

氏 名	松尾 裕之
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第337号
学位授与年月日	令和5年10月4日
審 査 委 員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 田邊 一明
	副査 教授 谷戸 正樹

論文審査の結果の要旨

動脈硬化は高脂血症を主な原因とするが、疫学的あるいは病態生理学的研究から、高血圧や酸化ストレス亢進が増悪因子となる可能性が示唆される。申請者は、高脂血症に高血圧、酸化ストレスの亢進が合併した病態を持つ動物モデルをつくることで、これらの病態が重複していることの多いヒトでの動脈硬化疾患の研究に用いられる、実験モデルを確立することを目的に本研究を行った。高血圧の遺伝的モデルラットである自然発症高血圧ラット（SHR）に、遺伝子編集技術を用いて apolipoprotein E（ApoE）を欠損させたSHR^{ApoE(-/-)}と、それに加えて細胞内での抗酸化ストレス蛋白であるperoxiredoxin 2（Prdx2）を欠損させた SHR^{ApoE(-/-)Prdx2(-/-)}を作製した。これらの遺伝子改変SHRに高脂肪食を8週間負荷したところ、対照群のSHRではみられなかった脂肪沈着が大動脈、腸間膜動脈に有意に認められた。しかし、SHR^{ApoE(-/-)}とSHR^{ApoE(-/-)Prdx2(-/-)}の間では有意な差は見られなかった。このことはPrdx2を欠損させることでは動脈硬化を亢進させるのに充分でないことを示唆している。また、脂肪沈着は内膜表面に限局しており、最初期の動脈硬化病変に相当することが明らかとなった。この結果から、申請者は、高脂血症、高血圧の合併によって血管への脂肪沈着を亢進させることができたが、より進行した動脈硬化病変を作成するには、実験条件の更なる検討に加え、炎症を惹起するなど別の要素が必要であると結論付けた。本研究は、高血圧と高脂血症を合併する新たな動脈硬化動物モデルの作製を試みたもので、動脈硬化初期病変を作成することに成功した。その道半ばではあるものの学術的意義の高い研究と認められ、学位授与に値すると判断した。