


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

| | | | |
|-----------------|---|------------------------------|---|
| <p>①・乙</p> | <p>氏名</p> | <p>Zinat Mahal</p> | |
| <p>学位論文名</p> | <p>Effects of the <i>Prdx2</i> Depletion on Blood Pressure and Life Span in Spontaneous Hypertensive Rats</p> | | |
| <p>学位論文審査委員</p> | <p>主査 副査 副査</p> | <p>山口修平 紫藤治 織田禎二</p> |  |

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の仮説を立て、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 Peroxiredoxin 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。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

SHRSPの病態への酸化ストレスの関与を検討する目的で、遺伝子改変モデルラットを新たに作成し、酸化ストレス指標、血圧変化、臓器障害、生存期間など病態に関する多面的な解析をおこなった。今後の脳卒中発症機序の解明に向けた重要な成果で、関連する知識も豊富で学位授与に値すると判断した。
(主査:山口修平)

申請者はSHRのPrdx2ノックアウトラットを作成し、そのラットを用いて酸化ストレスの増加が心血管系、腎機能、生存率などに与える影響を多角的に検討した。得られた結論は合理的であり、また、疾患モデル動物を遺伝子改変し新たなモデルを作成する評価されるべき試みを行った。公開審査時の質疑応答も適切で、学位授与に値すると判定した。
(副査:紫藤 治)

申請者はゲノム編集技術を用いて細胞内の抗酸化物質であるPrdx2をノックアウトしたSHRラットを作成し、酸化ストレスの増加が食塩負荷の有無でそれぞれ高血圧性臓器障害の進展にどのような影響を与えるか多角的に検討した。学問的に重要な仮説を新しい方法論で解決しようとする試みで、関連する知識も豊富であり学位授与に値すると判断した。
(副査:織田禎二)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。