

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 喬 荆

本研究は高血圧自然発症ラット（SHR）における高血圧を含む多様な病態の原因候補遺伝子として同定されたkynurenine aminotransferase 1（KAT-1）の生理的役割を明らかにする目的で、C57BL/6Jに戻し交配を行ったKAT-1ノックアウトマウスとKAT-1遺伝子に変異をもつSHRとの間で表現型の比較を行った。それにより下記の結果を得ている。

1. KAT-1を完全欠損するノックアウトホモマウスは正常に出産・発育する。
2. ノックアウトホモマウスは SHR と同様に、体重と脂肪重量の減少、インスリン抵抗性亢進と血糖値、および血圧の上昇を呈する。
3. SHR には認められない多飲・低張性多尿などの心因性多飲症状を呈した。すなわち、KAT-1 欠損ホモマウスでは外因性バゾプレッシン（AVP）感受性には異常は認めず、尿再吸収能も高く、水制限により内因性 AVP 分泌が誘発されたが、夜間の飲水活動が有意に亢進し、夜間尿量も増加傾向を示した。そして、血漿アルドステロン濃度が有意に増加、逆に、レニン活性が有意に減少し、血清 AVP 濃度と血漿浸透圧および血清電解質濃度には異常はなく、尿中のカテコラミン分泌には増加傾向が認められた。

本研究におけるこれらの成果により、SHR にみられる多様な病態の背景に KAT-1 の異常が深く関わる可能性が再確認されるとともに、それらの異常がラットとマウスの種差を越えて KAT-1 の異常によって引き起こされていることが強く示唆された。また、少なくともマウスにおいては、KAT-1 が血行動態の調節に加え、体液バランスの調節にも関与することがはじめて示され、KAT-1 の欠損が心因性多飲症の病態モデルとなる可能性もはじめて示された。これらのことか

ら、KAT-1 は血行動態や体液バランスおよび代謝の調節に関わる、いわゆる metabolic syndrome の新たな治療標的となる可能性も示唆された。

以上より、本論文は変異動物の表現型の解析による KAT-1 の生理機能の解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。