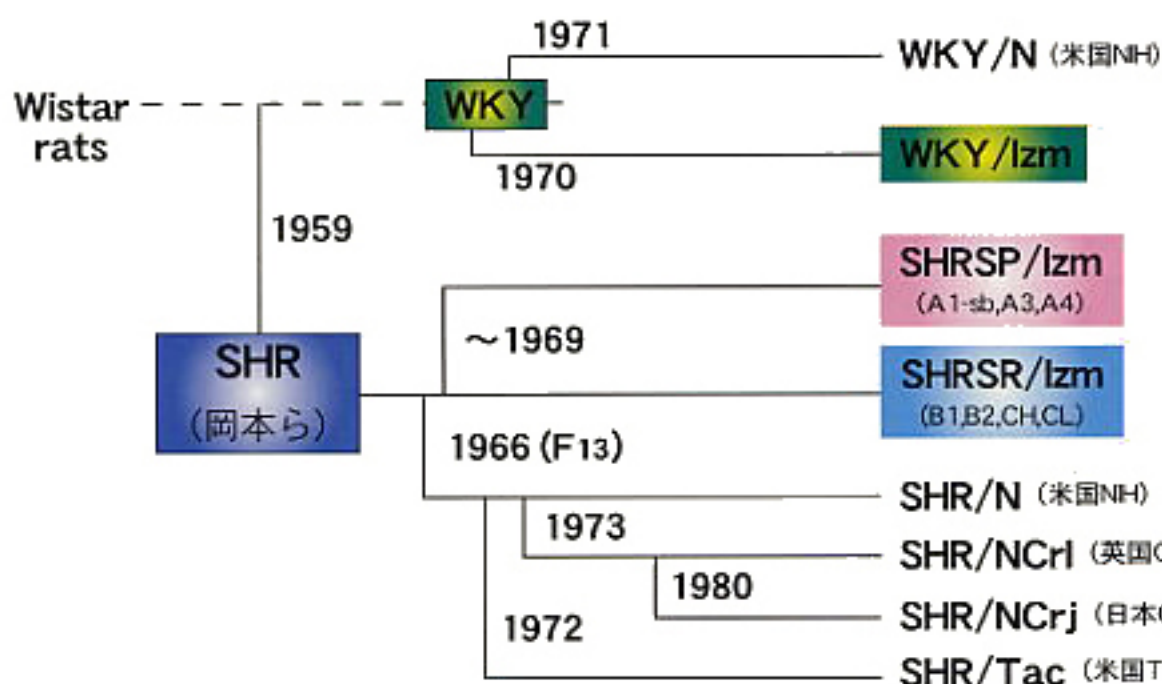
〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地の2 国際健寿ビル2F
TEL&FAX075-761-2371

高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rats ; SHR) は正常の血圧を示す Wistar 京都ラット (Wistar Kyoto Rats ; WKY) から分離された系統で、何ら人為的処置なしに加齢に伴って高血圧を発症 (収縮期血圧が 200 mmHg 前後まで上昇) する。

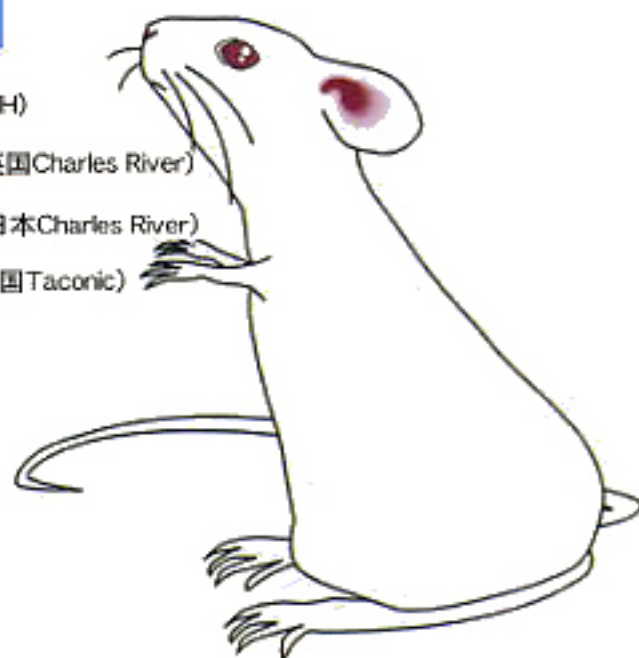
SHR はヒトの本能性高血圧に対する最良のモデル動物である。さらに、脳卒中易発症ラット (Stroke-prone SHR ; SHRSP) は SHR から選択交配によって分離された近交系である。SHRSP は SHR 同様人為的処置なしに加齢と共に高血圧を発症し、その程度は SHR に比べ重症 (220 mmHg 以上) で、全例が脳血管障害をおこすので、脳卒中を自然に発症する唯一のモデル動物として世界で広く用いられている。

