

機関番号：15201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500374

研究課題名 (和文) 遺伝的高血圧モデルの再構築: 2重～4重コンジェニックラット作成による試み  
 研究課題名 (英文) Reconstruction of a genetic model rat of hypertension: Construction of double to four-fold congenic strains

研究代表者

崔 宗虎 (Cui ZH)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：50379690

研究成果の概要 (和文)：遺伝的高血圧モデルの再構築：2重～4重コンジェニックラット作成の試み

研究成果の概要 (英文)：Reconstruction of a genetic model rat of hypertension: Construction of double to four-fold congenic strains

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 2009年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 2010年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：実験動物学

科研費の分科・細目：実験動物学

キーワード：疾患モデル・コンジェニックラット

## 1. 研究開始当初の背景

いくつかの遺伝的高血圧モデルラットを用いた遺伝解析によって、ラットゲノム上に多くの高血圧遺伝子存在領域が同定されている。現在、このような領域（**血圧 QTL**）を高血圧モデルラットのゲノムから除去して正常血圧ラット由来の同領域を入れ替えたコンジェニック系統を作ることで、その効果を確認することが広く行われている(1)。しかし、逆に正常血圧ラットのゲノムに高血圧モデル由来の血圧 QTL を導入して、モデルと同等の明らかな高血圧を達成したという報告はない。これは、「高血圧を起こすには複数の遺伝子の相互作用が必要なため」と

説明されているが、それを証明する科学的根拠は乏しい。

我々は、この問題に取り組むためには、遺伝子間相互作用のある高血圧遺伝子領域を同定することが必要と考え、すでに完成していた第1染色体高血圧遺伝子領域を有するコンジェニックラット(WKYpch1.0、文献2)と SHRSP を交配して遺伝解析を行い、「**第1染色体高血圧遺伝子と相互作用をする高血圧遺伝子**」の存在領域を同定した(未発表データ)。本研究ではその成果にもとづいて、正常血圧ラットを背景に数個の血圧 QTL のみが SHRSP に由来するコンジェニックラットを作成し、それ

らの遺伝子領域の相互作用で**再構築**  
**SHRSP**の作成を試みた。

## 2. 研究の目的

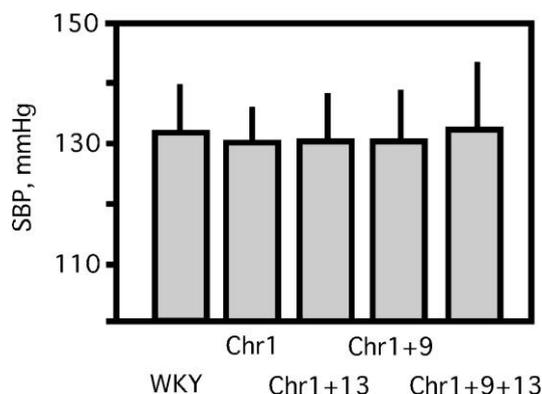
上述のごとく、これまでの QTL 解析、コンジェニックラット解析の結果に基づいて複数の染色体にまたがる QTL を組み合わせた 2 重~4 重コンジェニックラットの作成を通して、SHRSP の「再構築」を行うことが目的である。

## 3. 研究の方法

これまでの QTL 解析で明らかになっていた第 1, 9, 13 染色体上の高血圧関連領域を主体として、これに SHRSP を背景に WKY 由来の染色体を導入したコンソミックラットで血圧の明らかな低下を観察した第 3, 4 染色体を加えて第 1 染色体を基軸にこれと組み合わせる形で 2 重コンジェニックラットを作成する。具体的には WKY をベースに第 1 染色体を SHRSP に置き換えたコンジェニック WKYph1.0 を SHRSP と戻し交配し、遺伝マーカーをモニターしながら、第 3 染色体などがヘテロになるようにしてこれを 5 から 6 世代繰り返すことでターゲット領域のみがヘテロで第 1 染色体は SHRSP ホモ接合体、他の領域は WKY ホモ接合体となるラットを作成し、最終的にこれを兄妹交配して 2 重コンジェニックラットを作る。このような戻し交配を順次積み重ねることによってさらに 3 重、4 重コンジェニックラットを作成する。得られたコンジェニックラットは tail-cuff 法により血圧を測定し、親系統である WKY との間に有意な血圧上昇をみるかどうか検討する。

