

論文審査の結果の要旨

氏名：田 中 翔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：高血圧自然発症ラットの副腎において血圧日内変動に関連する生体内時計関連遺伝子の探索

審査委員：（主査） 教授 松本 太郎

（副査） 教授 石原 寿光 教授 高橋 昌里

教授 塩野 元美

血圧日内変動異常は心血管イベントや高血圧に伴う臓器障害に密接に関連している。近年、様々な生物現象の概日リズムを司る生体内時計が数種類の遺伝子により調節されていることが明らかになり、これら時計遺伝子と血圧日内変動異常との関連が注目されている。本研究は、糖質コルチコイドなど分泌される多くの液性因子が日内変動を示す副腎に着目し、高血圧自然発症ラット(SHR)の副腎における時計遺伝子の発現概日リズムの変化を野生型ラット(WKY)と比較解析し、さらに高血圧に関連することが予想される時計遺伝子制御遺伝子の同定を試みた研究である。5週齢のSHRおよびWKYから、4時間毎に副腎を摘出し、リアルタイムRT-PCR法にて時計遺伝子の発現概日リズムを測定した。その結果、SHRではWKYに比べ、検討した12個の時計遺伝子中8遺伝子で時相が4~8時間前進し、4遺伝子で振幅が減少していた。この中で特にD-boxリプレッサーとして働く*E4bp4*はSHRの副腎で特徴的に高発現しており、*E4bp4*の発現亢進がSHR副腎における末梢時計異常の起点となっている可能性が示唆された。次にGene Set Enrichment Analysisにて時計遺伝子結合配列であるE-box配列を有する遺伝子をスクリーニングし、この中からDNAマイクロアレイ法を用いて、SHRおよび脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)副腎にて発現が大きく変動する遺伝子の抽出を試みた。その結果、E-box配列を有しSHRおよびSHRSPにて2倍以上または50%以下に変動した遺伝子が15個抽出された。この遺伝子群の中で、血圧との関連が報告されている3つの遺伝子(*Slc12a6*, *Trib1*, *Tef*)について、副腎における発現をリアルタイムRT-PCR法にて経時的に測定した。その結果、これらの遺伝子発現は概日リズムを形成すること、そしてSHRでWKYに比べ時相の先進や振幅の減少が認められることが確認された。以上の結果より、SHRの副腎において*E4bp4*をはじめとする各種時計遺伝子の発現概日リズムの変化が認められ、さらに実際に時計遺伝子によって制御され発現概日リズムを有する高血圧関連遺伝子の存在が明らかになった。

本研究は、血圧異常を伴わない若い週齢のSHR副腎においてすでに時計遺伝子の概日リズム異常が存在することを明らかにし、また時計遺伝子により制御される高血圧関連候補遺伝子を同定するに至ったという点で学術的意義の高い研究であると思われる。今後、同定された遺伝子群の機能解析を行うことにより、血圧日内変動異常の原因遺伝子の同定やその病態解明につながることを期待される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 29 年 2 月 22 日