

甲 第 号

山田 孫平 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第	号	氏 名	山田 孫平
論文審査担当者	委員長	教授	松本 雅則	
	委 員	教授	嶋 緑倫	
	委 員	教授	酒井 宏水	
	(指導教員)			

### 主論文

Hidden Antioxidative Functions of Reduced Nicotinamide Adenine  
Dinucleotide Coexisting with Hemoglobin

ヘモグロビンと共存する還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド  
の隠れた抗酸化機能

Magohei Yamada and Hiromi Sakai

ACS Chemical Biology

12 巻, 1820–1829 頁

2017 年 5 月発行

## 論文審査の要旨

赤血球内では高濃度で存在するヘモグロビン(Hb)は、メトヘモグロビン(metHb)に自動酸化することが知られている。生体内では赤血球に内在するNAD(P)Hを補酵素とするメトヘモグロビン還元酵素系、ならびに活性酸素を消去するカタラーゼ(CAT)と、スーパーオキシドデスムターゼ(SOD)の存在により、metHbは常に0.5%以下に抑えられている。

NADHは、対応する酵素系が存在しないとmetHbの還元に寄与できないものの、本研究では、酵素系を一切含有しない高純度精製Hb溶液にNADHを通常よりも高濃度(100倍)に添加すると、オキシヘモグロビン(HbO<sub>2</sub>)の自動酸化速度を低下させるとともに、メト化を促進するH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、NO、NaNO<sub>2</sub>の添加に対してもmetHbの生成を抑制することを見出した。その機序を検討したところ、NADHとHbO<sub>2</sub>の共存により、極めて高い擬CAT活性、擬SOD活性を示すことが明らかになった。酵素系を一切含有しない赤血球モデルとして、高純度HbO<sub>2</sub>溶液とNADHのみをリポソームに内包させた人工赤血球を調製したところ、metHb生成抑制効果がみられた。また、この人工赤血球をラットに静脈内投与したところ、NADHを共存させない場合に比較してmetHb生成速度が約1/2に大幅に遅延された。

以上のことより、NADHには周知の補酵素としての機能のみならず、Hbとの相互作用による抗酸化的機能といった、これまでに知られていなかった隠れた役割が存在することが明らかになった。高純度に精製したHbに、NADHを添加することによる新しい人工赤血球の用途拡大につながるものと考えられるので、今後の臨床研究の発展にも寄与することが期待される。

## 参 考 論 文

1. New procedure for the measurement of pancreatic lipase activity in human serum using a thioester substrate.

Magohei Yamada , Toshio Fujita

Clin. Chim. Acta 383(1-2): 85-90, 2007

2. Analysis of urinary *N*-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase using 2,4-dinitrophenyl-1-thio-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminide as the substrate.

Magohei Yamada , Toshio Fujita

J. Clin. Lab. Anal. 17(4): 127–131, 2003

3. New thiocholine ester substrates for the assay of human serum Cholinesterase.

Magohei Yamada, Yoji Marui, Chozo Hayashi, Yasuyoshi Miki,  
Shoji Takemura

Clin. Chem. 47(11): 1962–1966, 2001

以上、主論文にて報告された研究成果は、参考論文と共に臨床学的に  
応用される材料として有用で臨床医学の進歩に寄与するところが  
大きいと認められる。

平成 30 年 5 月 29 日

学位審査委員長

血液・血流機能再建医学

教授 松本 雅則

学位審査委員

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員（指導教員）

生体高分子学

教授 酒井 宏水