

---

聴覚異常、運動平衡失調、脳波異常を示す  
WTC-*dfk* ラットの原因遺伝子の同定

---

15300141

平成 15 年度～平成 17 年度科学研究費補助金  
(基盤研究(B))研究成果報告書

平成 18 年 5 月

研究代表者 庫本 高志  
京都大学 医学研究科 講師

## <はしがき>

本研究は、京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設で発見された、聴覚異常と運動平衡失調を示す新規突然変異ラット WTC deafness Kyoto の原因遺伝子 (deafness Kyoto, *dfk*) を同定することを目的として開始された。

ポジショナルクローニング法により、WTC-*dfk* ラットには、カリウムチャネルの  $\alpha$  サブユニットをコードする *Kcnq1* 遺伝子に 2,040 塩基対のゲノム欠失が存在することを明らかにした。このゲノム欠失はカリウムイオンの通過するポア領域を含んでいたことから、WTC-*dfk* ラットの KCNQ1 は機能を喪失していると考えられた。

KCNQ1 は、心筋でカリウムチャネルを構成し、遅延整流性の外向き電流を発生させることにより活動電位の再分極に貢献している。ヒトでは *KCNQ1* 遺伝子の変異により、致死性不整脈の危険因子である QT 延長が引き起こされる。*Kcnq1* 遺伝子に変異を持つ WTC-*dfk* においても、心電図上での QT 間隔の延長と T 波の変形が観察され、活動電位の再分極異常が示唆された。

WTC-*dfk* は、その胃液がほぼ中性を示し、無胃酸症であった。胃粘膜の病理像はプロトンインヒビターを投与した場合の病理像に酷似していた。これらは、胃の KCNQ1 チャネルの機能喪失によって  $K^+/H^+$  交換が行われなくなったことに起因すると考えられた。

WTC-*dfk* は検査した全ての音圧と音域について聴性脳幹反応を示さず難聴であった。内耳のコルチ器と前庭で、内リンパ液の欠如に伴う内耳構造の崩壊が認められた。KCNQ1 の機能喪失による内リンパ液へのカリウムイオンの供給不全が、内耳構造の崩壊を引き起こし、結果として、難聴と運動平衡失調をもたらすと考えられた。

さらに、WTC-*dfk* ラットの表現形質をより広範に調べるために、109 項目からなる特性検査を実施した。WTC-*dfk* は WTC に比べ、高血圧を示し、*Kcnq1* が血圧の制御に関与している可能性を示唆した。*Kcnq1* が腎臓の遠位尿細管で発現していることを考慮すると、WTC-*dfk* では腎臓における再吸収に異常があるのかもしれない。今後の研究が期待される。

以上のように、WTC-*dfk* ラットは、KCNQ1 関連疾患を研究する上で、*Kcnq1* 遺伝子に変異を持つ疾患モデルとして利用価値が高い。*Kcnq1* 遺伝子は脳、食道、腎臓、膵臓などの臓器でも発現しており、それら臓器での機能は不明である。ボディサイズが大きいというラットの特徴を活かして、WTC-*dfk* と WTC の表現型を丁寧に比較すれば、思いもよらない *Kcnq1* 遺伝子の機能が明らかになる可能性がある。

WTC-*dfk* ラットは、*Kcnq1* 関連疾患モデルとして、さらに *Kcnq1* 遺伝子機能モデルとして、大いに活用されることを期待する。ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」により、WTC-*dfk* を全世界の研究者に発信できる体制が整えられている。

## 研究組織

研究代表者 : 庫本 高志 (京都大学医学研究科 講師)  
研究分担者 : 桑村 充 (大阪府立大学生命環境科学研究科 講師)  
研究分担者 : 赤池 昭紀 (京都大学薬学研究科 教授)

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	8,600,000		8,600,000
平成16年度	4,100,000		4,100,000
平成17年度	4,100,000		4,100,000
総計	16,800,000		16,800,000

## 研究発表

### (1) 学会誌等

Gohma H, Kuramoto T, Kuwamura M, Okajima R, Tanimoto N, Yamasaki K, Nakanishi S, Kitada K, Makiyama T, Akao M, Kita T, Sasa M, Serikawa T

WTC deafness Kyoto (*dfk*): a rat model for extensive investigations of *Kcnql* functions.  
Physiological Genomics 24(3):198-206, 2006

Kuramoto, T., Gohma, H., Kimura, K., Wedkind, D., Hedrich, HJ., Serikawa, T.

The rat pink-eyed dilution (*p*) mutation: An identical intragenic deletion in pink-eye dilute-coat strains and several Wistar-derived albino strains  
Mammalian Genome 2005 16: 712-719.

Kuramoto T, Morimura K, Nomoto T, Namiki C, Hamada S, Fukushima S, Sugimura T, Serikawa T, Ushijima T.  
Sparse and wavy hair: a new model for hypoplasia of hair follicle and mammary glands on rat chromosome 17.  
Journal of Heredity. 96(4):339-345, 2005.

Kuwamura M, Muraguchi T, Matsui T, Ueno M, Takenaka S, Yamate J, Kotani T, Kuramoto T, Guenet JL, Kitada K, Serikawa T.

Mutation at the *Lmx1a* locus provokes aberrant brain development in the rat.  
Brain Research Developmental Brain Research. 155(2):99-106, 2005.

Kuwamura M, Kanehara T, Tokuda S, Kumagai D, Yamate J, Kotani T, Nakane Y, Kuramoto T, Serikawa T.  
Immunohistochemical and morphometrical studies on myelin breakdown in the demyelination (*dmy*) mutant rat.  
Brain Research. 1022(1-2):110-116, 2004.

Kuramoto, T., Kuwamura, M., Serikawa, T.

Rat neurological mutations cerebellar vermis defect and hobble are caused by mutations in the netrin-1 receptor gene *Unc5h3*.  
Brain Research Molecular Brain Research. 122(2): 103-108, 2004.

Oiso, N., Riddle, SR., Serikawa, T., Kuramoto, T., Spritz, RA.

The Rat Ruby (*R*) Locus is *Rab38*: Identical Mutations in Fawn-Hooded and Tester-Moriyama Rats Derived from an Ancestral Long Evans Rat Sub-Strain.  
Mammalian Genome 15(4):307 - 314, 2004.

Tokuda, S., Kuramoto, T. and Serikawa, T.  
PCR-based genotyping of the rat *Atrn<sup>mv</sup>* mutation.  
Experimental Animals 53(1): 73-76, 2004.

Kuwamura, M., Ando, Y., Takada, A., Kanehara, T., Yamate, J., Kotani, T., Takashita, S., Kanbori, M., Kitada, K.,  
and Serikawa, T.  
Rat mutations *cvd* and *hob* with cerebellar malformations map to Chromosome 2.  
Experimental Animals 53(1): 21-26, 2004.

## (2) 口頭発表

桑村 充, 岡島涼子, 山手丈至, 小谷猛夫, 郷間宏史, 庫本高志, 芹川忠夫  
ポタシウムチャンネル *Kcnq1* 欠損 WTC deafness Kyoto (*dfk*)ラットの胃病変  
第 22 回 日本毒性病理学会、鹿児島、2006.1.26-27

Kuramoto T, Gohma H, Kuwamura M, Okajima R, Tanimoto N, Yamasaki K, Nakanishi S, Kitada K, Makiyama T,  
Akao M, Kita T, Sasa M, Serikawa T.  
WTC deafness Kyoto (*dfk*)—A rat model for extensive investigations of *Kcnq1* functions  
Physiological Genomics & Rat Models, Cold Spring Harbor, December 8 - 11, 2005