



Title	Plasma xanthine oxidoreductase activity in Japanese patients with type 2 diabetes across hospitalized treatment
Author(s)	川知, 祐介
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82061
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	川知 祐介
論文題名 Title	Plasma xanthine oxidoreductase activity in Japanese patients with type 2 diabetes across hospitalized treatment (日本人2型糖尿病患者の教育入院における血漿XOR活性の変化)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 キサンチン酸化還元酵素 (XOR) はプリン体代謝の最終ステップにおいて、ヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸への変換を触媒する酵素であり、尿酸生成抑制薬の標的である。加えて、メタボリックシンドロームや心血管疾患といった病態への関連が示唆されている。近年ヒトにおける血漿XOR活性の正確な測定が可能となり、複数の横断研究が報告されているが、2型糖尿病患者における血漿XOR活性への治療介入による変化は明らかではない。そこで、我々は2型糖尿病教育入院患者における血漿XOR活性の規定因子を横断的・縦断的に検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2017年12月～2019年3月に血糖コントロール目的で入院した2型糖尿病患者28例（男性10例/女性18例）を対象とした。入院時（教育入院翌日）と入院2週間後において血液サンプルを採取し、血漿XOR活性および、その変化とその他臨床パラメータとの相関を横断的・縦断的に検討した。血漿XOR活性、ヒポキサンチンおよびキサンチン濃度はLC-TQ/MS法を用いて測定を行った。 入院時において血漿XOR活性の独立した規定因子は肝逸脱酵素（ASTとALT）のみであり、BMIや血清尿酸値含めた他の臨床パラメータは血漿XOR活性と相関を示さなかった。また、2週間の糖尿病教育入院により血漿XOR活性は有意に低下した。続いて、教育入院前後での血漿XOR活性の変化（ΔXOR）の規定因子の検討を行った。ΔXORは単変量解析ではAST、ALT、LDL-Cho、アディポネクチンの変化と相関し、体重やBMI、糖代謝パラメータの変化とは相関を示さなかった。ステップワイズ法にて多変量解析を行った結果、ASTの変化（ΔAST）のみがΔXORの独立した規定因子であり、ΔXORとΔASTは強く正相関した（$r=0.82$、$p<0.0001$）。最後に、血漿XOR活性の中央値で高値群/低値群の2群に分けて縦断解析を行った結果、血漿XOR活性低値群では教育入院により血漿XOR活性および肝逸脱酵素は変化を認めなかった一方で、血漿XOR活性高値群では血漿XOR活性、肝逸脱酵素ともに有意に低下を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 2型糖尿病患者において血漿XOR活性は教育入院により低下し、横断・縦断いずれにおいても血漿XOR活性の規定因子は肝逸脱酵素であった。以上の結果より、血漿XOR活性は肝細胞からの肝XORの逸脱をダイレクトに反映し変化することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 川知 祐介

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	下村 淳一郎
	副 査 大阪大学教授	桑本 亮寛
	副 査 大阪大学教授	竹内 昭一

論文審査の結果の要旨

キサンチン酸化還元酵素 (XOR) はヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸への変換を触媒する酵素であり、尿酸生成抑制薬の標的である。近年ヒト血漿XOR活性の正確な測定が可能となったが、2型糖尿病患者における血漿XOR活性の治療介入による変化は明らかではない。そこで、我々は2型糖尿病教育入院患者における血漿XOR活性の規定因子を横断的・縦断的に検討した。

2017年12月～2019年3月に血糖コントロール目的で入院した2型糖尿病患者28例を対象とした。入院時と入院2週間後において血液サンプルを採取し、血漿XOR活性および、その変化とその他臨床パラメータとの相関を横断的・縦断的に検討した。

入院時において血漿XOR活性の独立した規定因子は肝逸脱酵素 (ASTとALT) のみであった。また、2週間の糖尿病教育入院により血漿XOR活性は有意に低下し、教育入院前後での血漿XOR活性の変化 (Δ XOR) の規定因子はASTの変化 (Δ AST) のみであった。最後に血漿XOR活性の中央値で高値群/低値群の2群に分け縦断解析を行った結果、血漿XOR活性低値群では血漿XOR活性および肝逸脱酵素は変化を認めなかった一方で、血漿XOR活性高値群では血漿XOR活性、肝逸脱酵素ともに有意に低下を認めた。

2型糖尿病患者において血漿XOR活性は教育入院により低下し、横断・縦断いずれにおいても血漿XOR活性の規定因子は肝逸脱酵素であった。以上の結果より、血漿XOR活性は肝細胞からの肝XORの逸脱をダイレクトに反映し変化することが示唆された。

上記研究業績は、学位授与に値するものと認める。