

アンジオテンシノーゲン遺伝子による
高血圧発症の機構解明に関する研究

(課題番号：10470504)

平成10年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 羽 田 明

(旭川医科大学医学部公衆衛生学講座)

は し が き

研究組織

研究代表者：羽田 明（旭川医科大学医学部・教授）

研究分担者：井ノ上逸朗（東京大学医科学研究所・助教授）

研究経費

平成 10 年度 7,300 千円

平成 11 年度 4,900 千円

計 12,200 千円

目 次

| | | |
|--------------|-------|----|
| I. 研究成果 | | 5 |
| II. 研究発表 | | 10 |
| III. 発表論文の別刷 | | 17 |

I. 研究成果

【研究の背景】

本態性高血圧は複数の遺伝子が関与している，これまで「体質」と呼ばれてきた遺伝要因と，肥満，食塩過剰摂取，ストレスなどの生活習慣要因や外部刺激要因からなる環境要因により発症する疾患である．そのため，本症は糖尿病，虚血性心疾患などの生活習慣病と同様，多因子遺伝病の範疇に入る．わが国は世界の中でも少子高齢化のスピードが最も早く，それに伴う医療費の増大と経済不振が相まって，将来の展望が見えにくくなっている．これに対する処方箋のひとつが自立した高齢者の割合を増やすことである．その為には生活習慣病の発症を減少させることが必須である．日本では死亡原因としてがんが圧倒的に多いが，罹患率という点から見ると高血圧が最も多く，次いで糖尿病である．わが国では生活習慣病の予防対策として，「健康日本 21」という計画を策定した．この計画は 10 年間で達成すべき目標値を定め，その達成度を評価して行くものであるが，生活習慣要因の是正が主要な目的である．本態性高血圧の原因となっている遺伝子が明らかとなれば，高血圧を発症しやすいヒトを発症前に明らかにし，発症予防（生活習慣是正あるいは発症予防薬投与）をおこなう，あるいは画期的な治療薬を開発するなどが可能になると思われる．すなわち，「健康日本 21」に加えて，個々人が体質として持っている遺伝要因を明らかにすることにより，オーダーメイドの医療，健康管理を実現できれば，さらに効果が見込める．

高血圧の原因遺伝子を探す方法として，①成因に関与していると疑われる候補遺伝子をひとつずつ検討していく候補遺伝子アプローチと②ゲノムに広く存在している遺伝子多型をマーカーとして，高血圧に関与する遺伝子座位をさがすゲノムワイドスクリーニングがある．②のゲノムワイドスクリーニングが今後最も有力視されている方法である．多型として SNPs (single nucleotide polymorphisms) を使うが，今のところ，1) 利用できる SNPs 数がまだ十分でなく，見逃す可能性がある，2) SNPs 多型のタイピングコストがまだ高く，膨大な研究費を要する，などの問題点がある．我々も遺伝要因の関与が強いと思われる高血圧症例を①50 歳以前に発症，②第一度近親内に少なくとも 1 人高血圧の患者がいる，③BMI が 27 未満，の 3 条件でえらびだし，その 100 例を使用してゲノムワイドスクリーニングを開始したところである．一方，候補遺伝子アプローチではこれまで多くの研究が行われてきた．その中でも罹患同胞対を使用した連鎖解析法で関与が示され，引き続きおこなわれた，遺伝子内の SNPs を使った関連解析でも有意な結果となったアンジオテンシノーゲン遺伝子

(AGT)が最も確からしい遺伝子である。AGTはレニン-アンジオテンシン系(RAS)の基質であるが、RASは出血などの脱水状態や低血圧に応じて活性化され、体内に水とナトリウムを貯留し血圧を正常に回復させる。腎血管性高血圧や悪性高血圧などによってRASが亢進すると、重症高血圧になることは良く知られている。また、RASを抑えるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体ブロッカーが高血圧治療に用いられていることからRASの高血圧における重要性は明らかである。

