

氏 名	AMELIA FERDAUS SARA		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第662号		
学位授与年月日	令和7年3月19日		
審 査 委 員	主査 教授	神田 武志	
	副査 教授	加藤 太陽	
	副査 准教授	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。