

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	https://hdl.handle.net/11094/40071
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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13025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 × WKY] においても同様の検討を行った。

【結果】

F_2 ラット [SHR × WKY] において、新たに第9染色体上の γ -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- δ 1 (PLC- δ 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 - δ 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、F₂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、F₂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 (γ - 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序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。