AGT遺伝子の第2エクソンにM235T多型が存在する。このうちT235アリルの頻度は高血圧患者群において正常血圧群よりも高く、血中のアンジオテンシンゲン濃度とも相関があることがわかっている。その後の解析により、AGT遺伝子のプロモーターに存在するG-6A多型がM235T多型とほぼ完全に連鎖していることが明らかとなった。すなわちG-6Aが発現調節に関与していて、M235Tは連鎖しているマーカーである可能性が高い。M235T多型の頻度は人種差が大きく、TT型の頻度は黒人、日本人、白人の順に高い。さらにマカカやゴリラなどの類人猿では100%、TT型であることから、人類の祖先は低塩分環境でも血圧を維持するのに有利なTT型が元来の遺伝子型であったと考えられる。環境の変化により、食塩を摂取するようになって高血圧を来しやすい遺伝子型になったという説も提唱されている。

我々はこれまで、遺伝子多型の意味を実験的に確かめるため、ヒトAGT遺伝子のプロモーター活性を細胞への遺伝子導入などを使って調べた¹⁾。核蛋白抽出液を使ったDNA結合実験、AGT遺伝子のプロモーターとレポーター遺伝子のフュージョン遺伝子のアッセイにより、G-6A遺伝子多型がAGT遺伝子の転写活性に影響を及ぼしていることがわかった。しかし、この実験は*in vitro*の実験であり、実際の*in vivo*でも同じような事が観察されるかは不明である。一方、ノースカロライナ大学のSmithies等は、AGTのコピー数のみが異なるマウスを作製した^{2), 3)}。遺伝子のノックアウトと人工的に導入した遺伝子重複、およびその掛け合わせにより、AGTコピー数が1から4個のマウスができた。各遺伝子型をもつマウスの血圧を測定したところ、コピー数が1個増えるごとに約8 mmHgの血圧上昇が観察された。また、Morganら⁴⁾はM235Tのヘテロである39名の妊婦の胎盤を使って、T235とM235の核アリルからの転写活性を検討した。その結果、T235アリル由来のmRNAがM235アリル由来よりも多いことを観察した。

【目的】

本研究の目的は、以下の二つである。

- ① *in vitro*で観察されたアリルの違いによる発現が、実際の人間の臓器(*in*

vivo)でも観察できるか。

② コピー数の異なるマウスにおいて、コピー数による血圧の違いを確かめた後、塩分負荷が、血圧にどのような影響を与えるか検討する。

①の目的のために、ヒト臓器として、心臓と肝臓を対象とした。インフォームドコンセントをとった後、心臓は冠動脈バイパス形成術時に得られる右心耳組織を集めた。また、肝臓組織は肝疾患診断を目的とした肝生検時の組織検査後にあまった組織を使用した。また、②の目的のために、ノースカロライナ大学の Smithies の研究室から AGT 遺伝子のコピー数が 1 と 3 であるマウスを譲り受け、動物舎で繁殖し実験に用いた。

【方法】

①AGT 遺伝子の in vivo expression

遺伝子DNAを基質としたPCRをコントロールとし、組織から抽出したtotal RNAからRT-PCRによって得たDNAを基質としたPCRでT235アリルとM235アリルからの転写活性をautoradiogram上で測定し、その比を計算した。

1) 遺伝子DNAからのPCRには以下の158bpの塩基配列を増幅した(図1)。

図1. 遺伝子DNAの増幅

```
ACTTCACAGAACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGATTGACAGGTTCATGCAGGCTG  
TGACAGGATGGAAGACTGGCTGCTCCCTGATGGGAGCCAGTGTGGACAGCACCC  
TGGCTTTCAACACCTACGTCCACTTCCAAG//GTAAGGCAAACCTCTCTGCT
```

下線はプライマー作製部分。//はエクソン2とイントロン2の境界。

ATGは235番目のメチオニンコドンを示す。

2) cDNAは以下の212bpを増幅した(図2)。

図2. cDNAの増幅

```
ACTTCACAGAACTGGATGTTGCTGCTGAGAAGATTGACAGGTTCATGCAGGCTG  
TGACAGGATGGAAGACTGGCTGCTCCCTGATGGGAGCCAGTGTGGACAGCACCC  
TGGCTTTCAACACCTGCGTCCACTTCCAAGGGAAGATGAAGGGCTTCTCCCTGC  
TGGCCGAGCCCCAGGAGTTCTGGGTGGACAACAGCACCTCAGTGTCTGTT
```

235CP 5'-TCAGGGAGCAGCCAGTCTTC-3'

