

審査の結果の要旨

氏名 周 宇ハン

本研究は、SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) の高血圧原因候補遺伝子としてのKAT-1 (kynurenine aminotransferase 1) 遺伝子の果たす役割を明らかにするため、KAT-1のノックアウトマウスを作製し、血圧、糖・脂質代謝、肥満、インスリン抵抗性等含めた解析および高塩食、高脂肪食等食餌負荷による影響に関する解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ジーンターゲティング法を用い、KAT-1遺伝子の開始コドンを含むエクソン1～2にかけての領域 (2165bp) を欠損させ、KAT-1ノックアウトマウスを作製、樹立した。
2. tail-cuff 法とテレメトリー法により、血圧と心拍数を評価した。tail-cuff 法にて 12 週齢の雄と雌の両方のマウスにおいて、Homo マウスは野生型 (WT) マウスに比べ、普通食下において収縮期血圧が有意な上昇を示した。また、6 週齢から血圧と心拍数の経時変化も評価した。普通食下における Homo マウスは WT マウスに比べ、収縮期血圧が雄のマウスにおいて 7 週齢から、雌のマウスにおいて 8 週齢から有意な上昇を示した。一方、テレメトリー法による血圧と心拍数、および活動度を無拘束状態で連続監視すると、WT マウスに比べ、Homo マウスは収縮期血圧の平均が約 20mmHg 高く、拡張期血圧の平均が約 15mmHg 高く、心拍数の平均が約 100bpm 多いことが確認された。高塩食下では WT マウスに比べ、Homo マウスは収縮期平均血圧で約 30 mmHg 高いことが確認できた。高脂肪食負荷においても、3 群マウスの血圧がすべて上昇したが、Homo マウスの血圧が最も高いことが確認された。
3. 12 週齢の雄のマウスを用い、血糖値とインスリン感受性について検討した。普通食下において Homo マウスは WT マウスに比べ、有意な血糖値の上昇を示した。一方、インスリン感受性に関しては、4 時間絶食後、普通食下でのインスリン・トレランス・テストを行った結果、KAT-1 ノックアウトマウスではインスリン抵抗性の存在が示唆された。高脂肪食下において、血糖値は、Homo マウスで高い傾向が認められた。
4. 12 週齢の雄マウスを用い、24 時間尿中の蛋白およびカテコラミン分泌を評価した。普通食下において Homo マウスは WT マウスに比べ、尿蛋白の有意な増加を示した。12 週間高塩食下において、雄、雌の両方において、WT マウスに比べ、Homo マウスでは 24 時間尿中カテコラミン 3 分画が高い傾向が見

られ、KAT-1 ノックアウトマウスの交感神経活動性が亢進している可能性が示唆された。

5. 高脂肪食負荷において、Homo マウスの脂肪組織重量の増加は WT マウスに比べて軽度となる傾向が認められ、KAT-1 の欠損が肥満の発症に抑制的に働く可能性が示唆された。
6. Homo マウスでは高脂肪食下での血清総コレステロール値の上昇が有意に軽度となることが確認された。高脂肪食下において、KAT-1 の欠損は総コレステロール値上昇に対する抵抗性に関与する可能性が示唆された。

以上、本論文はKAT-1ノックアウトマウスにおける血圧、心拍数、交感神経活動性および血糖・脂質の解析から、KAT-1遺伝子が高血圧発症や糖および脂質代謝と強く関連することを明らかにした。本研究はSHRにおける高血圧などの異常の発症機序を明らかにし、ひいてはヒトにおける高血圧やmetabolic syndrome 発症機序を明らかにする上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。