

高血圧自然発症ラットの原因候補遺伝子KAT-1の解析とヒト疾患との関連の検討

●後藤田 貴也 ◆太田 陽子 ◆須藤 貴子

東京女子医科大学糖尿病センター

〈研究の目的と進め方〉

高血圧自然発症ラット (SHR) は、本態性高血圧症と metabolic syndrome のよいモデル動物である。われわれはいわゆる Quantitative Trait Locus (QTL) 解析により、その主要な原因遺伝子 (群) の存在をラットの 3 番および 4 番染色体上に同定してきた。とくに、3 番染色体の QTL 領域には有力な候補遺伝子 KAT-1 (kynurenine aminotransferase-1 遺伝子) が局在し、SHR の KAT-1 に特異的な機能的変異 (E61G) を同定した。本研究においてわれわれは、分子生物学的および発生工学的手法を用いて KAT-1 を解析するとともに、そのヒト相同遺伝子と疾患との関連を検討する。

〈研究開始時の研究計画〉

- (1) アデノウイルスベクターを用いた KAT-1 の発現実験。
- (2) KAT-1 の培養細胞での発現実験。
- (3) ヒトの相同遺伝子 (CCBL1) の解析。
- (4) KAT-1 欠損マウスの作製を目的としたターゲティングベクターの構築。

〈研究期間の成果〉

- (1) 野生型と変異型 KAT-1 cDNA および野生型のアンチセンス鎖を発現する合計 3 種類のアデノウイルスベクターを作製し、その発現を確認した。
- (2) 経静脈的および延髄への選択的投与を行い、in vivo の指標への影響を調べた。延髄への投与により、SHR の血圧と脈拍の減少が確認された (図)。
- (3) KAT-1 のヒト相同遺伝子 (CCBL1) の SNP の探索を行い、プロモーター活性に影響を与える頻度の高い SNP (-237C/T) を同定した。
- (4) ターゲティングベクター作製を目的に、マウスの KAT-1 遺伝子を含むクローンを単離してその構造解析を行った。

〈国内外での成果の位置づけ〉

KAT-1 に関して、オーストラリアのグループと共同研究を行っている。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

アデノウイルスベクターの完成に予想以上に時間がかかった。不純ウイルスの混入などが原因であった。

〈今後の課題〉

- (1) 完成したベクターを用いて発現実験を継続する。
- (2) 同定した SNP を用いてヒト関連研究を行う。
- (3) KAT-1 欠損マウス作製を完了する。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 1) 論文/プロシーディング
0303201304
Kwok, J.B., Kapoor, R., Gotoda, T., Iwamoto, Y., Iizuka, Y., Yamada, N., Isaacs, K.E., Kushwaha, Y.Y., Church, W.B., Schofield, P.R., Kapoor, V., A missense mutation in kynurenine aminotransferase-1 in spontaneously hypertensive rats. *J. Biol. Chem.*, 277 (39), 35779-35782 (2002).
- 2) データベース/ソフトウェア
なし
- 3) 特許など
なし
- 4) その他顕著なもの、
なし

