

氏名	和田 晃典		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 688 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	令和4年2月21日		
論文題目	消化管への尿酸分泌が腸管炎症に及ぼす影響についての研究		
審査担当専門委員	(主査)	杏林大学 教授	久松 理一
		昭和大学 客員	
		教授	福地 邦彦
		群馬大学 教授	村上 正巳

審査の結果の要旨

ヒトは進化の過程で尿酸分解酵素であるウリカーゼを喪失しており，ヒトにおいて尿酸はプリン体の最終代謝産物である．尿酸には活性酸素種の除去作用があり，ヒト体内における最大の抗酸化物質である．体内で合成された尿酸は，3分の2が腎臓から，残りの3分の1が腸管から排泄される．近年，薬剤排泄トランスポーターである ABCG2 を介した腸管上皮からの尿酸分泌が注目されるようになった．尿酸は心血管系イベントのリスクである一方，神経疾患では保護作用があると報告されているが，消化管に対する作用については未だ明らかになっていない．尿酸は抗酸化物質であることから，腸管粘膜保護を期待できる．一方，尿酸には濃度により酸化促進作用もあることが指摘されており腸管粘膜傷害の原因になる可能性も否定できない．本研究では非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシン誘発小腸炎モデルマウスにおいて尿酸の抗酸化作用による腸管上皮保護作用を及び尿酸が腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した．まず、申請者らはマウス高尿酸血症モデルを樹立し、このマウスにおいて腸管内尿酸濃度も上昇する事を確認した．このマウスではインドメタシン誘発小腸潰瘍は軽症化し、尿酸による抗酸化作用の影響が考えられた．さらに同モデルでは腸内細菌叢の多様性が上昇しており、高尿酸血症マウスの腸内細菌叢を無菌マウスに移植するとインドメタシン誘発小腸潰瘍は軽症化した．このことから腸管内の尿酸は腸内細菌叢を抗炎症性に変化させている可能性が示唆された．そのメカニズムを解明するまでには至らなかったが、少なくとも抗炎症作用があるとされる腸内細菌叢由来の短鎖脂肪酸の量は影響していないことが判明した．

このように本研究は腸管内尿酸が抗炎症や上皮保護作用に作用する事を明らかにしただけでなく、腸内細菌叢構成にも影響を与えるという新たな知見も見出した。また、尿酸の腸内細菌叢に対する作用メカニズムやヒト疾患における尿酸の関与など明らかにするべき課題は残されているが、独自のマウスモデルを確立し、腸管炎症性疾患の新たな治療標的としての尿酸の可能性を見出したという点で独創性も高く、博士（医学）として合格と判定した。