T235 5'-TGTCCACACTGGCTCCCG-3'

M235 5'-TGCTGTCCACACTGGCTCCCA-3'

二重下線は235CP、波線はM235のプライマー部分を示す。

cDNA を鋳型として ^{32}P で末端標識した 235CP をコモンプライマーとし、3 塩基、長さが異なる T235 および M235 をくみあわせ、Taq リガーゼによって、それぞれの組合せでプライマーのライゲーション反応をおこなった。

3) 発現を比較

反応産物をエタノール沈殿し、15%変性アクリルアミドゲル電気泳動をおこなった。泳動後、ゲルの情報を Fuji の BAS2000 システムにより取り込んだ後、M235(41 塩基)と T235(38 塩基)に相当するバンドの濃さで発現量の比較をおこなった。

②AGT 遺伝子のコピー数が異なるマウスを使った実験

- 1) 1 コピーのマウスと 3 コピーのマウスを掛け合わせるにより、1 コピーから 4 コピーまでの AGT 遺伝子を持つマウスを繁殖させた。
- 2) 各コピー数のオスを 8%塩分負荷群と 0.8%の通常飼料で飼育し、血圧の推移を検討した。
- 3) 血圧測定は tail-cuff 法でおこなった。

【結果】

①AGT 遺伝子の in vivo expression

- 1) 冠動脈バイパス術時に得られた右心耳の組織は、その場で液体窒素により凍結し、 -80°C で保存した。最終的に 64 検体を得ることができた。
- 2) 心臓組織 64 例を通常の方法で M235T タイピングしたところ、11 例がヘテロであった。
- 3) 11 例における T235/M235 の比は、遺伝子 DNA での比で修正後、1.08, 1.04, 1.17, 1.12, 1.06, 1.05, 1.23, 1.02, 1.06, 1.17, 1.00 であった。平均 1.09 であり、T235 アリルからの発現が M235 アリルからの発現よりも、平均 10% 程度多いことがわかった。
- 4) これは T235 アリルからの発現が 10-20%程度多いという in vitro の結果とよく合致している。このことは、T235 アリルからの発現量が小児期から多いことが、中年期以降の本態性高血圧発症の危険要因となっているという仮説を支持するものである。
- 5) 肝臓組織に関しては 10 例の検体で解析したが、ヘテロは 1 例のみであり、T235 の発現が多かったが、症例数が少ないため、はっきりしたことは言えない。
- 6) 現在、蛍光プライマーを用いた SSCP 法の精度と感度が良好であることがわかったので、同じ検体を使用して、追試を続けている。

③AGT 遺伝子のコピー数が異なるマウスを使った実験

- 1) 各コピー数のマウス(1~4)の血圧を測定した。その結果、開発者の論文に記載されたように、コピー数に応じて、血圧が上昇する傾向があった。
- 2) AGT コピー数が 1, 2, 3, 4 のオスを 5-6 匹ずつ、8%の塩分含有飼料摂取群と 0.8%の通常飼料群の分けて飼育し、経時的に血圧を測定した。しかし、塩分摂取による、血圧の有意な差異はいずれのコピー数の群でもみられなかった。原因として血圧測定自体が不安定であること、この実験に使用したマウスでは塩分感受性が低いこと等が考えられる。
- 3) 現在低塩分飼料(0.3%)を注文し、飼育を始めた。腎臓において、高塩分飼料群と低塩分飼料群の間に、発現量に差がある遺伝子が高血圧発症に関与している可能性があるとの仮説の基に、実験を進めている。

1) Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quaxkenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 99, 1786-1797, 1997

2) Smithies O, Kim HS. Targeted gene duplication and disruption for analyzing quantitative genetic traits in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 3612-3615, 1994

3) Kim HS, Kregge JH, Kluckman KD, Haganman JR, Hodgins JB, Best CF, Jennette JC, Coffman TM, Maeda N, Smithies O. Genetic control of blood pressure and angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 2765-2739, 1995

4) Morgan T, Craven C, Nelson L, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries. *J Clin Invest* 100, 1406-1415, 1997

II. 研究発表

(1) 学会誌等 (発表者名, テーマ名, 学会誌名, 巻, 年月日)

