

氏名	赤澤裕二
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4696 号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inhibition of arginase ameliorates experimental ulcerative colitis in mice (アルギナーゼを阻害することにより、実験的潰瘍性 大腸炎モデルマウスの症状が改善された)
論文審査委員	教授 山本和秀 教授 松川昭博 教授 鶴殿平一郎

学位論文内容の要旨

一酸化窒素は、L-アルギニンを基質として一酸化窒素合成酵素により生成され、様々な消化管機能を制御する。潰瘍性大腸炎発症時の大腸組織ではアルギナーゼ活性が亢進しているが、これは、アルギナーゼが一酸化窒素合成酵素と同様に L-アルギニンを基質としていることから、一酸化窒素合成酵素への L-アルギニンの供給量が不足して一酸化窒素量が低下することにより大腸炎が悪化するものと考えられる。今回、我々は、dextran sulfate sodium (DSS)誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いてアルギナーゼの役割と一酸化窒素代謝との関係性をアルギナーゼ阻害剤である N^ω-hydroxy-nor-arginine (nor-NOHA)の投与により検証し、nor-NOHA の投与により潰瘍性大腸炎症状が改善されることを確認した。

論文審査結果の要旨

本研究では、潰瘍性大腸炎におけるアルギナーゼの役割と一酸化窒素代謝との関連性について、dextran sulfate sodium (DSS)誘発潰瘍性大腸炎モデルにアルギナーゼ阻害剤である N-hydroxy-nor-arginine (nor-NOHA)を投与することにより検証した。

潰瘍性大腸炎の大腸組織ではアルギナーゼ活性が亢進しており、アルギナーゼも L-アルギニンを基質としていることから、L-アルギニンの供給量が低下することで一酸化窒素が低下し大腸炎が増悪している可能性が考えられる。そこで、DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデルに nor-NOHA を投与したところ、大腸炎の改善、アルギナーゼ mRNA 及び蛋白の発現低下、L-アルギニンの増加、NOS2 の発現低下、NOx の増加が認められた。アルギナーゼを阻害することで大腸炎の改善が認められたことから上記の仮説を検証した点で興味深い。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。