

氏名	MOHAMMAD FARHADUR REZA
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第529号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審査委員	主査 教授 椎名 浩昭 副査 教授 丸山 理留敬 副査 教授 長井 篤

## 論文審査の結果の要旨

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット（SHRSP）は、重症高血圧を背景に高頻度で脳卒中を起こす遺伝的モデルラットである。申請者らのグループは、SHRSP の遺伝解析から、第 1, 18 染色体上に脳卒中感受性遺伝子が存在することを明らかにし、脳卒中を来しにくい高血圧ラットである SHR に SHRSP から当該染色体領域を移したコンジュニックラット（それぞれ Rp1.0, Rp18.0 と呼ぶ）において、脳卒中が SHR に比べて起こりやすくなることを見いだした。一方、いくつかの研究で、ラット第 1 染色体には腎障害に関与する遺伝子の存在が示唆されていることから、申請者は、第 1 染色体上の脳卒中関連遺伝子が腎障害にも関与するのではないかと仮説を立て、Rp1.0, Rp18.0, SHR の 3 系統のラットを用いて、食塩負荷後の腎障害の程度について比較検討を行った。12 週齢雄ラットに 4 週間 1%食塩水を自由摂取させ、その後、血圧、尿タンパク、腎の組織学的検索、腎線維化の遺伝子マーカー定量に加えて、酸化ストレスのマーカーである尿中イソプロステイン測定を行った。その結果、予想に反して、Rp18.0 において、尿タンパク、組織学的な腎障害重症度、腎線維化遺伝子マーカー発現が、SHR に比べて有意に上昇していた。Rp1.0 ではいずれも SHR と差がみられなかった。他の 2 系統に比べて Rp18.0 で血圧の有意な上昇はみられず、Rp18.0 の腎障害は血圧と独立した要因によるものと考えられた。尿中イソプロステイン量は Rp18.0 で有意に上昇しており、酸化ストレス亢進が腎障害の要因のひとつであると考えられた。本研究は、SHRSP の第 18 染色体上にある脳卒中遺伝子が、同時に腎障害を起こす可能性を示唆するものであり、脳卒中遺伝子同定のための重要な手がかりを提供する学術的に重要な成果である。