欧文

1. Hirayama T, Yamaki E, Hata A, Tsuji M, Hashimoto K, Yamamoto M, Emi M.: Five familial hypercholesterolemia pedigrees with novel mutations of the LDL receptor gene.
J Hum Genet, 43, 250-254, 1998
2. Kamigaki M, Tsuji M, Ishi J, Hata A, Chiba H, Akita H, Hirayama T, Emi M.: Familial hypercholesteryl ester transfer protein deficiency.
Int Med, 37, 523-527, 1998
3. Oike Y, Hata A, Mamiya T, Kaname T, Noda Y, Suzuki M, Yasue H, Nabeshima T, Araki K, Yamamura K.: Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implication for a dominant-negative mechanism.
Hum Mol Genet, 8, 387-396, 1999
4. Oike Y, Takakura N, Hata A, Kaname T, Akizuki M, Yamaguchi Y, Yasue H, Araki K, Yamamura K, Suda T.: Mice homozygous for truncated form of CREB-binding protein exhibit defects in hematopoiesis and vasculo-angiogenesis.
Blood, 93, 2771-2779, 1999
5. Kobashi G, Hata A, Shido K, Kato E-H, Yamada H, Fujimoto S, Kishi R, Kondo K.: Association of a variant of the angiotensinogen gene with pure type of hypertension in pregnancy in the Japanese: Implication of a racial difference and significance of an age factor.
Am. J. Med. Genet., 86, 232-236, 1999
6. Saito T, Okabe M, Hosokawa T, Kurasaki M, Hata A, Endo F, Nagano K, Matsuda I, Urakami K, Saito K. Immunohistochemical determination of the Wilson Copper-transporting P-type ATPase in the brain tissues of the

rat.

Neurosci Let, 266, 13-6, 1999

7. Kobashi G, Yamada H, Asano T, Nagano S, Hata A, Kishi R, Kondo K, Fujimoto S. The factor V Leiden mutation is not a common cause of pregnancy-induced hypertension in Japan.
Seminars in Thrombosis & Hemostasis. 25, 487-9, 1999.
8. Nakajima T, Ota N, Shirai Y, Hata A, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Emi M. Ethnic difference in contribution of Sp1 site variation of COL1A1 gene in genetic predisposition to osteoporosis.
Calc Tissue Int. 65, 352-353, 1999.
9. Kobashi G, Yamada H, Asano T, Nagano S, Hata A, Kishi R, Fujimoto S, Kondo K. Absence of association between a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia in Japanese women.
Am J Med Genet. 93, 122-125, 2000.
10. Ikeda Y, Nakamura T, Takano H, Kimura H, Obata JE, Takeda S, Hata A, Shido K, Mochizuki S, Yoshida Y. Angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.
J Lab Clin Med. 135, 353-359, 2000.
11. Ohmi H, Hirooka K, Hata A, Mochizuki Y. The centenary of the enactment of the law for prohibiting minors from smoking in Japan.
Tobacco Control. 9, 258, 2000.
12. Iwashima Y, Eto M, Hata A, Kaku K, Horiuchi S, Ushikubi F, Sano H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages.
Biochem Biophys Res Com 277, 368-380, 2000
13. Yabe I, Sasaki H, Yamashita I, Tashiro K, Takei A, Suzuki Y, Kida H, Takiyama Y, Nishizawa M, Hokezu Y, Nagamatsu K, Oda T, Ohnishi A,

Inoue I, Hata A. Predisposing chromosome of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) in Japanese.
J Med Genet, in press.

14. Ohmi H, Hirooka K, Hata A, Mochizuki Y. Recent trend of increase in proportion of low birthweight infants in Japan.
Int J Epidemiology, in press.

