

氏名・(本籍) 辻田 靖之 (滋賀県)
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 博士第370号
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日 平成13年3月26日
学位論文題目 Genetic mapping of quantitative trait loci influencing left ventricular mass in rats
(ラットにおいて左室重量に影響を及ぼす量的形質座位の遺伝的マッピング)

審査委員 主査 教授 佐藤 浩
副査 教授 三ツ浪 健一
副査 教授 木之下 正彦

論文内容の要旨

【目的】

左室肥大は心疾患患者において独立した予後規定因子である。高血圧は左室肥大の原因となるが、血圧値と左室心筋重量 (LV mass : left ventricular mass) は必ずしも比例関係をとらない。遺伝的背景を含む血圧以外の因子が左室肥大の形成に重要であると思われる。左室肥大の原因となる遺伝子を同定することにより、患者のリスクファクターを探しやすくなり、治療方針を立てやすくなると思われる。今回の研究において我々は、左室肥大に関係する遺伝子をみつけるため、高血圧ストレインラットと正常血圧ストレインラットを交配して得た F2 ラットの全染色体のゲノムスキャンをすることにより、LV mass 増加に影響を及ぼす量的形質座位 (QTL : quantitative trait loci) のマッピングを行った。

【方法】

本研究では高血圧ラットとして高血圧自然発症ラット (SHR/Izm) を、また正常血圧ラットとして Lewis ラット (LEW/Crj) を使った。両者を交配させ F1 ラットを作製し、F1 ラット同士を兄妹交配させ49匹のオスの F2 ラットを得た。24週令で体重を測った後、ペントバルビタールで麻酔し、ポリエチレンカテーテルを右の大動脈に挿入した。手術の4日後、覚醒時の平均動脈圧 (MAP : mean arterial pressure) を直接カテーテル法で測定した。血圧測定後安楽死させ、心臓を摘出し、左心室重量を測定した。体重の影響を除くため、体重から算出した予想左心室重量で左心室重量を割った LV mass index を算出した。肝臓から DNA を抽出した。155個のマイクロサテライトマーカーを使って PCR 法で遺伝型決定を行った。リンケージマップを作った後、Map Manager QT コンピュータプログラムを使って multiple QTL model mapping 法で QTL 解析を行った。QTL 解析の結果は LOD score で3.4 (優性遺伝、劣性遺伝)、あるいは3.3 (共優性遺伝) 以上を有意とみなした。

【結果】

QTL 解析により MAP の QTL が1つと LV mass index の QTL が2つ検出された。1つめの座位は染色体17番の D17Rat52 のあたりに認められた (LOD=3.71)。SHR/Izm アレルについてホモ接合のラットの LV mass index の平均値は LEW/Crj アレルについてホモ接合のラットに比べて7%大きかった。ヘテロ接合のラットの LV mass index は SHR/Izm アレルについてホモ接合のラットとほぼ同じで、この座位での遺伝の型が優性遺伝であることが考えられる。この座位の遺伝型において MAP は有意差はなかった。2つめの座位として染色体7番に LV mass index と MAP の両方に影響を及ぼす座位を D7Rat112 付近に認められた。LV mass index についての LOD score は3.45で、SHR/Izm アレルについてホモ接合のラットは LEW/Crj アレルについてホモ接合のラットに比べて11%平均値が大きかった。ヘテロ接合のラットの LV mass index の平均値はこの両者

の中間にあり、このことからこの遺伝の型は共優性遺伝であることが考えられる。この座位はMAPとも連鎖しておりLOD scoreは3.95であった。SHR/Izmアレルについてホモ接合のラットのMAPの平均値はLEW/Crjアレルについてホモ接合のラットにくらべ有意に高かった。

【考察】

血圧と独立して左室重量に影響を及ぼす座位を染色体17番に認めた。染色体17番の座位はD17Rat52付近にありq腕末端の近くである。これまでD17Rat52の周囲には遺伝子の情報がほとんどない。また血圧とLV massの両方に影響を及ぼす座位を染色体7番のD7Rat112のあたりに認めた。これまでDahl食塩感受性ラットとLewisラットの交配したF2解析において、D7Rat112の近くのステロイド11 β 水酸化酵素(CYP11B1)の遺伝子のあたりに左室重量と血圧に影響を及ぼす座位があることが報告されている。Dahl食塩感受性ラットを背景としてCYP11B1をDahl食塩抵抗性ラットのものに置き換えたコンジェニックラットによって、この場所にLV massと血圧の両方に影響を及ぼすQTLが存在することが確かめられている。アルドステロン合成酵素遺伝子(CYP11B2)もこの近くにある。ヒトにおいてCYP11B2遺伝子のバリエーションが左室肥大と関係していたり、血圧と関係していることが報告されている。我々の実験でSHR/Izmストレインの血漿アルドステロンレベルやアルドステロン-血漿レニン活性比はLEW/Crjストレインに比べて著しく高かった。それゆえにSHR/IzmではCYP11B2は高血圧や左室肥大の候補遺伝子かもしれない。

【結論】

我々の所見により染色体17番に血圧と独立して左室心筋重量に影響を及ぼす遺伝子が存在する可能性と、染色体7番に血圧に依存して左室心筋重量に影響を及ぼす遺伝子が存在する可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

心肥大は心疾患患者において独立した予後規定因子であり、その遺伝的素因を調べることは臨床上有用である。本研究は高血圧自然発症ラットにおいて左室肥大に影響を及ぼす染色体領域をゲノムスキャンで調べたものである。

以下にその結果を示す。

- 1) 血圧と独立して左室心筋重量に影響を及ぼす座位を染色体17番のD17Rat52付近に認めた。この位置には心筋リアノジン受容体が存在する。
- 2) 血圧と左室心筋重量の両方に影響を及ぼす座位を染色体7番のD7Rat112付近に認めた。この位置にはステロイド11 β 水酸化酵素やアルドステロン合成酵素遺伝子が存在する。

以上の結果より、ラットにおいて染色体17番に血圧と独立して左室心筋重量に影響を及ぼす遺伝子が存在し、染色体7番に血圧に依存して左室心筋重量に影響を及ぼす遺伝子が存在する可能性が示された。特に染色体17番の領域は、今回初めて示されたもので、本研究の結果が今後、心肥大の病態生理の解明に寄与すると考えられる。

よって、本論文は博士(医学)学位授与に値するものと評価された。