

氏 名	Z I N A T M A H A L		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第523号		
学位授与年月日	平成31年3月22日		
審 査 委 員	主査 教授	山口 修平	
	副査 教授	紫藤 治	
	副査 教授	織田 禎二	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

高血圧および高血圧性臓器障害の発症には酸化ストレス亢進が大きな役割を果たしていることが、これまでの研究から示唆されている。遺伝的な高血圧モデルであるspontaneously hypertensive rat (SHR)とstroke-prone SHR (SHRSP)では、高血圧の重症度、脳卒中発症頻度に差があることが知られているが、申請者らのグループはこれまでに、SHRSPはSHRに比べて高い酸化ストレスを示すことを明らかにした。そこで、申請者は、酸化ストレスの違いがSHRSPにおける重症高血圧や脳卒中発症に関連しているのではないかと仮説を立て、その検証を目的に本研究を実施した。申請者らは、まずCRISPR/CAS9によるゲノム編集技術を用いて、酸素ラジカルの消去に関わるPeroxisome oxidoreductin 2 (Prdx2) 遺伝子をノックアウトしたSHR（以下KO SHRと略）を作成した。これにより、体内の酸化ストレスが有意に亢進することが確かめられた。血圧については、食塩負荷をしないbaselineの状態ではKO SHRでわずかながら有意な血圧上昇がみられたが、食塩負荷時には血圧の差はみられなかった。次に、食塩負荷時の脳卒中発症頻度、高血圧性腎障害、心肥大や心筋線維化の程度について検討したところ、いずれにおいても有意な差は認められなかったが、life spanはKO SHRで有意に短縮していた。これらの結果から、SHRにおけるPrdx2ノックアウトで酸化ストレスは亢進したが、それはSHRSPでみられる脳卒中や高血圧性臓器障害を起こすには不十分であると解釈された。Life span短縮の機序については、今後の検討が必要と考えられた。本研究は、新たなゲノム編集技術を用いて遺伝的な疾患モデル動物に遺伝子改変を加えることで、新規の病態モデルを作成する試みであり、学術的な価値が高いと評価できる。