邦文

1. 羽田 明. 成人病における遺伝子の関与. 臨床成人病 29, 536-540, 1999
2. 羽田 明. 多因子遺伝病. 臨床医 25, 1199-1202, 1999
3. 折茂 肇, 橋本 勉, 坂田清美, 吉村典子, 清野佳紀, 江見 充, 羽田 明, 鈴木隆雄, 細井孝之, 宮尾益理子. 第3回大腿骨頸部骨折 全国頻度調査成績—1997年における新発生 患者数の推定と10年間の推移—. 日本医事新報 3916, 46-49, 1999
4. 羽田 明. 疾病観の変化—遺伝要因と個人責任. 総合臨床 49, 2751-2755, 2000
5. 羽田 明. 産婦人科における生活習慣病などの多因子遺伝病の遺伝カウンセリング. 産婦人科の実際 49, 1997-2002, 2000
6. 羽田 明. 多因子遺伝病. Molecular Medicine 37, 1234-1239, 2000

(2) 口頭発表 (発表者名, テーマ名, 学会等名, 年月日)

国内学会

1. 船水真紀子, 羽田 明, 細井孝之, 折茂 肇, 近藤喜代太郎 :
osteoprotegerin(OPG)遺伝子の構造解析とマイクロサテライト DNA 多型
第43回日本人類遺伝学会 1998年10月14日-16日 甲府
2. 羽田 明, 小橋 元, Ishanov Alisher, 岡本 洋, 北畠 顕, 井ノ上逸朗 :
アンジオテンシノーゲン(AGT)遺伝子多型と心筋における転写活性
第43回日本人類遺伝学会 1998年10月14日-16日 甲府

3. 蒔田芳男, 石井拓磨, 林 時仲, 伊藤善也, 奥野晃正, 羽田 明, 里村健一, 堀川玲子, 立花克彦, 印鑰史衛: 新生児期発症の糖尿病の臨床象と 6 番染色体の partial isodisomy の関連
第 44 回日本人類遺伝学会 1999 年 11 月 17 日-19 日 仙台
4. 大森博之, 船水真紀子, 蒔田芳男, 細井孝之, 折茂 肇, 鈴木隆雄, 近藤喜代太郎, 羽田 明: Osteoprotegerin(OPG)遺伝子の single nucleotide polymorphisms(SNPs)解析
第 44 回日本人類遺伝学会 1999 年 11 月 17 日-19 日 仙台
5. 蒔田芳男, 石井拓磨, 伊藤善也, 羽田 明, 井上 純, 三ツ矢幸造, 押村光雄, 本間文成, 今田研生, 小林正樹, 西園弥生, 大竹 明, 山田 豊: 新生児一過性糖尿病の候補遺伝子
第 45 回日本人類遺伝学会 2000 年 10 月 25-27 日 福岡
6. 千葉伸一, 蒔田芳男, 大森博之, 船水真紀子, 羽田 明, 種村光代, 鈴木 薫: 第 13 番染色体上に存在する無脳症の原因遺伝子の検索
第 45 回日本人類遺伝学会 2000 年 10 月 25-27 日 福岡
7. 大森博之, 船水真紀子, 蒔田芳男, 細井孝之, 折茂 肇, 鈴木隆雄, 猪狩勝則, 中島敏晶, 井ノ上逸朗, 羽田 明骨粗鬆症における Osteoprotegerin(OPG)遺伝子解析
第 45 回日本人類遺伝学会 2000 年 10 月 25-27 日 福岡

国際学会

1. Hata A..Hypertension. Clinical Genetics Workshop, Session 3.Clinical Genetics of Multifactorial Diseases, Radiation Effects Research Foundation. March 3-4, 1999 Hiroshima
2. Makita Y, Inoue J, Mitsuya K, Imada T, Hommma T, Ito Y, Mitamura R, Ishii T, Oshimura M, Hata A. A candidate gene responsible for transient neonatal diabetes.
The American Society of Human Genetics 50th annual meeting, October 3-7, 2000, Philadelphia

