

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	疾患モデル動物におけるプテリジン代謝変化の解析
Title(English)	
著者(和文)	竹下直輝
Author(English)	Naoki Takeshita
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11394号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:一瀬 宏,林 宣宏,長田 俊哉,清尾 康志,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11394号, Conferred date:2020/3/26, 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

(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	竹下 直輝	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	一瀬 宏	教授	清尾 康志	准教授
	審査員	林 宣宏	准教授	小倉 俊一郎	准教授
		長田 俊哉	准教授		

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「疾患モデル動物におけるプテリジン代謝変化の解析」と題し、以下の5章から構成されている。  
第1章「序論 (はじめに)」では、本研究の背景として、高齢化の進展に伴い寿命と健康寿命との間に解離が起きていることを問題として提起している。この問題を解決する方策の一つとして日常的な健康計測による健康の維持管理の重要性を指摘している。そして、現在利用されている健康指標、測定における問題点、測定試料による侵襲の大きさと関連規則について述べている。さらに、本研究の目的について述べている。

第2章「これまでのプテリジン分析研究と問題点・課題」では、先ず本論文において研究対象としているプテリジン化合物が生体内で果たしている役割を説明し、更にそのプテリジン化合物の酸化還元状態が生体に及ぼす影響について述べた後に、プテリジン化合物を測定することの意義について説明している。また、これまでのプテリジン化合物の分析研究とその問題点・課題について、サンプルの測定方法の観点と侵襲性の観点から述べている。

第3章「課題解決に向けた関連技術」では、先ず複数のプテリジン化合物を同時検出できる分析手法として、HPLC-蛍光検出により測定するポストカラム酸化法と LC-MS-MS により測定する質量分析法の二種類を提案している。質量分析法では最近の質量分析計によるプテリジン分析動向について述べた後に、先ずプテリジン化合物の標準品を用いて検出感度の確認を検討している。次に尿サンプルを測定するにあたって起こると考えられるマトリクス効果の検証を行い、実際の尿サンプル中のプテリジン化合物の測定を行っている。結果として質量分析法は尿中のプテリジン化合物を測定するには感度が不十分であるということが判明したため、以降のプテリジン測定ではポストカラム法による測定ことにしたと述べている。また、尿サンプルの特徴から本研究において尿に焦点を当てることの意義、尿の濃度の補正方法について述べ、尿中におけるプテリジンの保存安定性についても検討したことを述べている。

第4章「各種モデル動物の作製とプテリジンの測定」では、モデル動物を扱う上での注意点について述べた後に、うつ病・糖尿病・炎症・アスコルビン酸欠乏の4種類の疾患モデル動物を作製して、代謝変化並びに尿中に排出されるプテリジン化合物を調べている。うつ病モデルマウスでは、強制水泳試験によりうつ状態となることが確認されたものの、尿中に排出されるプテリジン化合物には変化がみられなかったことを述べている。ストレプトゾトシンの投与により作製した糖尿病モデルマウスにおいては臓器中のプテリジンが酸化的に傾くとともに、尿中に排出されるバイオプテリンも酸化体が増加する傾向を示したことを述べている。また、これにより体内における酸化還元状態の変化が尿中に排出されるプテリジンに影響を及ぼす可能性があることを述べている。大腸菌由来のリポ多糖を投与することで作製した炎症モデルマウスでは、臓器中のプテリジンに変化を確認できなかったものの、尿中のバイオプテリンおよびネオプテリンが体調の変化に伴い変化したことを述べている。この結果から、体内で急激に上昇したプテリジン化合物を速やかに排出する機構があること、並びにリポ多糖により惹起される炎症状態が尿中のプテリジン化合物を変化させることを述べている。アスコルビン酸を生合成できない ODS ラットに、アスコルビン酸欠乏食を与えることで作製したアスコルビン酸欠乏モデルでは、アスコルビン酸の欠乏状態に応じて臓器中のバイオプテリン量が減少することを示すと共に、尿中に排出されるバイオプテリン量が減少することを述べている。これらのことから、アスコルビン酸が体内のバイオプテリンの維持に関与していることを初めて示したと述べている。

第5章「総括」においては、各章の結果をまとめ、今後の展望について概観している。

以上を要するに、本論文ではプテリジン化合物の代謝が糖尿病や炎症、アスコルビン酸欠乏などの病態発現に伴い、それぞれ異なった変化をすることを詳細な研究から初めて見出したものであり、理学的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。