ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Hprt) 高活性キサンチンデヒドロゲナーゼ (Xdh) ノックアウトマウスの作出

細山田 真¹⁾ 富岡 直子¹⁾ 大坪 俊夫²⁾
市田 公美³⁾ 内田 俊也⁴⁾ 鎌谷 直之⁵⁾

背景・目的

Xdh 遺伝子の欠損であるキサンチン尿症はヒトにおいては重篤な症状を示さないが、Xdh ノックアウトマウス (XdhKO マウス) は1~2か月齢で全例死亡すると報告されており、このヒトとマウスの寿命の違いはプリン代謝の種差が原因である可能性が考えられる。C57BL/6 など全ての実験用マウスはヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Hprt) が低活性であり、2番目のアミノ酸がプロリンの *Hprt b* アレルであるのに比べ、野ネズミでは Hprt 活性が25~70倍高く、2番目のアミノ酸はヒトと同じアラニンの *Hprt a* アレルとなっている。本研究の目的は Hprt 高活性の XdhKO マウスを作出し、その寿命の延長について検討することである。

方 法

C57BL/6 バックグラウンドの XdhKO マウスに対し、Hprt 遺伝子を含むX染色体中央部分が野ネズミの *Mus musculus morosinus* 由来で、他の染色体はC57BL/6由来である Xc-msm マウスを交配させて、Hprt (a/a), Xdh (-/-) マウス (Hprt 高活性XdhKOマウス) および Hprt (b/b), Xdh (-/-) マウス (Hprt 低活性XdhKOマウス) を作出した。

結 果

2018年2月4日の段階で187匹のマウスに対してジェノタイピングを行い、Hprt 低活性XdhKO

マウスが2匹、Hprt 高活性XdhKO マウスが2匹得られた。Hprt 低活性XdhKO マウスはそれぞれ6.6週齢および7.3週齢にて死亡したが、Hprt 高活性/XdhKO/ マウスは寿命が延長したものの、23.0週齢と12.4週齢で死亡し、前者がUox (+/-), 後者がUox (+/+) であった。6週齢時に Hprt 高活性/XdhKO/Uox (+/-) マウスに比べて Hprt 低活性/XdhKO/Uox (+/-) マウスでは尿中キサンチン排泄量は変化せず、尿中ヒポキサンチン排泄量の増加が認められた。また、11週齢時に Hprt 高活性/XdhKO/Uox (+/-) マウスに比べて Hprt 高活性/XdhKO/Uox (+/+) マウスでは尿中ヒポキサンチン排泄量の増加を認めると共に、尿中馬尿酸の排泄を認めた。さらに Hprt 高活性/XdhKO/Uox (+/-) マウスの11週齢時と23週齢時を比較した場合、死亡する直前の23週齢時には尿中馬尿酸が出現し、尿中ヒポキサンチン排泄量の著増が認められた。

考 察

XdhKO マウスが死亡する直前には尿中ヒポキサンチン排泄量の増加を認めるが、キサンチン排泄量の増加は認めず、IMP デヒドロゲナーゼの活性低下もしくは阻害が疑われた。また、Hprt 高活性XdhKO マウスにおいては、さらに尿中馬尿酸排泄の増加が認められ、Uox ジェノタイプとの関連性が想定された。今後は Hprt 高活性/XdhKO/Uox (-/-) マウスの作出を進めていく予定である。

1) 帝京大学薬学部人体機能形態学
2) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
3) 東京薬科大学病態生理学
4) 帝京大学医学部内科学
5) (株) スタージェン医療人工知能研究所

Makoto Hosoyamada, Naoko Tomioka
Toshio Ohtsubo
Kimiyoichi Ichida
Shunya Uchida
Naoyuki Kamatani