

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 林 田 竜

論 文 題 目


Diallyl trisulfide augments ischemia-induced angiogenesis
via an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism

(ダイアリルトリサルファイドは内皮型一酸化窒素合成酵素に依存する
機序で虚血による血管新生を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

古森公浩 

名古屋大学教授

委員

碓氷章孝 

名古屋大学教授

委員

宮田卓樹 

名古屋大学教授

指導教授

室原豊明 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2





今回、我々はマウス下肢虚血モデルを作成し、硫化水素ドナーであるダイアリルトリサルファイド(DATS)の投与で虚血下肢の血流改善が得られるか、またその機序につき検討した。DATS投与により虚血下肢の有意な血流改善や毛細血管密度の増加が得られた。虚血組織においては、酸化ストレス障害やアポトーシスの抑制が見られた。また、Aktや内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)のリン酸化亢進が見られた。ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた検討においても、DATS投与で同様の結果が得られた。以上より、DATSはeNOSの活性化を介して酸化ストレス障害やアポトーシスを抑制し、血管新生を促進していると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の我々の実験においてはDATS投与による血管新生促進効果を明らかとしたが、過去の論文においてはDATSによる血管抑制効果を報告しているものもある。ある論文は*in vitro*でHUVECを使用した実験系での報告をしている。この論文では、DATS投与でAktのリン酸化が抑制され、HUVECの増殖が抑制される結果となっている。実際、我々もHUVECにDATSを投与したところ、同様の結果であった。しかし、実際の生体内ではDATSは赤血球中のGSHと反応し、硫化水素を産生する。そこでDATSにGSHを加えて投与したところ、Aktのリン酸化が亢進し、抗酸化作用や抗アポトーシス作用が見られた。以上から、DATSそのものには細胞毒性がある可能性があるが、そこから硫化水素を産生することで血管新生促進効果が得られると考えられた。
2. 過去の疫学的調査で、毎日1g程のニンニクを摂取することで、血圧の低下や心血管イベントの抑制、末梢動脈疾患においては歩行距離の改善が得られたという報告がある。実際に血管新生が促進しているかどうかの評価は困難だが、DATSも含まれるニンニクの摂取により、心血管系に有用な効果が得られる可能性は十分に考えられる。
3. 過去に我々のグループで報告した実験結果で、マウス下肢虚血モデルを作成し、その虚血組織の凍結切片を免疫染色して共焦点顕微鏡で評価したところ、タネル染色陽性となる細胞は主に血管内皮細胞と一致していた。今回も同様に下肢虚血モデルを使用しているため、DATS投与により減少したタネル陽性細胞の多くは血管内皮細胞であると考えられる。我々が*in vitro*で行った実験結果も同様であり、DATSの投与により、虚血組織における血管内皮細胞のアポトーシスが抑制されていると考えられる。

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	林田 竜
試験担当者	主査 古森公浩  碓氷章  宮田卓穂  指導教授 室原豊明 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 過去の報告では、DATSの血管新生効果に賛否両論あるが、その原因は何か 2. DATSはガーリックオイルに含まれる成分であるが、ニンニクの経口摂取でも効果があるか 3. DATSはin vitroの実験でHUVECのアポトーシスを抑制しているが、in vivoの実験でアポトーシスが抑制されているのは、どの細胞なのか <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、循環器内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>				