



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies of efficacies of 3-[(dodecylthiocarbonyl) methyl] glutarimide on graft arterial disease in mice. [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	財津, 雅昭
Description	配架番号 : 2179
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11932号
Issue Date	2015-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59667
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaaki_Zaitzu_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 財津 雅昭

	主査	教授	村上	正晃
審査担当者	副査	教授	清野	研一郎
	副査	教授	有川	二郎
	副査	教授	大場	雄介

学 位 論 文 題 名

Studies of efficacies of 3-[(dodecylthiocarbonyl) methyl] glutarimide on graft
arterial disease in mice.
(マウス移植後動脈硬化症モデルにおける 3-[(dodecylthiocarbonyl) methyl] glutarimide
の効果およびその機序の検討)

マウスの移植後動脈硬化症モデルにおいて、DTCM-G がアロ免疫応答および血管平滑筋増殖を抑制することで移植後動脈硬化症の進行を減弱させたことを発表した。その機序の検討として、DTCM-G が血管平滑筋細胞の Cyclin D1 の発現を抑制することで細胞周期の G1-S 期の移行を阻害し、細胞増殖を抑制したことを示した。

審査にあたり、まず副査の清野教授から①本実験モデルにおいて抗体の関与の有無について、②DTCM-G の B 細胞に対する効果について、③DTCM-G の T 細胞に対する効果について、④NF- κ B 阻害剤である dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) との違いについての質問があり、申請者は、①については B 細胞欠損マウスをレシピエントに使った場合、移植後 21 日において移植後動脈硬化症の進展が軽減されないことは報告されており、抗体の関連性は本実験の観察期間中は考えられないこと、②については B 細胞に対する評価は実験していないのでわからないこと、③については T 細胞に対しては p70s6k のリン酸化を抑制して T 細胞の増殖および活性化を抑えていること、④については NF- κ B 阻害剤である DHMEQ に比べてよりマクロファージの NO 産生を抑制する抗生物質を探求していた過程で DTCM-G が発見され、AP-1 を阻害していることが判明したと回答した。副査の有川教授からは①本実験モデルのグラフトの median survival time (MST) について、②グラフトの拍動が止まった自然に止まる時のグラフト心の所見について、③マウス性別やマウスの週齢の影響について、④心移植の手技の安定性について、⑤マウスのストレスについて質問があ

り、申請者は、①については MST=約 95 日前後のモデルであり、本実験においては graft survival の評価は行っていないこと、移植後動脈硬化症のモデルとしては移植後 21 から 56 日にグラフト動脈の評価を行うことが一般的であること、②についてはグラフトの線維化が進行して拍動が停止すること、③については本実験モデルでの性別やマウスの週齢と移植後動脈硬化症との関係の報告はなされていないこと、④については血管吻合を 30 分以内で終わらせ、心拍動を確認したものだけを実験モデルに用いたこと、⑤については移植したマウスの体重減少は 5 %前後であったと回答した。副査の大場教授からは①標的分子がそれぞれ標的細胞ごとに違うので臨床応用にむけての判断について②DTCM-G の血管平滑筋細胞に対する p70s6k 抑制の有無について、③通常の免疫抑制剤との相乗効果について質問があり、申請者は、①については臨床使用を目指すのならストーリーを一貫させるさらなる研究が必要であること、②については血管平滑筋細胞の p70s6k のリン酸化抑制効果が確認できなかったこと、③については MHC full mismatch model において DTCM-G は単剤でも免疫抑制効果を発揮したこと、タクロリムスとの併用で相乗効果は確認していると回答した。最後に主査の村上教授より本実験モデルにおいて①IFN- γ を産生している細胞について②CD154 を発現している細胞について、③CD40 を発現している細胞について、④血管平滑筋細胞とのレスポンスが結ぶものについて、⑤血管平滑筋細胞に IFN- γ および growth factor 加えた場合について、⑥cyclin D1 を抑制する機序として、DTCM-G が核内に移行して産生を抑制するのか、それとも蛋白に結合して修飾しているのかという質問があり、申請者は、①については主に CD4 細胞が IFN- γ を産生していること、②については CD4 および CD8 T 細胞が CD154 を発現していること、③については抗原提示細胞である樹状細胞や B 細胞および血管平滑筋細胞に CD40 が発現していること、④については CD4 に発現しているである CD154 と血管平滑筋細胞に発現している CD40 がシグナルを受け取っていると推察していること、⑤については相加効果があると考えられること、⑥については、本実験においては確認できていないが、以前の報告で DTCM-G が転写因子である AP-1 の活性化を抑制していることから、核内に移行して cyclin D1 の産生を抑制している可能性がある」と回答した。

この論文は、DTCM-G が移植後動脈硬化症に対する予防および治療効果が期待できることにおいて高く評価され、今後の臨床応用にむけてのさらなる研究が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。