今回は、SHR 亜系間における遺伝的多様性 : Cd36 (Fat) 遺伝子座における検討を報告する。

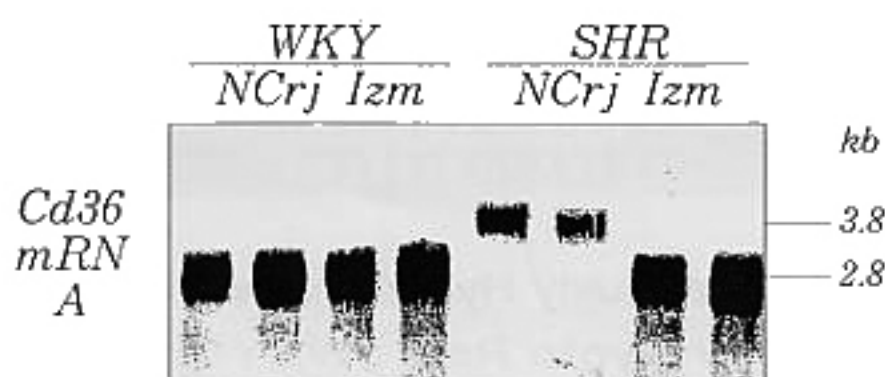
SHRの起源と亜系間の関係



SHRの起源と亜系間の関係を示す模式図
SHR/N (NHのcolony) ; SHR/NCrj (Charles River Japan社のcolony)



SHR 亜系間における遺伝的多様性：Cd36 (Fat) 遺伝子座における検討



ラット脂肪組織から単離した total RNA の Northernblot 解析：ラット Cd36 の cDNA (nt247-1570) をプローブとして使用

SHR は高血圧以外にもヒトの“インスリン抵抗性症候群”によく類似した代謝異常を示し、そのモデル動物としても有用と考えられている。近年、全ゲノムにわたる量的形質遺伝子座 (quantitative trait locus: QTL) 解析が盛んに行われるにつれて、血圧を制御する遺伝子座の位置が明らかとなってきた。さらに *in vitro* での細胞における“インスリン抵抗性”の指標や高中性脂肪血症の原因遺伝子座の位置なども検索され、興味深いことに、これらの一部は互いに重複する可能性が報告されている。ラット染色体 4 番がそのような候補領域の一つであり、SHR における“インスリン抵抗性症候群”の原因遺伝子が存在するのではないかと推定された。最近 Altman らは同染色体領域を詳細に調べた結果、Cd36 (Fat) 遺伝子の異常がその本態であると報告した。彼等は cDNA を用いた SHR と WKY (いずれも Charles River 社から購入したもの) 間の発現比較実験、ラット染色体 4 番の該当する領域を含む congenic rat での検討、そして Cd36 遺伝子の過剰発現マウスでの知見などから上述した結論を導いている。しかし、後藤田らが Izm のコロニーで調べたところ、SHR/Izm、SHRSP/Izm、WKY/Izm とともに Cd36 遺伝子座に関しては遺伝的に全く同一であることが分かった。さらにその近傍の染色体領域も調べたところ、Cd36 遺伝子の変異は NIH に由来する SHR の系統 (Charles River 社のものを含む) に特異的であり、恐らく SHR が京都大学から NIH に寄贈された後に生じた *denovo* の変異であることが分かった (文献 1、2)。

本研究より、Cd36 (Fat) 遺伝子が SHR に共通したいわゆる“インスリン抵抗性症候群”の原因遺伝子である可能性は低いこと、また今日 SHR と呼称されているラット間にも遺伝的多様性が存在し、高血圧以外の重要な疾患形質に関連した異常の有無は original の系統 (Izm のコロニー) で確認する必要があること、などが結論づけられる。

文献：

- 1) T. Gotoda et al. Nature Genetics 22 : 226-228, 1999.
- 2) 後藤田貴也 他、第35回日本SHR学会 プログラム・抄録集

SHR 共同研 生産管理部

責任者 土倉 覚

株式会社船橋農場 内

〒273-0046 千葉県船橋市上山2丁目465番地

TEL 047-438-4165

FAX 047-430-2885