

平成31年 2月

三島睦夫 学位論文審査要旨

主 査 難 波 栄 二
副主査 谷 口 晋 一
同 久 留 一 郎

主論文

Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents

(尿酸のヒト臍帯静脈内皮細胞のNO産生に及ぼす影響と尿酸降下薬による回復)

(著者：三島睦夫、濱田紀宏、Maharani Nani、池田信人、大野原岳史、野津智美、二宮治明、宮崎聡、水田栄之助、杉原志伸、加藤雅彦、荻野和秀、桑原政成、廣田裕、吉田明雄、大谷直由、安西尚彦、久留一郎)

平成28年 Drug Research 66巻 270頁～274頁

参考論文

1. A vasodilating β_1 blocker celiprolol inhibits muscular release of uric acid precursor in patients with essential hypertension

(血管拡張性 β_1 遮断薬セリプロロールは本態性高血圧患者の骨格筋由来尿酸前駆物質の放出を抑制する)

(著者：水田栄之助、Sulistiyati Bayu Utami、太田原顕、遠藤哲、三島睦夫、長谷川輝、山田健作、加藤雅彦、山本一博、荻野和秀、二宮治明、宮崎聡、濱田紀宏、谷口晋一、程継東、久留一郎)

平成25年 Hormone and Metabolic Research 45巻 69頁～73頁

2. Effects of cilnidipine on serum uric acid level and urinary nitrogen monoxide excretion in patients with hypertension

(高血圧患者における血清尿酸値と尿中一酸化窒素排泄に関するシルニジピンの作用)

(著者：濱田紀宏、山田健作、水田栄之助、渡邊ありさ、尾崎知博、石田勝則、

長谷川輝、坂田晋史、三島睦夫、荻野和秀、野坂美仁、宮崎聡、太田原顕、

二宮治明、加藤雅彦、吉田明雄、谷口晋一、山本一博、久留一郎)

平成24年 Clinical and Experimental Hypertension 34巻 470頁～473頁

3. Protective effects of topiroxostat on an ischemia-reperfusion model of rat hearts

(ラット心臓の虚血再灌流モデルに対するトピロキシスタットの保護効果)

(著者：丹野翔伍、山本堅志郎、倉田康孝、足立真彩、井上裕美子、大谷直由、

三島睦夫、山本康孝、桑原政成、荻野和秀、三明淳一郎、二宮治明、白吉安昭、

岡田太、山本一博、久留一郎)

平成30年 Circulation Journal 82巻 1101頁～1111頁

審査結果の要旨

本研究では、尿酸が尿酸輸送体の活性化を介して血管内皮細胞内に流入しNO産生を障害することで血管内皮機能障害を起こすという仮説を立て、分子生物学的、生化学的検討を行った。ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVECs）にURATv1を含む4種類の尿酸輸送体のmRNA発現を認めた。高尿酸血症条件下でHUVECsのNO合成酵素（eNOS）のリン酸化障害とNO合成の有意な低下を認めた。一方、URATv1阻害薬であるベンズブロマロン、ロサルタン、イルベサルタン存在下では、尿酸によるこれらの現象が消失した。本論文は、HUVECs細胞内尿酸濃度が主にURATv1によって調節され、高尿酸血症下でURATv1を介してHUVECs細胞内に流入した可溶性尿酸により血管内皮障害が生じ、URATv1阻害薬が血管内皮障害を改善できる可能性を示し、明らかに学術水準を高めたものと認めた。