招待講演, シンポジウムなど

1. 羽田 明. 遺伝子解析からみた骨形成不全症. 第 10 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 1998 年 12 月 6 日福岡
2. 羽田 明. シンポジウム I. 成人病—ライフスタイルの影響. S-1-1) 成人病における遺伝子の関与 第 33 回 日本成人病学会 1999 年 1 月 14-15 日 東京
3. 羽田 明. 生活習慣病の予防に向けて. 平成 10 年度第 4 回産業医活動促進対策事業研修会 旭川市医師会 1999 年 2 月 5 日 旭川
4. 羽田 明. 遺伝子医療から. 成育医療—より良いライフステージとライフサイクルとをめざして. 第 25 回日本医学会総会 1999 年 4 月 2-4 日 東京
5. 羽田 明. 生活習慣病の遺伝素因とその予防への応用. 第 22 回北海道リポ蛋白研究会 1999 年 4 月 10 日 旭川
6. 羽田 明. 本態性高血圧. common disease 遺伝子研究のトピック. 第 44 回日本人類遺伝学会 1999 年 11 月 17 日-19 日 仙台
7. 羽田 明. 生活習慣病の予防をめざして. 熊本 JA 研修会 2000 年 3 月 9 日 熊本
8. 羽田 明. 多因子疾患解析の現状. 日本衛生学会ワークショップ「ヒトゲノムと保健・医療」2000 年 3 月 28 日, 大阪
9. 羽田 明. 遺伝カウンセリングと生命倫理, 遺伝子解析研究と遺伝子診療. シンポジウム「遺伝子診療: 実施上の問題点」第 7 回日本遺伝子診療学会大会 2000 年 6 月 15 日-6 月 16 日, 浜松
10. 羽田 明. 生活習慣病とオーダーメイド医療. 第 24 回日本産婦人科栄養・代謝研究会 2000 年 8 月 24 日-25 日 名古屋
11. 羽田 明. 住民ニーズに応じた健康教育のための遺伝子解析. 健康政策福祉学会 2000 年 9 月 23 日-24 日 旭川

12. 羽田 明. 健康日本 21 とこれからの保健事業. 国保連合会, 2000 年 9 月 29 日, 札幌
13. 羽田 明. 生活習慣病とオーダーメイド医療. 芦北学園病院 2000 年 10 月 13 日 芦北
14. 羽田 明. 生活習慣病とオーダーメイド医療. 熊本大学医学部小児科同門会総会 2000 年 10 月 14 日 熊本
15. 羽田 明. 生活習慣病とオーダーメイド医療. 旭川血液懇話会 2000 年 12 月 14 日 旭川
16. 羽田 明. 生活習慣病と体質—オーダーメイドの健康管理. 飯塚病院健康管理センター 2001 年 2 月 23 日 福岡
17. 羽田 明. これからの健康管理. 美瑛町ゆけむり研修, 2001 年 2 月 19 日, 美瑛
18. 羽田 明. ヒトゲノム解読によって変わる 21 世紀の健康管理. 飯塚医師会総会 2000 年 2 月 24 日 福岡

(3) 出版物 (著者名, 書名, 出版社名, 年月日)

1. Okabe M, Saito S, Suzuki-Kurasaki M, Saito T, Hata A, Endo F, Nagano K, Urakami K, Matsuda I, Kurasaki M. Relationship between Cu metabolism hereditary disorders and distribution of Cu-metallothionein in kidneys. In Klaassen C (ed) Metallothionein IV. Birkhauser Verlag, Basel, pp413-419, 1999
2. 羽田 明. 遺伝と環境の関連. 北海道医師会シリーズ第 39 篇 環境と健康 三宅浩次, 山村晃太郎編 pp83-85 北海道医師会 1999 年
3. 羽田 明. 本態性高血圧. 分子予防医学 松島綱治編 pp260-265 医学書院 1999
4. 羽田 明. 生活習慣病. 新女性医学大系 28 遺伝の基礎と臨床 pp264-270 中山書店 2000

なった。本手法により、少なくとも末梢神経の損傷時に損傷神経解剖に特異的に遺伝子を導入することが容易になった。本結果は平成9年の日本解剖学会総会で発表した。本手法を応用して発現を抑制する試みを現在も検討中である。

また、特定のトランスジェニック動物やノックアウト動物を用いることにより、神経損傷時の機能解析がどの程度可能であるかも試みた。ここでは、IL-6 やIL-6R を過剰発現している動物で神経軸索損傷後の再生速度が促進することが明らかになった(Hirota et al, J.Exp. Med. 1996)。また、当初癌抑制遺伝子であるp53によって転写が制御されているいくつかの遺伝子が神経再生に関与していると考えられたが、p53ノックアウトマウスを用いた実験では神経軸索再生にはあまり影響を及ぼさないことも明らかになった。(Morita et al, J. Neurosci., 1996)。

本研究関連の仕事で既に学会誌に発表したものを以下に示す。また、トランスジェニック動物の成果を発表した第27回北米神経科学会のアブストラクトも添付する。