

2. Transgenic Rabbits for Translational Research

範 江林（山梨大学大学院医学工学総合研究部・分子病理学講座）

ポストゲノム時代を迎えた現在、動脈硬化のような多因子疾患に関連する遺伝子が同定されつつあるが、最終的には個々の遺伝子の体内での生理機能並びに病理学的意義、環境との相互作用の解明が疾患の根治や予防において今の医学に課せられた大きな課題である。そのために、細胞レベルでの研究だけではなく、より人間の病態に近い適切な遺伝子改変実験動物モデルの使用が病因関連遺伝子の解析や治療法の開発には不可欠である。我々は世界に先駆けて、動脈硬化の発生病序の解明及び治療法の開発に向けて、ヒト遺伝子の導入による様々なウサギ病態モデルの開発と応用への試みを行ってきた。マウスよりもウサギを利用する主な理由は、①ウサギの脂質代謝の特徴はヒト（LDL に富む）に近い②動脈硬化が発生しやすい③動脈硬化病変（早期病変から複合病変まで）がヒトの病変に類似する④診断や治療法などの開発に応用（トランスレーショナルリサーチ）できる、という点が挙げられる。現在までに動脈硬化の主要危険因子である高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの関連遺伝子をターゲットとし、基礎研究から臨床応用研究までさまざまな手法を用いて研究を進めてきた。その中で、動脈硬化の独立危険因子である Lp(a) を始め、食事後高脂血症に関する酵素であるリポ蛋白リパーゼや、糖尿病やインスリン抵抗性に関連するアポ蛋白 AII、肥満、メタボリックシンドロームの候補遺伝子である細胞内グルコシルコイドを活性化する変換酵素（HSD1）、糖尿病腎症や網膜症に係る血管増殖因子、冠状動脈プラークの破裂や大動脈瘤の形成にも関わっているマクロファージエラスターゼ（MMP-12）、糖代謝や脂質代謝を制御する核内受容体である PPAR- γ などの遺伝子改変ウサギモデルの開発に成功し、動脈硬化の発生及び進展におけるそれぞれの役割の解明を行ってきた。さらに我々は動脈硬化の新規危険因子として注目を浴びている C 反応性蛋白（CRP）の生理機能及び心筋梗塞、脳梗塞などとの関連を解析できるツールとして、新たな CRP トランスジェニック・ウサギの開発を行っており、世界から注目されている。本講演ではこれまでに我々の開発した遺伝子改変ウサギの有用性をオーバービューし、新規トランスジェニックウサギ研究から得られた最新成果を紹介すると共に、トランスレーショナルリサーチの実例として、高脂血症ウサギモデルを用いてドイツ Schering AG 社と共同で推進している MRI による動脈硬化の診断造影剤の開発についても紹介したい。