

SHR、SHRSPにおける高血圧 遺伝子探索と亜系の重要性

島根医科大学臨床検査医学講座 並河 徹

SHR、SHRSPは遺伝的に高血圧、脳血管障害を起こすユニークなモデルラットであることは言うまでもない。これらの系統は、これまで、高血圧や脳卒中の発症機構の解明や降圧剤の開発評価などの研究に用いられ、数多くの成果を挙げている。

これに対して、高血圧や脳血管障害がこれらの系統で遺伝する原因となっている遺伝子そのものの同定についての本格的な研究は1990年代に入ってから始まった。今回は、高血圧遺伝子の同定にむけて、現在どのような状況にあるのかについて、簡単にまとめてみたい。

1) QTL解析

SHR、SHRSPを用いて、血圧の「量的形質遺伝子座」(QTL)を同定する試みは、1991年にHilbertら、Jacobらがラット第10染色体上に高血圧に關与する遺伝子座を同定したことで本格化した^{1, 2)}。その後、数多くの血圧QTLが遺伝解析を通して同定されている表、文献³⁾。

なかでも第1染色体は、複数のグループが独立に血圧QTLの存在を見だしており、もっとも注目される領域である。この領域には、SHRとWKYの間で発現量の異なる遺伝子Saが存在することがわかり、有力な候補遺伝子とされたが⁴⁾、Izm系統のSHRとWKYではSa発現量に差がないことが明らかとなり、血圧とは関係のない「系統差」ではないかと考えられるに至った⁵⁾。

ただ、Sa自体は、腎尿細管のほかに脳のchoroid plexus、小脳のPurkinje細胞などで強い発現がみられており、ヒト、ラット間での相同性も高いことから、何らかの重要な生理的役割を持っていると考えられる⁶⁻⁸⁾。最近、その遺伝子産物の機能を示唆するデータも報告された⁹⁾。

2) コンジェニック系統

QTL解析の結果に基づき、それぞれの領域をSHR (SP) と正常血圧ラット (WKY、BNなど) の間で交換したコンジェニックラットの作製が行われている³⁾。これは、ごく狭い染色体領域のみをSHR (SP) からWKYに [あるいは逆に、WKYからSHR (SP) に] 移しかえたラットであり、このような系統を使うことにより、ひとつの染色体領域が、単独で血圧などの形質に及ぼす影響を、検討することが可能となった。

表 これまでにSHR、SHRSPで同定された高血圧関連領域

染色体	遺伝解析に用いたラット
1	SHR x WKY, SHR x Lew, SHR x BB, SHR x Fisher, SHRSP x WKY
2	SHR x BN, SHRSP x WKY
3	SHRSP x WKY
4	SHR x BN, SHR x WKY, SHRSP x WKY
8	SHR x BN
10	SHR x BB, SHRSP x WKY
13	SHR x WKY
16	SHR x BN
18	SHR x BB, SHRSP x WKY
19	SHR x BN
X	SHRSP x WKY
Y	SHR x WKY, SHRSP x WKY

