

Increased Lung Uric Acid Deteriorates Pulmonary Arterial Hypertension

渡邊, 高德

<https://hdl.handle.net/2324/6758941>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) 2021 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License.



(別紙様式2)

氏名	渡邊 高德
論文名	Increased Lung Uric Acid Deteriorates Pulmonary Arterial Hypertension
論文調査委員	主査 九州大学 教授 塩瀬 明 副査 九州大学 教授 山浦 健 副査 九州大学 教授 小田 義直

論文審査の結果の要旨

近年の研究では尿酸が内皮細胞においてアルギナーゼ活性を亢進させ、一酸化窒素を減少させることが報告されている。しかしながら、肺動脈性肺高血圧症（PAH）における肺組織尿酸値の役割は未だに明らかとなっていない。申請者らは、肺組織尿酸値の上昇がPAHの進行に寄与すると仮説を立てた。

ヒト肺動脈内皮細胞において、尿酸トランスポーターの一つであるURATv1が発現しており、肺動脈内皮細胞への尿酸曝露によりアルギナーゼ活性が亢進することを確認した。SU5416/低酸素/常酸素曝露PAHモデルラットにおける還流肺実験において、正常ラット群への尿酸投与時と比較してPAHモデルラット群への尿酸投与で有意に肺動脈圧が上昇し、肺組織のcGMP値低下が見られた。尿酸による肺動脈圧上昇は尿酸トランスポーター阻害薬であるベンズブロマロンや、アルギナーゼ阻害薬であるL-ノルバリンの前処置により抑制された。PAHモデルラットにおいて2%オキソソ酸投与により高尿酸血症を合併させると、高尿酸血症非合併PAHモデルラットと比較して肺組織尿酸値が有意に上昇し、右室収縮期圧（RVSP）が有意に上昇すると共に小肺動脈の閉塞病変が有意に増悪した。高尿酸血症合併PAHモデルラットへのベンズブロマロン投与によりキサンチン酸化還元酵素（XOR）活性は変化せずに肺組織尿酸値は有意に低下し、RVSPの上昇及び閉塞病変の増加が抑制された。PAHモデルラットにXOR阻害薬であるトピロキソスタットを投与すると、肺組織XOR活性は有意に低下したがRVSP、Ea（右室の後負荷の指標）、閉塞病変の改善は見られなかった。低酸素誘発性PAHモデルマウスにおいてXORノックアウトはRVSPの上昇や筋性化血管の増加に影響を与えなかった。

以上より、肺組織尿酸値の上昇自体がPAHを増悪させる一方で、XORはPAHの病態に影響を与えなかった。高尿酸血症を合併したPAHにおいて肺組織尿酸値上昇は新規治療標的となりうると思われた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。