

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	Davis Leonce Ngarashi
学位論文名	Dual Inhibition of NADPH Oxidases and Xanthine Oxidase Potently Prevents Salt-induced Stroke in Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats	
学位論文審査委員	主査	紫藤 治
	副査	土屋美加子
	副査	長井 篤



論文審査の結果の要旨

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット (SHRSP) は、重症高血圧を背景に高率に脳卒中を起こす遺伝的モデルであり、体内の酸化ストレスが高いことが知られている。申請者は、酸化ストレスの抑制がSHRSPの脳卒中発症を抑えるとの仮説を立て、本研究を遂行した。酸化ストレス抑制の方法として、活性酸素種 (ROS) 産生に重要な役割を担うNADPH oxidase (NOX) 活性を遺伝的に欠損したSHRSP (SP.MES) を作成した。さらに、ROSのscavengerとして働くtempol、ミトコンドリア由来のROSを抑制するcoenzyme Q10 (CoQ10)、xanthine oxidase阻害薬のfebuxostat (Feb) を用い、食塩負荷による脳卒中、血圧上昇、腎障害を改善するか否かを検討した。SP.MES では、血圧上昇、腎障害は抑制されたが脳卒中は有意に抑制されなかった。SP.MESへのtempol、CoQ10、Febの単独経口投与により脳卒中は有意に抑制された。これらから、NOX阻害のみでは脳卒中抑制に十分ではなく、他のROS産生抑制方法を組み合わせることが必要と考えられた。FebはSP.MESにおいて最も強い脳卒中抑制効果を示し、NOX活性のあるSHRSPでも唯一、単独で脳卒中を抑制した。また、酸化ストレスのマーカーである尿中イソプロスタニン排泄量と、血圧、尿タンパク量、脳卒中発症までの日数にはそれぞれ有意な相関があり、酸化ストレスがSHRSPにおける血圧上昇、腎障害、脳卒中発症に関連していることが示唆された。

本研究は、SHRSPの病態において酸化ストレスが重要な役割をしていること、その産生源としてはxanthine oxidaseの役割が大きいことを新たに示した。これら結果は、ヒトにおける脳卒中予防を考える上で重要な知見であり、学術的価値が高く、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、NADPH oxidase活性を欠損したSP.MESを作成し、他のROS抑制薬との組み合わせが脳卒中、血圧、腎機能などに与える影響を多角的に検討した。得られた結果は示唆に富み、今後のヒトでの脳卒中予防方法の考察に重要な知見となる。公開審査時の質疑応答も適切で、学位授与に値すると判定した。(主査:紫藤 治)

申請者は、脳卒中発症におよぼす酸化ストレスの重要性をNOXの遺伝的除去を含む複数の方法を用いて明らかにし、SHRSPの脳卒中易発症性をxanthine oxidaseの寄与によって説明できる可能性を示した。関連分野の知識も十分であり学位授与に値すると認める。(副査:土屋美加子)

申請者は、SHRSPの脳卒中発症に酸化ストレスの関与があるかどうか、SP.MESを用いて検討した。NOX活性欠損にFebを用いた酸化ストレスの抑制を加えた際に最も効果的な発症抑制が観察された。本研究はSHRSPの病態進展メカニズムを考察する上で重要な意義をもち、申請者の知識も十分であるため、学位授与に値すると判断した。(副査:長井 篤)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。