

化学誘導血圧変異マウスの開発と高血圧遺伝子座解析

●杉山 文博¹⁾ ◆古川 敏紀²⁾

1)筑波大学動物実験センター 2) 広島大学医学部

〈研究の目的と進め方〉

ヒトの高血圧原因遺伝子は未だ同定されていない。その理由のひとつは高血圧発症維持が複数の遺伝子により行われているためである。疾病の責任遺伝子解明には表現型に由来したアプローチがある。我々は本研究において高血圧発症に関わる新規な遺伝子を探索するためENUミュータジェネシスにより血圧変異マウスを作製することと、近交系マウス系統間における血圧差を利用し、高血圧関連遺伝子座を同定することを目的として研究を進めた。

〈研究開始時の研究計画〉

- 1) ENUミュータジェネシスによる変異マウス作製
- 2) 近交系マウスの高血圧遺伝子座解析

〈研究期間の成果〉

ENU変異マウス作製は、アンギオテン受容体type-1a遺伝子欠損マウスを基盤系統としてENUミュータジェネシスを行った。G1世代約500匹を作出した。これらマウスについて血圧解析を実施したが、血圧変異マウスを得ることはできなかった。

近交系マウス血圧QTL解析は平均血圧に差が2つの系統、CBA/CaJとBALB/cを発見した。この両系統のF2世代200匹を150個のマイクロサテライトマーカーを用いてゲノムワイドスクランを実践した。メインスクランにて第7染色体と第15染色体のマーカーに連鎖する血圧QTLを同定し、これらの解析から合計2個のマウス血圧QTLを明らかにした。

〈国内外での成果の位置づけ〉

これまでの我々のである。以下がその結果である。

マウス血圧関連量的形質遺伝子座一覧

QTL	Chr	cM	Markers	Effect
Bpq1	1	40-60	D1Mit334	Main
Bpq2	1	70-90	D1Mit14	Main
Bpq3	4	18-38	D4Mit164	Main
Bpq4	5	70-90	D5Mit31	Main
Bpq5	6	66-80	D6Mit15	interaction
Bpq6	15	0-25	D15Mit175	interaction
Bpq7	7	35-50	D7Mit31	Main

これらマウス血圧QTLはラットやヒトにおいて報告されている血圧QTLと相同な領域にマップされた。従って、近交系マウスからの血圧遺伝子座解析アプローチは高血圧責任遺伝子を解明することに有用であることが示唆された。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

ENU変異マウスより、血圧変異マウスを探索できなかった。より大規模なスクリーニングを必要とする。

〈今後の課題〉

多系統における近交系マウス血圧QTL解析が必要である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) 論文

Takimoto-Ohnishi E, Saito T, Ishida J, Ohnishi J, Sugiyama F, Yagami K, Fukamizu Differential roles of renin and angiotensinogen in the feto-maternal interface in the development of complications of pregnancy. *Mol Endocrinol.* 2005 19: 1361-72.

Tsukahara C, Sugiyama F, Paigen B, Kunita S, Yagami K. Blood pressure in 15 inbred mouse strains and its lack of relation with obesity and insulin resistance in the progeny of an NZO/HILtJ x C3H/HeJ intercross. *Mamm Genome.* 2004 15: 943-50.

Saito T, Ishida J, Takimoto-Ohnishi E, Takamine S, Shimizu T, Sugaya T, Kato H, Matsuoka T, Nangaku M, Kon Y, Sugiyama F, Yagami K, Fukamizu A. An essential role for angiotensin II type 1a receptor in pregnancy-associated hypertension with intrauterine growth retardation. *FASEB J.* 2004 18: 388-90.

Sugiyama F, Churchill GA, Li R, Libby LJ, Carver T, Yagami K, John SW, Paigen B. QTL associated with blood pressure, heart rate, and heart weight in CBA/CaJ and BALB/cJ mice. *Physiol Genomics.* 2002 10:5-12.

Sugiyama F, Churchill GA, Higgins DC, Johns C, Makaritsis KP, Gavras H, Paigen B. Concordance of murine quantitative trait loci for salt-induced hypertension with rat and human loci. *Genomics.* 2001 71:70-7

Sugiyama F, Yagami K, Paigen B. Mouse models of blood pressure regulation and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2001 3: 41-8.

2) 著書等

杉山文博、八神健一、深水昭吉 高血圧研究のための遺伝子操作マウス 血管と内皮 2000 10: 393-399

杉山文博、八神健一、深水昭吉 高血圧：昇圧・降圧因子 生体の科学 2000 393-399