

氏 名	DAVIS LEONCE NGARASHI
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第526号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 紫藤 治
	副査 教授 土屋 美加子
	副査 教授 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。