## 4. 研究成果

(1) QTL 解析をベースに、第 1, 9, 13 染色体をターゲットに作成した 3 系統の 2 重、3 重コンジェニックでは、血圧の上昇はみられなかった (下図)。この成果は現在論文作成中である。



(2) SHRSP を背景に作成したコンソミックラットにおいて明らかな血圧低下を示した第 3, 4 染色体について、2 重コンジェニックを作成した。まだ十分な数のラットで血圧の評価が出来ていないが、数匹のラットで測定した限りでは血圧の有意な上昇はみられていない。

以上から、これまでに検討した限りでは有限の染色体領域の組み合わせで SHRSP を再現することには成功していない。WKY を背景にしたこれまでの検討では baseline の血圧に差が無くともストレス反応性が亢進していることが分かっており、今後は 2 重 3 重コンジェニックラットにおいてもより詳細な表現形質の検討が必要と考える。

この意味からも多くの研究者にこれらのラットを使用してもらうため、完成したコンジェニック系統はすべて National BioResource Project-Rat に寄託する予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

①Xiao B, Harada Y, Kawakami K, Nabika T. A 1.8-Mbp fragment on chromosome 1 affects sympathetic response to stress: evaluation in reciprocal congenic strains between stroke-prone spontaneously hypertensive rat and Wistar-Kyoto rat. *J Hypertens*. 2011;29(2):257-65.

②Yao H, Nabika T. Characterizing photothrombotic distal middle cerebral artery occlusion and YAG laser-induced reperfusion model in the Izumo strain of spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(1):57-63.

③Sakurai-Yamashita Y, Nabika T, Niwa M. Blood pressure-independent factors determine the susceptibility to delayed neuronal death in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30(2):283-7.

④Daisu M, Hatta T, Sakurai-Yamashita Y, Nabika T, Moritake K. Quantitative analysis of delayed neuronal death in the hippocampal subfields of SHRSP and SHR. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(4):557-62.

⑤ Iigaya K, Kumagai H, Nabika T, Harada Y, Onimaru H, Oshima N, Takimoto C, Kamayachi T, Saruta T, Itoh H. Relation of blood pressure quantitative trait locus on rat chromosome 1 to hyperactivity of rostral ventrolateral medulla. *Hypertension*. 2009;53(1):42-8.

⑥ Ishikawa N, Harada Y, Maruyama R, Masuda J, Nabika T. Genetic effects of blood pressure quantitative trait loci on hypertension-related organ damage: evaluation using multiple congenic strains. *Hypertens Res*. 2008;31(9):1773-9.

⑦ Wang T, Takabatake T, Kobayashi Y, Nabika T. Sympathetic regulation of renal function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats congenic for chromosome 1 blood pressure quantitative trait loci. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(11):1365-70.

⑧ Wang T, Nabika T, Notsu Y, Takabatake T. Sympathetic regulation of the renal functions in rats reciprocally congenic for chromosome 1 blood pressure quantitative trait locus. *Hypertens Res*. 2008;31(3):561-8.

[学会発表] (計 19 件)

- ① Cui ZH, Ozawa T, Gandolgor T-A, Xiao B, Kawakami K, Nabika T: Synergic effect of two QTLs on chromosome 1 and 18 accounts for the difference of stroke-susceptibility between SHR and SHRSP; A study on a double-congenic strain. The X VIII th International Workshop on Genetic Systems in the Rat. November 30–December 3, 2010. Kyoto, Japan.
- ② Xiao B, Nabika T: Effect of a 1.8-Mbp genomic fragment on chromosome 1 on sympathetic response to stressors: Evaluation in reciprocal congenic strains between SHRSP and WKY. The XVIIIth International Workshop on Genetic Systems in the Rat. November 30–December 3, 2010. Kyoto, Japan.

③ 並河 徹: ラット第 1 染色体上の 1.5Mbp の領域が SHRSP のストレス反応性に関与する. 第 33 回日本高血圧学会総会, 福岡, 2010 年 10 月 15~17 日.

④ Xiao B, Nabika T: Effect of a small genomic fragment on chromosome 1 on sympathetic response to stressors: Evaluation in reciprocal congenic strains between SHRSP and WKY. 6<sup>th</sup> International ISP Congress and 14<sup>th</sup> International SHR Symposium. September 22–25, 2010. Montreal, Canada.

