

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	松尾 裕之
学位論文名	Apolipoprotein E-Depletion Accelerates Arterial Fat Deposition in the Spontaneously Hypertensive Rat	
学位論文審査委員	主査	松本 健一
	副査	田邊 一明
	副査	谷戸 正樹



論文審査の結果の要旨

動脈硬化は高脂血症を主な原因とするが、疫学的あるいは病態生理学的研究から、高血圧や酸化ストレス亢進が増悪因子となる可能性が示唆される。申請者は、高脂血症に高血圧、酸化ストレスの亢進が合併した病態を持つ動物モデルをつくることで、これらの病態が重複していることの多いヒトでの動脈硬化疾患の研究に用いられる、実験モデルを確立することを目的に本研究を行った。高血圧の遺伝的モデルラットである自然発症高血圧ラット（SHR）に、遺伝子編集技術を用いて apolipoprotein E（ApoE）を欠損させたSHR<sup>ApoE(-/-)</sup>と、それに加えて細胞内での抗酸化ストレス蛋白である peroxiredoxin 2（Prdx2）を欠損させた SHR<sup>ApoE(-/-)Prdx2(-/-)</sup>を作製した。これらの遺伝子改変SHRに高脂肪食を8週間負荷したところ、対照群のSHRではみられなかった脂肪沈着が大動脈、腸間膜動脈に有意に認められた。しかし、SHR<sup>ApoE(-/-)</sup>とSHR<sup>ApoE(-/-)Prdx2(-/-)</sup>の間では有意な差は見られなかった。このことはPrdx2を欠損させることでは動脈硬化を亢進させるのに充分でないことを示唆している。また、脂肪沈着は内膜表面に限局しており、最初期の動脈硬化病変に相当することが明らかとなった。この結果から、申請者は、高脂血症、高血圧の合併によって血管への脂肪沈着を亢進させることができたが、より進行した動脈硬化病変を作成するには、実験条件の更なる検討に加え、炎症を惹起するなど別の要素が必要であると結論付けた。本研究は、高血圧と高脂血症を合併する新たな動脈硬化動物モデルの作製を試みたもので、動脈硬化初期病変を作成することに成功した。その道半ばではあるものの学術的意義の高い研究と認められ、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、高血圧を遺伝的背景に持つSHRを用いて作製したSHR<sup>ApoE(-/-)</sup>ラットとSHR<sup>ApoE(-/-)Prdx2(-/-)</sup>ラットへの高脂肪食負荷により、血管内膜への脂肪沈着や酸化ストレスの亢進を見出した。この研究は、アテローム性動脈硬化症の最初期の発症機序の解明に繋がる重要な知見をもたらすものである。また、関連知識も豊富であることから学位授与に十分値すると判断した。（主査 松本健一）

申請者は、SHRで高血圧、高LDLコレステロール血症の疾患研究モデルを作成し、早期動脈硬化病変を確認した。動脈硬化の病態解明に寄与する研究で、周辺の知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。（副査 田邊一明）

申請者は、動物実験により、高血圧、脂質代謝異常、酸化ストレス亢進、高脂肪食負荷、高食塩負荷の複合的な要因による動脈硬化への影響について、病態解明を試みた。複雑な背景を有する病態をテーマとした意欲的な試みであり、得られた知見は同分野における今後の研究発展に寄与する成果と考えられる。周辺知識も申し分なく、学位授与に値すると判断した。

（副査 谷戸正樹）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。