

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 鶴岡 琢也

論 文 題 目

Zinc deficiency impairs ischemia-induced angiogenesis

(亜鉛欠乏が血管新生に与える影響についての検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 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

委員

丸山 彰一 

名古屋大学教授

指導教授

古 森 公 浩 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、亜鉛欠乏が血管新生に与える影響やメカニズムの解明を目的として、1) 基礎研究: マウス虚血肢モデルを用いた動物実験によって亜鉛欠乏が血管新生能に与える影響を検討し、2) 臨床研究: CLTI 患者の血清亜鉛濃度と患肢の微小循環との関係を検討した。基礎研究では、野生型マウスにおいて、(1) 亜鉛欠乏は虚血肢作成後の下肢血流回復率の低下と関連した、(2) 亜鉛欠乏は ROS の増加と関連した、(3) Nox 阻害剤であるアポシニンの経口摂取によって下肢血流回復率が改善した、という結果が得られた。さらに、臨床研究においては CLTI 患者の亜鉛濃度と患肢の皮膚還流圧の間に正の相関を認めた。それらの結果は、亜鉛が虚血環境下にある筋組織において、血管新生の調節因子として機能していることを示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 亜鉛欠乏による酸化ストレス上昇が血管新生を阻害する一要素であるということは今回の実験で示すことができた。今回臨床のデータとして、透析、アルブミン値など生活レベルや栄養レベルを反映する項目についても検討しているが、血中亜鉛濃度のみが微小循環の指標となる患肢の皮膚還流圧と関連した。臨床において亜鉛欠乏が外科的血行再建後の予後不良因子であることはすでに報告し、その機序を解明するための reverse translational research としての実験であったため、亜鉛に焦点をしばった。
2. 今回の実験では、Nox 阻害薬を経口投与することによって虚血作成後の下肢血流回復率が改善することを確認したが、亜鉛補充の効果については検討できていない。また、ヒトで亜鉛を補充する効果についても、亜鉛欠乏の患者に対して経口亜鉛製剤による補充を行った症例で、良好な転機が得られた経験はあるが、まだ evidence はない。今回の研究を基盤として、今後前向きな臨床研究を進めていく必要があると考えられる。
3. 血中亜鉛濃度と組織細胞内の亜鉛濃度には差があると考えられる。今回の実験において亜鉛欠乏モデルを作成するにあたり、亜鉛吸収を抑制するノックアウトマウスや、あまりに早い段階で亜鉛欠乏食をスタートすると、成長に差が出てしまうという問題があり、亜鉛欠乏食の投与開始が遅いと血中亜鉛濃度の差が出ないという問題もあった。成長に差が出ず、血中亜鉛濃度で差をつくることができたのが今回のプロトコールである。組織内での差については解析していないため、今後の課題の一つと考えられる。

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	鶴岡琢也
試験担当者	主査	碓氷章孝	副査 ₁	葛谷雅文
	副査 ₂	丸山彰一	指導教授	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. 亜鉛以外の栄養レベルと血管新生の関係について 2. 亜鉛欠乏状態に対する亜鉛補充後の血管新生能について 3. 組織細胞内における亜鉛濃度の差について <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>				