⑤ 並河 徹: 心血管疾患のモデル動物: SHR and beyond. 第 32 回日本高血圧学会総会, 大津市, 2009 年 10 月 1 日~3 日

⑥ Kawamura H, Mitsubayashi H, Saito N, Nabika T: Circadian Variations in Systolic Blood Pressure, Heart Rate and Locomotor Activity in Congenic Rats. 63<sup>rd</sup> High Blood Pressure Research Conference 2009, InterContinental Chicago O'Hare Hotel, Chicago, IL, September 23–26, 2009

⑦ 河村 博, 三ッ林裕巳, 斎藤 昇, 石山芳則, 並河 徹: SHRSP/Izm より良いコンジュニック・ラットの活動量と血圧の関係. 第 45 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 東京都, 2009 年 9 月 4 日~5 日

⑧ 肖 冰, 並河 徹: A small fragment on chromosome 1 controls urinary volume and norepinephrine excretion during cold stress. 第 45 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 東京都, 2009 年 9 月 4 日~5 日

⑨ Kawamura H, Mitsubayashi H, Saito N, Ishiyama Y, Kadota T, Nabika T: Circadian Variations in Arterial Pressure, Heart Rate and Locomotor Activity in Congenic Rats. Proceedings of the XXXVI International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, Kyoto, Japan, July 27–August 1, 2009

- ⑩ 崔宗虎, 平嶋 司, 渡邊 武, 並河 徹: 脳卒中関連 QTL 領域における microsatellite marker の多型検索. 第 56 回日本実験動物学会総会, さいたま市, 2009 年 5 月 14 日～16 日
- ⑪ 肖 冰, 原田祐治, 川上浩平, 網野 寛, 崔宗虎, 並河 徹: Ship2 遺伝子多型はラット耐糖能に関与しない. 第 44 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008 年 11 月 21 日・22 日, 出雲市
- ⑫ 大洲光裕, 八田稔久, 山下康子, 並河 徹, 森竹浩三: SHRSP における海馬 CA1 領域遅発性神経死の定量解析. 第 44 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008 年 11 月 21 日・22 日, 出雲市
- ⑬ 川上浩平, 下崎俊介, 頓宮美樹, Sultana Razia, 土倉 寛, 野村正人, 小林裕太, 並河 徹, 山田高也: メタボリックシンドロームモデルラット (SHR/cp) に対する給餌制限の効果. 第 44 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008 年 11 月 21 日・22 日, 出雲市
- ⑭ 崔宗虎, 原田祐治, 並河 徹: 脳卒中感受性領域のコンジェニックラットにおける表現形質検索. 第 44 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008 年 11 月 21 日・22 日, 出雲市
- ⑮ 仲本みのり, 大屋祐輔, 山里正演, 崎間敦, 並河 徹, 瀧下修一: コンジェニックラット (WKYpchl.0) における慢性的な環境ストレス負荷による血圧への影響. 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9 日～11 日
- ⑯ 並河 徹: SHRSP をもとに作成したコンジェニックラットを用いた高血圧関連形質の解析, 第 31 回日本高血圧学会総会, 札幌, 2008 年 10 月 9 日～11 日
- ⑰ Nabika T, Wang T, Xiao B, Cui ZH, Kawakami K, Notsu Y, Masuda J: Evaluation of the Sympathetic Response to the Cold Stress in a Series of Reciprocal Congenic Strains for the Chromosome-1 QTL. 13<sup>th</sup> International SHR Symposium, Prague, June 20-22, 2008
- ⑱ Nabika T: Rat Models-Tools for

Understanding Genotype as an Interface between Environment and Phenotype. 13<sup>th</sup> International SHR Symposium, Prague, June 20-22, 2008

- ⑲ 石川典由, 原田祐治, 益田順一, 並河 徹: SHRSP をもとに作成したコンジェニックラットを用いた高血圧関連形質の解析. 日本実験動物科学技術 2008 (第 55 回日本実験動物学会総会, 第 42 回日本実験動物技術者協会総会: 両総会の合同大会), 仙台市, 2008 年 5 月 15 日～17 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

崔宗虎 (Cui ZH)

島根大学・医学部・助教

研究者番号: 50379690

### (2) 研究分担者

並河 徹 (Nabika Toru)

島根大学・医学部・教授

研究者番号: 50180534

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: