

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	新谷 薫
学位論文名	Further Dissection of QTLs for Salt-Induced Stroke and Identification of Candidate Genes in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat	
学位論文審査委員	主査	松本 健一
	副査	秋山 恭彦
	副査	桑子 賢一郎

論文審査の結果の要旨

申請者のグループは、脳出血の予防を目標に、重度の高血圧を背景に脳出血を来す遺伝的モデルラットであるstroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP) を用いて、それが有する脳卒中感受性遺伝子の同定を試みてきた。これまでの研究で、脳卒中を起こしにくい高血圧モデルであるSHRとの間で遺伝解析を行い、染色体1, 18番上にそれぞれ感受性遺伝子存在領域があることを明らかにした。そこで、本研究で申請者は、第1, 18染色体上の候補遺伝子領域をさらに狭め、その中から候補遺伝子を同定することを目的とした。SHRSPの脳卒中感受性遺伝子領域をSHRゲノムで置き換えたコンジュニクラットをSHRSPに戻し交配して、この領域を細かく分割したサブコンジュニック系統を14系統新たに作成した。これらを用いて1%食塩水負荷を行い、脳卒中発症までの期間を比較検討することで、第1染色体上の領域を2 Mbpsまで狭めることに成功した。申請者は、さらに、この領域に存在する約90個の遺伝子についてマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、発現パターンから3つの候補遺伝子、*Zfp45L*, *Ethel*, *Cxcl17*を同定した。また、全ゲノムシーケンズデータを用いてSHR, SHRSP間でミスセンス変異のある4つの遺伝子、*Cblc*, *Cic*, *Ceacam19*, *Cxcl17*を同定した。これらのミスセンス変異のうち*Cblc*, *Cxcl17*の変異は蛋白質の3次構造に影響を与えることが示唆された。これらの成果は、SHRSPにおける脳卒中感受性遺伝子同定に向けての重要な進展であり、医学的に価値の高い研究であることから学位授与に値すると判断した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、SHRSPとSHR間でのコンジュニック系統の作成により、脳卒中感受性候補遺伝子領域を2 Mbpsまで狭め、さらにはマイクロアレイ解析、発現パターン解析、全ゲノムシーケンズ解析により、最終的に合計6個の脳卒中感受性候補遺伝子を同定した。本研究は、脳卒中感受性候補遺伝子の同定という医学領域において大変重要な知見をもたらすものであり、関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。  
(主査 松本 健一)

申請者は、脳卒中発症に関与する遺伝子を同定することを目的に、自らの手でSHRとSHRSPの2種類のラットのコンジュニック、サブコンジュニック系統を作成した。これらのラットの遺伝子解析により、脳卒中発症感受性遺伝子が第1,18染色体に存在すること、そして第1染色体上に存在する複数の関連遺伝子を同定した。本研究結果は非常に貴重な知見であり、学位授与に値すると評価した。  
(副査 秋山 恭彦)

申請者は、高血圧自然発症ラットおよび脳卒中易発症ラットのコンジュニック系統群を作成し、脳卒中感受性を指標として第1染色体の責任領域を絞り込んだ。本研究により、脳卒中発症に関わる候補遺伝子群が発見されており、今後の重要な知見になると考えられる。また、申請者は本研究の課題を理解し、その考察も十分であることから博士の学位に値すると考える。  
(副査 桑子 賢一郎)