

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Xanthine oxidoreductase activity is correlated with hepatic steatosis
(キサンチン酸化還元酵素活性は肝脂肪沈着と関連する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系
糖尿病・内分泌・代謝学 (指導教授 小山 英則)
氏 名 八木 千佐子

【研究目的】 Xanthine oxidoreductase (XOR) は、リボース-5-リン酸から起点とするプリン体合成経路において、hypoxanthine から Xanthine、Xanthine から尿酸 (UA) の合成を触媒する酵素である。高尿酸血症と肝脂肪沈着の関係を示唆する報告もあるが、XOR 活性と肝脂肪沈着との関係を直接的に検討した研究はない。今回、XOR 活性と肝脂肪沈着の関連を検討することを目的として本研究を行った。

【研究方法】 2018 年 1 月から 2020 年 7 月 30 日までの間に、Computed tomography (CT) 検査と採血を施行した 1 つ以上の動脈硬化危険因子を持つ当科通院中の患者 223 名を対象とした。Liquid chromatography (LC)/triple quadrupole mass spectrometry (TQMS) を用い、非内在性の [$^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_2$] Xanthine を基質として [$^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_2$] 尿酸を検出する新たなヒト血漿 XOR 活性測定法が確立されている。今回、本法を用いて XOR 活性を測定した。肝脂肪沈着の評価としては、CT による肝臓/脾臓 CT 値比 (L/S 比) および Hepatic steatosis index (HSI) を用いた。

【研究結果】 既報に基づいて、L/S 比 <1.1 を肝脂肪沈着あり、L/S 比 >1.296 を肝脂肪沈着なし、L/S 比 $1.1-1.296$ を境界型と定義し、3 群間における各測定結果の比較を行った。その結果、L/S 比低下にともなって XOR 活性と血清 UA 値の有意な上昇を認めた ($P < 0.001$)。同様に、既報に基づいて HSI >36.0 を肝脂肪沈着あり、HSI <30.0 を肝脂肪沈着なし、HSI $30.0-36.0$ を境界型と定義し、3 群間の比較を行った。その結果、HSI 上昇にともなって XOR 活性と血清 UA 値の有意な上昇を認めた ($P < 0.001$)。次に、L/S 比を目的変数とし、尿酸、XOR 活性、インスリン抵抗性指数を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。その結果、血清尿酸値やインスリン抵抗性とは独立して、XOR 活性と L/S 比低下が有意に関連した [XOR 活性 10 pmol/mL/h 上昇に伴うオッズ比 = 1.047 (95%信頼区間: $1.009-1.086$, $P = 0.016$)]。

【考察】 ヒトにおいて高精度に測定した XOR 活性はインスリン抵抗性や血清尿酸値とは独立して肝脂肪沈着と関連することを初めて明らかにした。