

審査の結果の要旨

氏名 清水 悠

本研究は食塩感受性高血圧の病態形成におけるインターロイキン17の重要性を明らかにするため、CRISPR/Cas9システムを用いて食塩感受性 Dahl ラットの *IL-17a* 遺伝子に変異導入し、IL-17 ノックアウトラットを作成し、解析を行ったものであり、以下の結果を得ている。

1. 食塩感受性 Dahl ラットに高食塩負荷を行い、フローサイトメトリーによって解析した結果、腎臓において Th17 細胞の減少が認められた。同様に解析を行った小腸においては、Th17 細胞は増加傾向であり、同一個体においても臓器環境により Th17 の増減は異なっていることが示された。
2. CRISPR/Cas9 システムにより IL-17 に遺伝子変異導入を行い、ホモ変異体の腎臓および小腸においてフローサイトメトリーによる解析で IL-17 のノックアウトが確認された。
3. 作成された IL-17 ノックアウトラットを用いて、高食塩負荷を行い、Tail-cuff による血圧の解析を行った。IL-17 ノックアウトラットと野生型ラット間に血圧の差異は認められなかったことから、Dahl 食塩感受性ラットの高血圧形成に IL-17 は必須ではないことが示された。
4. IL-17 ノックアウトラットを用いて、食塩感受性高血圧における腎障害の解析を行った。野生型ラットと比較し、IL-17 ノックアウトラットにおいて腎尿細管蛋白円柱の増加を認め、尿中 N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase 活性の上昇を認めた。このことから、IL-17 ノックアウトラットにおいて、食塩感受性高血圧における腎障害が重症化している可能性が示唆され、IL-17 が保護的に作用している可能性が考えられた。

以上、本論文は食塩感受性 Dahl ラットにおいて、CRISPR/Cas9 システムを用いた遺伝子編集により IL-17 ノックアウトラットの作成を行い、その血圧の解析から、食塩感受性高血圧の発症に IL-17 が必須ではないことを明らかにした。本研究はこれまで不明であった、食塩感受性高血圧における IL-17 の役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。