T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Studies on the disturbed metabolism caused by genetic ablation of quinonoid dihydropteridine reductase
著者(和文)	徐峰
Author(English)	Feng Xu
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9724号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:一瀬　宏,村上　聡,久堀　徹,梶原　将,林　宣宏
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9724号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第　　号		学位申請者氏名		Xu Feng	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名		氏　名	職　名
	主査	一瀬　宏	教授	審査員	林　宣宏	准教授
	審査員	村上　聡	教授			
		久堀　徹	教授			
		梶原　将	教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Studies on the disturbed metabolism caused by genetic ablation of *quinonoid dihydropteridine reductase*」と題し、6 章より構成され英文で書かれている。

第 1 章「Introduction」では、本研究の背景および目的について述べている。本研究では、フェニルアラニン水酸化酵素やチロシン水酸化酵素などの芳香族アミノ酸水酸化酵素や、一酸化窒素合成酵素の補酵素として働くテトラヒドロビオプテリン(BH4)の代謝を解明するために、酵素反応に伴って生じるキノノイドジヒドロビオプテリンをテトラヒドロ型に再還元するキノノイドジヒドロプテリジン還元酵素遺伝子(*Qdpr*)を破壊した *Qdpr*$^{-/-}$マウスを用いて BH4 代謝の変化を解析している。BH4 代謝に関する従来の知見やヒト欠損症の症状などを概説し、本研究の目的や本論文の構成について述べている。

第 2 章「Alteration in the biopterin metabolism in the *Qdpr*$^{-/-}$ mice」では、*Qdpr*$^{-/-}$マウスの各臓器におけるビオプテリン含量を解析した結果について述べている。本酵素を欠損すると、ヒトでは高フェニルアラニン血症だけでなく脳内モノアミンの欠乏による重篤な症状が現れる。しかし、*Qdpr*$^{-/-}$マウスは外見上野生型と見分けがつかず、正常に発育した。脳内や肝臓中のビオプテリン含量を測定したところ、BH4 の酸化体であるジヒドロビオプテリンは増加していたが、予想に反して BH4 量は低下していないことが判明した。そこで、Qdpr が欠損している状態で BH4 が作られる代謝経路について検討し、*Qdpr*$^{-/-}$マウスでは通常葉酸の還元を行っているジヒドロ葉酸還元酵素が、ジヒドロビオプテリンの還元を行って多量の BH4 を産生していることを突き止めたことについて述べている。

第 3 章「Alteration in the folate metabolism in the *Qdpr*$^{-/-}$ mice」では、前章において葉酸代謝酵素がビオプテリン代謝を変化させることが明らかとなったことから、さらに *Qdpr*$^{-/-}$マウスにおける葉酸代謝の変化について解析している。*Qdpr*$^{-/-}$マウスの肝臓では、テトラヒドロ葉酸や 5 メチルテトラヒドロ葉酸が減少していた。さらに、メタボローム解析を行い、*Qdpr*$^{-/-}$マウス肝臓で酸化ストレスの指標となる複数の代謝物が増加していることを見出した。酸化ストレスマーカーとして知られているホモシステインの量を測定し、月齢を重ねた *Qdpr*$^{-/-}$マウスで増加していたことを述べている。

第 4 章「Investigation into the interaction between biopterin and folate」では、なぜ *Qdpr*$^{-/-}$マウスで葉酸代謝が変化したかについて、ジヒドロビオプテリンとジヒドロ葉酸還元酵素の親和性について分子動力学計算や酵素反応速度論的解析により検討した結果について述べている。これらの解析では、ジヒドロビオプテリンとジヒドロ葉酸還元酵素の親和性はそれほど強くないため、ジヒドロビオプテリンの増加が葉酸代謝に直接影響するとは考えられなかったことについて述べている。

第 5 章「Investigation into the hyperphenylalaninemia in the *Qdpr*$^{-/-}$ mice」では、*Qdpr*$^{-/-}$マウス肝臓中の BH4 量が減少していないにもかかわらず、*Qdpr*$^{-/-}$マウスが高フェニルアラニン血症を示す理由について検討している。肝臓ホモジネートを分画して可溶性画分中の BH4 量を測定したところ、*Qdpr*$^{-/-}$マウス肝臓で野生型マウスより BH4 量が低下していたことを述べている。フェニルアラニン水酸化酵素に対して BH4 量が飽和していないため、BH4 量のわずかな変化が酵素活性に大きな影響を与える可能性について述べている。

第 6 章「Summary and future work」では、本論文のまとめと今後の研究の展望について述べている。

以上を要するに、本論文は Qdpr 欠損により生じる代謝障害の詳細なメカニズムを明らかにし、これまで明らかにされていなかったビオプテリン代謝と葉酸代謝との関連を初めて明らかにした。これらの結果は、生体内におけるビオプテリン代謝の理解を一層深めるものであり、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。