

氏 名 BATBAYAR ODONGOO  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第549号  
学位授与年月日 令和3年1月13日  
審査委員 主査 教授 田邊 一明  
副査 教授 紫藤 治  
副査 教授 竹下 治男

### 論文審査の結果の要旨

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)は、遺伝的に高血圧を自然発症する高血圧疾患モデルであり、高血圧発症の成因の一つとして、交感神経の過剰な活性亢進の関与が指摘されている。申請者らのグループでは、遺伝学的手法を用いてラット第1染色体に交感神経活性亢進に関与する領域が存在すること、その領域内にある遺伝子Stromal interaction molecule 1 (*Stim1*)にSHRSPでナンセンス変異があることを見いだした。STIM1は細胞内のカルシウム動態に重要な役割を果たすことが知られていることから、この遺伝子が本モデルにおける「ストレス性高血圧」の原因遺伝子候補と考えられた。そこで、SHRSPに存在するナンセンス変異を、CRISPR/Cas9を利用した遺伝子ノックインにより野生型に置換することで、「*Stim1* knock-in SHRSP」を作製し、STIM1機能が細胞レベルでレスキューできていることを確認した。以上の結果を踏まえ、本研究で申請者は、*Stim1* knock-in SHRSPにおいてストレスに対する交感神経反応が改善するかどうかを、冷温ストレス条件下での尿中ノルエピネフリン排泄、冷温/拘束ストレス条件下での血圧変動幅を指標として*in vivo*で検討した。その結果、反応はSHRSPと同等であり改善は認められなかったため、*Stim1*はSHRSPの「ストレス性高血圧」の主要な原因遺伝子ではないと結論付けた。本研究は、SHRSPの*Stim1*に生じた自然突然変異を野生型に置換したノックインモデルを作製することで、*Stim1*遺伝子変異とストレス反応性との因果関係を直接的に検証しており、その点で高い独自性・新規性を有する学術的に価値のある研究である。