

#### 4-1-33 齧蝕感受性決定遺伝子の構造解析

##### <研究概要>

本研究の目的は、多因子疾患である齧蝕症について、発症要因のうちの1つである宿主の感受性に関して遺伝的背景から解析を行い、結果を応用することで齧蝕の発生予防を行おうとするものである。

齧蝕感受性の異なる3つのマウス系統（C3H, C57BL/6, MSM）を用い遺伝的交配から得られたマウスの齧蝕スコアの算定と、遺伝子型タイピングを行うことで量的遺伝形質(QTL)解析を行った。

これらのマウスの組み合わせのうち、C57BL/6とC3Hの交配から得られたマウスを用いて、齧蝕感受性に関与する染色体領域の検出をところ第1番染色体 32.8cM, 第2番染色体の 27.38cM~52.3cM, 第7番染色体 43.7cMと第8番染色体の 50.3cM~74.3cMに齧蝕感受性決定遺伝子が存在することが判明した。また C57BL/6とMSMとの交配では第12番染色体 32.8cMと第13番染色体の 39.3cM付近に有意なQTLが得られた。特に第2番染色体に存在するQTLは効果が強いことが予想されたため、齧蝕感受性に関与する染色体の効果を *in vivo* で解析するためにコンソミックマウスの作成に着手した。今回作成しているコンソミックマウスは齧蝕感受性である C57BL/6の染色体を基本にして、第2番染色体のみ、齧蝕抵抗性マウスである C3Hの染色体に置き換えたものである。

また、GeneChip マイクロアレイシステムを用いて、齧蝕感受性の異なるマウスの顎下腺組織での mRNA 発現量を解析し、唾液分泌と免疫系を制御する候補遺伝子を探索した。違いの認められた遺伝子のうち C3Hにおける発現量が高いものに特徴が見られた。免疫グロブリン（ $\kappa$ 鎖可変領域）IgE結合因子、免疫グロブリン（IgA重鎖）など、免疫系に関与する遺伝子が多数確認できた。また C57BL/6で発現量が高いものには growth arrest specific 5, グルタチオン S 転移酵素等が確認できた。また機能未知の EST も多数確認でき、これら遺伝子の違いが齧蝕感受性に関与している可能性が示唆された。

今回、多くの候補遺伝子が挙げられたが当初予定していた原因遺伝子の特定までは研究費採択期間中にはいたらなかった。

##### <得られた知見>

量的形質遺伝解析の結果、19対あるマウス常染色のうち第2番染色体に特に強い効果を持つ遺伝子の存在が明らかとなった。C3H, C57BL/6, MSMの3つの系統の組み合わせにより、C3H, C57BL/6の組み合わせで検出できたこのQTLがC57BL/6, MSMの組み合わせでは検出できなかったことにより、C3H系統に強い齧蝕抑制遺伝子が存在することが示唆された。同様に GeneChip マイクロアレイシステムを用いた解析でも C3H マウスにおいて特徴的な結果を得た。免疫グロブリン（ $\kappa$ 鎖可変領域; 7.9倍）IgE結合因子（3倍）、免疫グロブリン（IgA重鎖; C57BL/6で発現なし）など免疫系に関与する遺伝子が C57BL/6系統よりも多く発現しており、齧蝕感受性をコントロールする遺伝子のうち、齧蝕を抑制する作用を解析するのに C3H系統を用いているのが最も効果的であることが判明した。