

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

④・乙	氏名	バトバヤール オドンゴ	
学位論文名	Pathophysiological Significance of <i>Stim1</i> Mutation in Sympathetic Response to Stress and Cardiovascular Phenotypes in SHRSP/Izm: In Vivo Evaluation by Creation of a Novel Gene Knock-in Rat Using CRISPR/Cas9.		
学位論文審査委員	主査	田邊 一明	印 印 印
	副査	紫藤 治	
	副査	竹下 治男	

論文審査の結果の要旨

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)は、遺伝的に高血圧を自然発症する高血圧疾患モデルであり、高血圧発症の成因の一つとして、交感神経の過剰な活性亢進の関与が指摘されている。申請者らのグループでは、遺伝学的手法を用いてラット第1染色体に交感神経活性亢進に関与する領域が存在すること、その領域内にある遺伝子Stromal interaction molecule 1 (*Stim1*)にSHRSPでナンセンス変異があることを見いだした。STIM1は細胞内のカルシウム動態に重要な役割を果たすことが知られていることから、この遺伝子が本モデルにおける「ストレス性高血圧」の原因遺伝子候補と考えられた。そこで、SHRSPに存在するナンセンス変異を、CRISPR/Cas9を利用した遺伝子ノックインにより野生型に置換することで、「*Stim1* knock-in SHRSP」を作製し、STIM1機能が細胞レベルでレスキューできていることを確認した。以上の結果を踏まえ、本研究で申請者は、*Stim1* knock-in SHRSPにおいてストレスに対する交感神経反応が改善するかどうかを、冷温ストレス条件下での尿中ノルエピネフリン排泄、冷温/拘束ストレス条件下での血圧変動幅を指標として*in vivo*で検討した。その結果、反応はSHRSPと同等であり改善は認められなかったため、*Stim1*はSHRSPの「ストレス性高血圧」の主要な原因遺伝子ではないと結論付けた。本研究は、SHRSPの*Stim1*に生じた自然突然変異を野生型に置換したノックインモデルを作製することで、*Stim1*遺伝子変異とストレス反応性との因果関係を直接的に検証しており、その点で高い独自性・新規性を有する学術的に価値のある研究である。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、ストレス性高血圧の原因遺伝子を特定するための検証を行った。本態性高血圧の将来的な予知や予防について重要な研究であり、臨床的な意義についても説明でき、学位授与に値すると判定した。(主査：田邊一明)

申請者は、SHRSPの交感神経の過剰な活性亢進にSTIM1機能の異常が関与すると考え、*Stim1* knock-in SHRSPを作成してこの仮説を検証した。研究は合理的に遂行されており、結果の解釈も的確で学術的にも評価される。公開審査時の質疑応答は適切で、基本のおよび関連する知識も十分であり、学位授与に値すると判定した。(副査：紫藤 治)

申請者は作製された*Stim1* knock-in SHRSPと従来のSHRSPについて、ストレス負荷時の尿中エピネフリン排泄や血圧変動幅を実験解析し、両者に著明な差異は認められないことを確認し得た。実験手技や関連領域の知識も豊富であり、博士の学位授与に値するものと判定する。(副査：竹下治男)