

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	SARA AMELIA FERDAUS
学 位 論 文 名	NAD ⁺ deficiency plays essential roles in the hyperuricemia of stroke-prone spontaneously hypertensive rat via xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase conversion.	
学位論文審査委員	主 査 副 査 副 査	神田 武志 加藤 太陽 矢野 彰三

論文審査の結果の要旨

キサンチン酸化還元酵素（XOR）はプリン体代謝の最終過程でヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸への反応を触媒する酵素である。これまでの研究によりXOR阻害により、脳卒中易発性自然発症高血圧ラット（SHRSP）の脳卒中易発性が改善することが示され、SHRSPにおける高尿酸血症の意義が示唆されていた。XORは、① NAD⁺を電子受容体とするキサンチンデヒドロゲナーゼ（XDH）と② XDHペプチド結合の切断または酵素内のジスルフィド結合の形成を通じて変換され、酸素分子を電子受容体とする事で酸化ストレス誘導とも関連するキサンチンオキシダーゼ（XO）という2つの形態を持つ。XOは尿酸・酸化ストレス誘導活性が高い。そこで今回学位申請者は、SHRSPにおけるXOへの過剰な変換が高尿酸血症の原因であると仮説した。10週齢の雄性SHRSPでは、Wistar-Kyotoラット（WKY）に比し尿酸レベルが高く、肝臓でのXO活性・尿酸産性能ともに高かった。両群間でXOR蛋白発現レベル・分子量に差はなく、XDHからXOへの変換亢進がSHRSPにおける高尿酸血症に寄与すると考えられた。一方、WKYに比しSHRSPでは肝臓でのNAD⁺レベルが抑制されており、NAD⁺の前駆体であるβ-ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）補充が、NAD⁺レベル増加に伴いSHRSPにおける尿酸レベル・XO活性をともに抑制することを見出した。これらの結果によりSHRSPにおいてNAD⁺欠乏環境のもとでXDHからXOへの変換亢進が、高尿酸血症を誘導する上で重要な役割を演じると考えられた。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は高血圧と尿酸の関連についてSHRSPを用いて解析した。本解析によりSHRSPで認められる高尿酸血症がNAD⁺レベルの低下によるXO活性増加によることを明らかとし、NMN投与によるNAD⁺補充が高尿酸血症のみならず、SHRSPにおける心血管系合併症の抑制につながることを明らかとした。最終審査では周辺の関連論文に精通し、実験系の限界や今後の問題点について明快に述べることで学位授与に値すると判断した。（主査 神田武志）

申請者は、SHRSPにおける高尿酸の原因の候補としてXORに注目し、SHRSPの肝臓でNAD⁺/NADH、XORおよびXO活性の調査によって、XDHのXOへの可逆的な変換を示唆する知見を得た。NMN投与でNAD⁺レベルが上昇し、尿酸レベルが緩和され、XORの発現量変化を伴わずにXO活性が低下することを示した。最終審査での発表は非常にわかりやすく、豊富な知識や実験経験に裏付けられた明快な受け答えができており、博士の学位授与に値すると判断した。（副査 加藤太陽）

申請者は、高尿酸血症と高血圧、代謝異常、および脳心血管疾患との関係に興味を持ち、モデル動物であるSHRSPラットを用いた実験を行った。はじめにこのラットが高尿酸血症を呈していたことを示し、その原因がXOへの過剰な変換であると仮説を立て、適切なプロセスによりこれを証明した。最終審査の発表における考察の内容は素晴らしく、また、質疑応答は的確で、関連知識も豊富であったことから、博士の学位授与に値すると判断した。（副査 矢野彰三）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。