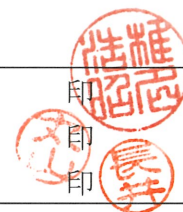


① ・ 乙	氏 名	Reza Mohammad Farhadur
学 位 論 文 名	Evaluation of Pathological Association Between Stroke-related QTL and Salt-induced Renal Injury in Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat	
学位論文審査委員	主 査	椎名 浩昭
	副 査	丸山 理留敬
	副 査	長井 篤



論文審査の結果の要旨

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHRSP) は、重症高血圧を背景に高頻度で脳卒中を起こす遺伝的モデルラットである。申請者らのグループは、SHRSP の遺伝解析から、第 1, 18 染色体上に脳卒中感受性遺伝子が存在することを明らかにし、脳卒中を来しにくい高血圧ラットである SHR に SHRSP から当該染色体領域を移したコンジェニックラット (それぞれ Rp1.0, Rp18.0 と呼ぶ) において、脳卒中が SHR に比べて起こりやすくなることを見いだした。一方、いくつかの研究で、ラット第 1 染色体には腎障害に関与する遺伝子の存在が示唆されていることから、申請者は、第 1 染色体上の脳卒中関連遺伝子が腎障害にも関与するのではないかと仮説を立て、Rp1.0, Rp18.0, SHR の 3 系統のラットを用いて、食塩負荷後の腎障害の程度について比較検討を行った。12 週齢雄ラットに 4 週間 1%食塩水を自由摂取させ、その後、血圧、尿タンパク、腎の組織学的検索、腎線維化の遺伝子マーカー定量に加えて、酸化ストレスのマーカーである尿中イソプロステイン測定を行った。その結果、予想に反して、Rp18.0 において、尿タンパク、組織学的な腎障害重症度、腎線維化遺伝子マーカー発現が、SHR に比べて有意に上昇していた。Rp1.0 ではいずれも SHR と差がみられなかった。他の 2 系統に比べて Rp18.0 で血圧の有意な上昇はみられず、Rp18.0 の腎障害は血圧と独立した要因によるものと考えられた。尿中イソプロステイン量は Rp18.0 で有意に上昇しており、酸化ストレス亢進が腎障害の要因のひとつであると考えられた。本研究は、SHRSP の第 18 染色体上にある脳卒中遺伝子が、同時に腎障害を起こす可能性を示唆するものであり、脳卒中遺伝子同定のための重要な手がかりを提供する学術的に重要な成果である。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、SHRSP 第 18 染色体上にある脳卒中感受性遺伝子が血圧とは無関係に腎障害とも関連する可能性を見出した。本研究は脳卒中と腎障害との関連性を示唆する新たな知見であり、質疑応答も的確なため、学位授与に値するものと判断した。 (主査 椎名 浩昭)

申請者は、コンジェニックラットを用いて、SHRSP 第 18 染色体上にある遺伝子が腎系球体硬化や線維化及び蛋白尿の出現を引き起こし、その原因は血圧上昇によるものではなく、酸化ストレスによるものである可能性を見出した。本結果は脳卒中研究上重要な知見であり、学位授与に値するものと判断した。 (副査 丸山 理留敬)

申請者は、SHRSP の脳卒中に関連する遺伝子領域が腎障害と関連するか検討した。18 番染色体の SHRSP に由来する脳卒中遺伝子が腎線維化や酸化ストレスを伴う腎障害を起こすことを確認した。本研究は、動脈硬化をバックグラウンドとした腎障害発症の原因遺伝子同定および病態解明に迫る独創的な研究で、考察も十分であり、学位授与に値すると判断した。 (副査 長井 篤)

(備考)要旨は、それぞれ 400 字程度とする。