




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3055 号	氏名	福井 香織
審査担当者	主査	川口 巧	(印) 
	副主査	山本 健	(印) 
	副主査	西 昭徳	(印) 
主論文題目： Moving towards a novel therapeutic strategy for hyperammonemia that targets glutamine metabolism (グルタミン代謝を標的とする高アンモニア血症の新規治療戦略)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、飢餓による高アンモニア血症の病態解明と新規治療薬の開発を目的としたものである。福井らは、培養胎仔繊維芽細胞の培地よりブドウ糖を除去することによりアンモニア産生は有意に増加し、その増加には主にグルタミナーゼの flux の亢進が関わることを明らかにしている。また、この結果に基づき、グルタミン酸脱水素酵素の阻害作用を有するジメチル α -ケトグル酸(DKG)を培養系に添加することにより、DKGはGLUDの flux を抑制し、アンモニア産生が抑制されることを示している。さらに、高アンモニア血症マウスモデルおよびブタ新生仔モデルにDKGを投与することにより、血中アンモニア値の上昇が抑制されることを示している。現在の高アンモニア血症の治療薬はアンモニアの解毒に主眼が置かれているが、アンモニア産生抑制は飢餓時の病態に基づいた新たな治療戦略となる可能性がある。本研究は飢餓により高アンモニア血症が誘発される尿素サイクル異常症患者の病態解明と新規治療法の開発に寄与しうるものであり、学位に値する。

論文要旨

尿素サイクル異常症患者は時に高アンモニア血症発作を起こす。飢餓が発作の引き金となることがあるが、詳細なメカニズムは解明されていない。グルタミンはその分解経路(グルタミノリシス)を経て α -ケトグルタル酸(AKG)をTCA回路に供給し、その過程でアンモニアが生じる。飢餓による高アンモニア血症誘発のメカニズムを明らかにし、それに基づく新規治療法を開発することを目的に本研究を行った。飢餓モデルとして、マウス胎児線維芽細胞を種々の濃度のブドウ糖を含む培地で培養したところ、ブドウ糖濃度が低下するにつれてアンモニア産生は有意に増加した。その増加にはグルタミノリシス(主にグルタミナーゼの flux)の亢進が関わることを明らかにした。これに基づき、グルタミン酸脱水素酵素(GLUD)の反応生成物であり阻害物質でもあるAKGの膜透過性誘導体の一つとしてジメチル α -ケトグルタル酸(DKG)を培養系に添加した。その結果、アンモニア産生はブドウ糖充足・欠乏時のいずれも有意に抑制され、その機序としてDKGはGLUDの flux を抑制することが分かった。ついで、in vivo モデルとして、塩化アンモニウム負荷による高アンモニア血症マウスの系及びオルニチントランスカルバミラーゼ欠損の牡ブタ新生仔にDKGを投与したところ、アンモニア値は有意に低下した。飢餓はグルタミノリシスを亢進させ、アンモニア産生を増加させる。また、AKGまたはその膜透過性誘導体は高アンモニア血症の新規治療薬候補である。