

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 田畑 光紀

論 文 題 目

Enhancement of Nitric Oxide Production Is Responsible for
Minimal Intimal Hyperplasia of Autogenous Rabbit Arterial Grafts

(ウサギ自家動脈グラフトにおける NO 産生の増強と内膜肥厚抑制の
関連について)

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

葛谷雅文 


名古屋大学教授

委員

碓氷章彦 

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、ウサギ総頸動脈グラフトモデルを用いて、動脈グラフトの内皮依存性弛緩反応の変化、すなわち NO と EDHF について検討した。手術後 4 週間の動脈グラフトでは自発的な内皮細胞の NO の産生が増強する一方で、ACh による EDHF が減弱していることを確かめた。また組織学的にも動脈グラフトの内膜肥厚は最小限に抑えられており、我々が今までに行った静脈グラフトを用いた同様の実験とは明らかに異なっていた。動脈グラフトでは EDHF の減弱を補うように NO の産生が増強しており、この内皮機能が保たれていることが、動脈グラフトの良好な開存につながると示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 動脈グラフトにおいて EDHF が減弱した原因としては、動脈剥離による動脈への栄養血管や血管周囲の神経を切除したことが考えられる。シャムオペした動物で実験を行っていないため手術侵襲そのものが影響を与えていたか評価は困難である。また本研究では内皮細胞と gap junction で連結している平滑筋細胞の過分極を直接測定しており、EDHF の本態が EET や H_2O_2 などであるかどうかは類推できない。NO 増強の機序としては内皮細胞内 Ca^{2+} の反応が減弱していることから、 Ca^{2+} 非依存性の NO 産生機序である eNOS リン酸化の増強が考えられる。
2. 我々は今までにウサギ総頸静脈グラフトモデルを用いて、内膜肥厚と内皮依存性弛緩反応について研究を積み重ねており、その結果から術後 4 週間が手術による炎症の影響がおさまり、内膜肥厚を評価する適当な時期であることを報告してきた。ウサギ総頸動脈グラフトモデルはそれに準じて術後 4 週間のものを用いて実験を行った。また動脈グラフトモデルを用いた内皮細胞機能についての報告はほとんどなく、総頸動脈を切離し、元の位置に戻すというシンプルなモデルでの実験を行うこととした。他部位から動脈を移植する場合と同様の結果となるかはわからないが、興味深くさらなる研究を期待したい。
3. 実臨床において、冠動脈バイパス術では静脈グラフトよりも動脈グラフトの開存率がよいことは報告されている。今までのウサギ静脈グラフトでは内皮由来の NO の産生、EDHF ともに著しく障害されているのに対し、今回のウサギ動脈グラフトモデルでは EDHF の減弱を認めるがそれを補うように NO の産生が増強していた。このことが動脈グラフトの内膜肥厚を抑制し、良好な開存率と関連があることが示唆された。また動脈周囲の栄養血管や神経を温存すればさらに内皮機能が保たれる可能性もある。

本研究は、動脈グラフトの内皮細胞機能の変化を明らかにし、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	田畑 光紀
試験担当者	主査	室原豊明	葛谷雅文	碓氷章孝
	指導教授	古森公浩		
(試験の結果の要旨)				
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。				
1. EDHF低下の原因およびNO産生の増強機序について				
2. ウサギ総頸動脈グラフトモデルの妥当性について、				
3. 動脈グラフトにおける内皮細胞機能の変化とグラフト閉塞の関連について				
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。				