

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 榊原 昌志

論 文 題 目

Reduced function of endothelial nitric oxide and hyperpolarization in
artery grafts with poor runoff

(低血流動脈グラフトにおける一酸化窒素と内皮由来過分極因子の機能低下)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明



名古屋大学教授

委員

碓氷章彦



名古屋大学教授

委員

葛谷雅文



名古屋大学教授

指導教授

高森公浩



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究は、低血流条件下で総頸動脈グラフトのウサギモデルを開発することにより、血管リモデリングにおける一酸化窒素（NO）と内皮由来過分極因子（EDHF）の機能に対する外科手術の影響を報告した最初の研究である。低血流動脈グラフトでは、受容体刺激による内皮細胞の Ca^{2+} 動員機構が障害されることにより NO と EDHF の機能が半減したが、明らかな内膜肥厚は認められなかった。これらの結果は、NO と EDHF の機能が完全に失われ著明な内膜肥厚を発生する低血流静脈グラフトの場合とは対照的である。低血流動脈グラフトでは NO と EDHF の機能が部分的に維持され、そのことにより内膜肥厚が抑制され、グラフト開存率の向上に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 低血流動脈グラフトの内腔面積が減少したメカニズムは不明である。今回の実験では、NO 合成酵素阻害薬である L-NNA の非存在下では、高 K^+ は正常血流動脈グラフトよりも低血流動脈グラフトでより大きな最大張力を示し、L-NNA 存在下では、低血流動脈グラフトと正常血流グラフトで高 K^+ により同等の最大張力を示した。これらより、低血流動脈グラフトでは NO の機能が低下している状況下では、血管平滑筋の収縮を誘発し内腔径を減少させる可能性がある。この仮説は今後の実験で明らかにされるべきである。
2. 冠動脈バイパス術において、runoff 不良な動脈に動脈グラフトを吻合すると、開存率が低下することが言われている。本研究は末梢枝を結紮することで runoff 不良な動脈グラフトモデルを開発し、その NO と EDHF の機能が半減するも静脈グラフトのように消失することなく保たれていることを示した。静脈グラフトよりは開存性がよく、runoff 良好な動脈グラフトよりは開存性が低下する要因である可能性が示唆された。この末梢 runoff 不良動脈グラフトモデルを用いて、薬物投与（スタチン、抗血小板剤など）により NO や EDHF の反応性の変化を調べることで、動脈グラフト開存性のさらなる向上を図る治療法につながる可能性がある。
3. 先行研究ではグラフト化していないウサギ総頸動脈では、低血流モデルでは NO と EDHF の反応がいずれも減少することが認められている。低血流の非グラフト化動脈モデルとグラフト化動脈モデルの NO と EDHF の反応を比較することは、手術侵襲の影響を考える上で重要な知見が得られる可能性がある。

本研究は、低血流自家動脈グラフトへの重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	榊原 昌志		
試験担当者	主査	室原豊明		副査 ₁	碓氷 章彦	
	副査 ₂	葛谷雅文		指導教授	古森公浩	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 低血流動脈グラフトは正常血流動脈グラフトと比較して内腔面積が減少した考察について 2. 臨床への応用について 3. 非グラフト低血流動脈モデルについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血管外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						