



Title	Analysis and Comparison of New Candidate Loci for Hypertension between Genetic Hypertensive Rat Strains
Author(s)	高見, 成洲
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40071">https://hdl.handle.net/11094/40071</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	高 見 成 洲
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 0 2 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 9 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Analysis and Comparison of New Candidate Loci for Hypertension between Genetic Hypertensive Rat Strains (遺伝性高血圧ラット系統間における新しい高血圧遺伝子座位の解析に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻原 俊男  (副査) 教 授 松澤 佑次    教 授 高井新一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

近年の分子生物学的手法の進歩により、多因子遺伝性疾患の解析が可能となりつつある。しかし、ヒト本態性高血圧症の原因遺伝子の同定は、個々のヒトの遺伝、環境要因の違いのため極めて困難である。一方、遺伝的に均一で環境因子を人為的に調節できる遺伝性高血圧ラットを用いる方法は、ヒトに比してより系統的な遺伝子解析が可能である。しかし血圧と有意な相関を示す座位は、ラット系統間で異なっており、血圧関連遺伝子座位として総意の得られるものは、未だ報告されていない。本研究においては、最も頻用される 2 種類の遺伝性高血圧ラット SHR (spontaneously hypertensive rat) と DIS (Dahl/Iwai salt-sensitive rat) の血圧関連遺伝子座位をゲノムスクリーニングにより同定すると共に、両系統間の遺伝的差違についても比較検討した。

### 【方法】

SHR (雄性,  $n=3$ ) と WKY (雌性,  $n=3$ ) を交配させ得られた  $F_1$  ラットをさらに兄妹交配させ、106匹の雄性  $F_2$  ラットを作成した。15週令時に  $F_2$  ラットの血圧、心拍数を血管内留置カテーテルによる直接法で測定し、同時に体重の計測も行った。DNA は、肝臓より phenol-chloroform 法を用いて抽出した。DIS (雄性,  $n=10$ ) も同様に WKY (雌性,  $n=10$ ) と交配し、得られた  $F_2$  ラットの血圧、心拍数を tail-cuff 法で測定し、体長、体重を計測後、同様の手法により DNA を抽出した。独自に検索した 35 種類を含め約 200 種類の多型性 DNA マーカーを用いてラットゲノムをスクリーニングし、SHR, WKY で多型性を認めたマーカーを用いて、 $F_2$  ラットの遺伝子型を決定した。遺伝子型と表現型 (血圧、心拍数、体重) との間の相関を、ANOVA (one-way analysis of variance) 法を用いて検討した。また、血圧との有意な相関を認めた座位に関して、 $F_2$  ラット [DIS  $\times$  WKY] においても同様の検討を行った。

### 【結果】

$F_2$  ラット [SHR  $\times$  WKY] において、新たに第 9 染色体上の  $\gamma$ -crystallin (CRYG) 遺伝子座位が拡張期血圧、平均血圧と有意な正の相関を示し ( $P<0.05$ )、SHR の遺伝子型をホモで有するラット (SS) の血圧は有意に高値を示した。一方、以前に血圧との負の相関を報告した第 8 染色体上の phospholipase C- $\delta$  1 (PLC- $\delta$  1) 近傍に存在する peroxisomal 3-keto acyl-CoA thiolase (PKATA) 遺伝子座位において、収縮期血圧 ( $P<0.01$ )、平均血圧 ( $P<0.05$ )、脈圧 ( $P<0.05$ ) 心拍数 ( $P<0.05$ ) とより強い負の相関を示し、WKY の遺伝子型をホモで有

するラット (WW) の血圧が最も高値を示した。また連鎖地図作成により、PKATA と PLC- $\delta$  1 の遺伝子間距離は約0.9cMと算出された。CRYG, PKATA と、すでに血圧と正の相関を報告している第4染色体上の NPY 遺伝子座位に関して、F<sub>2</sub> ラット [DIS  $\times$  WKY] でも同様の検討を行ったところ、NPY, CRYG については血圧との有意な相関が認められなかったが、PKATA については SHR と同様に収縮期血圧と負の相関を認めた ( $P < 0.05$ )。また、F<sub>2</sub> ラット [SHR  $\times$  WKY] における NPY と PKATA の遺伝子型の相互作用の検討により、NPY が SS 型で PKATA が WW 型のラットの血圧が最も高値を示し、この傾向は CRYG - PKATA 間でも同様に認められた。

#### 【総括】

- 1) ラット第9染色体上の CRYG 遺伝子座位が、SHR の昇圧に関与することが示唆された。
- 2) SHR で昇圧作用を示した NPY, CRYG 座位はいずれも DIS の血圧とは関連を示さなかった。
- 3) 第8染色体の PKATA 座位は、SHR, DIS 両系統間で共通した負の関連を示した。
- 4) これらの結果、SHR の昇圧機序と DIS の食塩感受性高血圧発症機序には、分子病態における差が存在すると共に、一部共通する病態も存在すると考えられ、両系統間の血圧関連遺伝子の詳細な検討は、ヒト本態性高血圧症の遺伝的多様性 (genetic heterogeneity) を説明する上で、重要な知見となるものと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト本態性高血圧症の原因遺伝子を同定することを目的として、疾患モデルラットとされる SHR (spontaneously hypertensive rat) と正常血圧コントロールラットの WKY (Wistar - Kyoto rat), また SHR とは異なり食塩負荷にて高血圧を発症する Dahl - S (Dahl salt - sensitive rat) と WKY という2つの異なる近交系ラット交配モデルを用いて、多型性 DNA マーカーによるラット全ゲノムスクリーニングを実施することにより、遺伝子と血圧の関連を詳細に検討したものである。この結果新たに、第8染色体上の PKATA (peroxisomal 3 - ketoacyl - CoA thiolase) 遺伝子座位が SHR, Dahl - S 両交配系の血圧と負の相関を示し、本座位が、タイプの異なる高血圧ラットの血圧上昇に拮抗する作用を示すという興味深い結果が提示されるとともに、第9染色体上の CRYG ( $\gamma$  - crystallin) 遺伝子座位が SHR 交配系の血圧とは相関を示すが Dahl - S 交配系では相関を示さず、両系の血圧上昇機構に遺伝子レベルで違いのあることが示唆された。本研究は、新しい血圧関連遺伝子座位の同定にとどまらず、その系統間の比較を行うことにより、ラット高血圧発症機転に系統間で保存された血圧関連遺伝子座位と系統特異的な座位の存在することを明らかにした。本研究は、複雑なヒト本態性高血圧症を発症機序の解明するための重要な知見であり、学位の授与に値すると認められる。