

氏 名	新谷 薫
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第578号
学位授与年月日	令和3年12月24日
審 査 委 員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 秋山 恭彦
	副査 准教授 桑子 賢一郎

論文審査の結果の要旨

申請者のグループは、脳出血の予防を目標に、重度の高血圧を背景に脳出血を来す遺伝的モデルラットであるstroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP)を用いて、それが有する脳卒中感受性遺伝子の同定を試みてきた。これまでの研究で、脳卒中を起こしにくい高血圧モデルであるSHRとの間で遺伝解析を行い、染色体1, 18番上にそれぞれ感受性遺伝子存在領域があることを明らかにした。そこで、本研究で申請者は、第1, 18染色体上の候補遺伝子領域をさらに狭め、その中から候補遺伝子を同定することを目的とした。SHRSPの脳卒中感受性遺伝子領域をSHRゲノムで置き換えたコンジェニックラットをSHRSPに戻し交配して、この領域を細かく分割したサブコンジェニック系統を14系統新たに作成した。これらを用いて1%食塩水負荷を行い、脳卒中発症までの期間を比較検討することで、第1染色体上の領域を2 Mbpsまで狭めることに成功した。申請者は、さらに、この領域に存在する約90個の遺伝子についてマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、発現パターンから3つの候補遺伝子、*Zfp45L*, *Ethel*, *Cxcl17*を同定した。また、全ゲノムシーケンスデータを用いてSHR, SHRSP間でミスセンス変異のある4つの遺伝子、*Cble*, *Cic*, *Ceacam19*, *Cxcl17*を同定した。これらのミスセンス変異のうち*Cble*, *Cxcl17*の変異は蛋白質の3次構造に影響を与えることが示唆された。これらの成果は、SHRSPにおける脳卒中感受性遺伝子同定に向けての重要な進展であり、医学的に価値の高い研究であることから学位授与に値すると判断した。