

氏 名 野津 吉友
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第312号
学位授与年月日 平成21年6月10日
審査委員 主査 教授 奥西 秀樹
副査 教授 山口 清次
副査 教授 竹下 治男

論文審査の結果の要旨

非対称性ジメチルアルギニン (ADMA)は、ヒストンなどの塩基性タンパク質に多く含まれるアルギニン(Arg)残基のグアニジル基窒素がメチル化されて生じる。メチル基供与体は S-アデノシルメチオニンであり、その脱メチル体である S アデノシルホモシステインは更にホモシステインへと代謝される。ADMA は、一酸化窒素合成酵素 (NOS) の基質である Arg に競合して NOS を阻害する。NOS は NO 産生を通じて心血管疾患発症を抑える重要な役割を演じていることより、血中 ADMA レベルと高血圧・動脈硬化性疾患などとの関連が注目されてきた。しかし、ADMA の測定が煩雑なため多数検体での検討は困難であった。申請者らは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を基本にして、簡単な前処理とカラムスイッチングを組み合わせ、正確・迅速・簡便な ADMA 測定系を確立した。この系を用いて脳白質深部の細小動脈硬化虚血性病変 Microangiopathy-related cerebral damage (MARCD)と血中 ADMA レベルとの関連を検討した。対象は、2000 年から 2003 年までの間に島根難病研究所の脳ドックを受診した 712 名 (男 401 名、女 311 名) である。MARCD の診断は MRI 所見によった。ロジスティック回帰分析の結果、加齢 ($p<0.001$)、平均血圧上昇 ($p<0.001$)、高血圧の存在 ($p<0.001$)、中性脂肪の低下 ($p<0.05$)、および [Arg/ADMA]比の低下 ($p<0.05$) が MARCD の発現に影響を及ぼす独立した危険因子であることが判明した。一方、動脈硬化の進展因子と考えられている血中ホモシステインと MARCD との間には有意な相関は認められなかった。本研究成果は、無症候の早期においても MARCD 発症と ADMA レベルとの有意相関があることを証明し、また、ADMA および類縁化合物を迅速・正確に測定できる定量分析法を確立した点で、今後の MARCD の病態解明や発症予防の領域の研究を加速するのに寄与するところ大であろうと評価される。