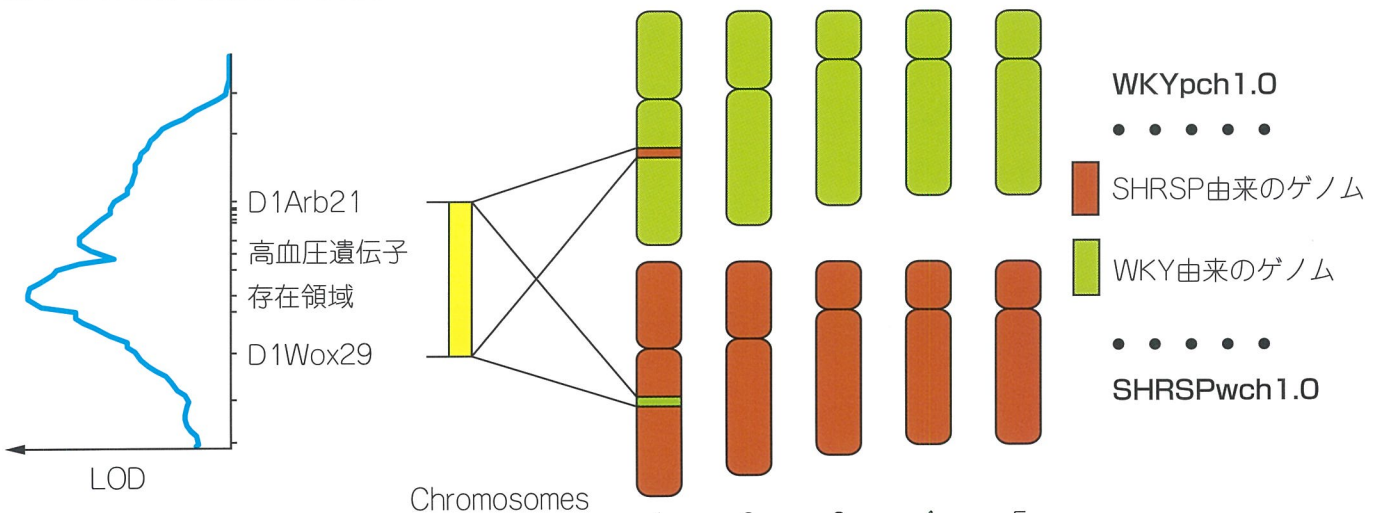


図 2つの第1染色体QTLのコンジェニックラット (同じ領域がSHRSP、WKY間に入れ替えてある)

我々のグループでも、第1染色体の高血圧QTL領域をWKYとSHRSPの間で入れ替えた2系統のコンジェニックラットを作製しており、近々SHR共同研から頒布できる体制を取るべく準備中である^(図参照)。さらに、この領域をより細かく分割して入れ替えたサブコンジェニック系統を計26系統作製し、この領域に存在する高血圧遺伝子の同定を目指している。

3) 遺伝的バックグラウンド、亜系の重要性

Sa遺伝子発現はNIH系 (Charles Riverなど、Izm系統以外で商業的に手に入る系統は殆どNIH系である) のWKYでは低く、Izm系のWKYではSHRと変わらないくらい高い⁵⁾。また、SHRでも、NIH系ではCd36遺伝子異常が同定されているが、Izm系では、見つかっていない^{10, 11)}。このように、同じWKY、SHR (SP) の名前の付く系統でも、少しずつその特徴が異なることが明らかになってきた。これらの差異は、けっして、Izm系のみが「正統」なSHR、WKYで他の系統で得られたデータに価値がないことを示しているわけではなく、高血圧をはじめ、SHRが示す各種の病態の解明を進める上で貴重なリソースになると考えるべきである。

日本には、SHR、SHRSPの系統確立初期に各施設に分与され、維持されてきた亜系がかなりの数存在していると思われる。たとえば、九州大学で維持されているSHR/kyushuはSHR/Izmに比べてMCA occlusionによる虚血に弱いことが報告されており、この形質については、よりSHRSP/Izmに近い可能性¹²⁾がある。これらの亜系を保存し、表現形質に関する詳細なデータを集めることは、高血圧や脳血管障害、インスリン抵抗性、腎障害などSHRやSHRSPの持つ遺伝的異常の責任遺伝子を同定する上でも重要なことであると考えられる。

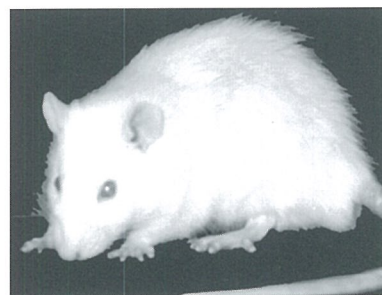
4) National Bioresource Project

今年度から、生物学、医学、農学分野で有用な生物の系統を維持保存するための国家規模のプロジェクト、National Bioresource Projectがスタートした。ラットについても京都大学医学部動物実験施設 (芹川忠夫教授) を中心に国内外から多くの系統を収集し、凍結受精卵として保存する計画である。

ラットのゲノム解析が進む中、新たに明らかになるゲノム情報を生かすためには、いろいろな遺伝的背景を持った系統を保存し、これらの表現形質を詳細に検討していくことが戦略上必要になると思われる。SHRは日本の産んだ代表的モデル動物であり、このプロジェクトを成功させる上で重要な位置を占めていると考える。SHR共同研会員のみなさまにもご協力を仰ぎたい。

◆ 文献

- 1) Hilbert P, et al. Nature 1991;353:521-9.
- 2) Jacob HJ, et al. Cell 1991;67:213-24.
- 3) Nabika T, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000;27:251-6.
- 4) Iwai N, Inagami T. Hypertension 1991;17:161-9.
- 5) Ishinaga Y, et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997;24:18-22.
- 6) Nabika T, et al. Hypertension 1995;25:6-13.
- 7) Iwai N, et al. Hypertension 1994;23:375-80.
- 8) Mishima A, et al. Cel Mol Neurobiol 2000;20:633-52.
- 9) Iwai N, et al. Circulation 2002;105:41-7.
- 10) Aitman TJ, et al. Nat Genet 1999;21:76-83.
- 11) Gotoda T, et al. Nat Genet 1999;22:226-8.
- 12) Cai H, et al. Stroke 1998;29:1982-7.



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2F

TEL & FAX : 075-761-2371

E-mail:dmcra@kyoto.zaq.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