

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	中埜 信太郎
論文審査担当者	主査	医化学 末松 誠		
	外科学	志水 秀行	薬理学	安井 正人
	先端医科学	佐谷 秀行		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	志水 秀行
			試問日	平成27年 8月24日

(論文審査の要旨)

論文題名：Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions
(高ホモシステイン血症は、硫化水素アニオンの生物学的利用能を制限することにより、絶食による虚血再灌流障害からの心保護作用を無効にする)

血液中のホモシステイン濃度は冠疾患の独立した危険因子として知られているが、そのメカニズムについては不明な点が多かった。内因性に生成される硫化水素 (H_2S) には心筋保護作用が知られているが、本研究では、その保護作用と、 H_2S と高い反応性を有するホモシステイン (Hcy) とが反応し H_2S の心筋保護作用が打ち消される可能性の検証を試み、カロリー制限によるプレコンディショニングモデルで、 H_2S の標的分子の一つであるカリウムチャンネルの阻害剤により保護効果が消失することが明らかにされる一方、シスタチオンβ-合成酵素 (CBS) 欠損マウス、シスタチオンγ-リアーゼ (CTH) 欠損マウス、あるいは食事性にHcy血症となったマウスでは保護作用が消失し、その際血清中にHcyが H_2S と反応して生成される超硫化物であるホモシステインパースルフィド (Hcy-SH) が増加することが初めて明らかにされた。

審査では、まずCBSやCTHの欠損マウス、あるいは食事性にHcyが増加した濃度が臨床的に意味のあるレベルの濃度であるか、さらにはHcyの増加の程度が心筋保護の消失効果の程度と何らかの相関があるかについて質問がなされた。これに対して対照群マウスやCTH欠損マウスに高メチオニン食処理をした際に起こるHcy濃度は臨床的に意味のある濃度であること、また誘導体化試薬bimaneを用いて組織内の H_2S を計測したデータを見る限り、内因性に生成され心筋保護に効いていると思われる H_2S の濃度はmM以下の低レベルであり、血液中のHcyが50 mM程度まで上昇すると量に関係なく内因性の H_2S が略完全に消去され、心筋保護の消失にも用量依存性がなくなる旨考察がなされた。また禁食によって心臓、骨格筋においてCBSの誘導がかかる一方、肝臓ではCTHが誘導される機序について質問がなされた。これに対し、禁食状態では計測上組織の還元型グルタチオンが低下するため酸化ストレスがかかり、CBS、CTHの転写制御に関わるNrf 2が作動する可能性が述べられたが、なぜ臓器特異的に別々の酵素の誘導がかかるかについては不明であると回答された。本研究では灌流心の機能を複数の指標で評価し、これらの心筋機能の指標がほぼパラレルにカロリー制限によって改善しているが、他の病態モデルでは指標の改善度に乖離が見られることがあるかについて質問がなされ、臨床における実例も含め適切に回答された。またCBS欠損マウスを用いた虚血再灌流後の機能回復のデータで、カロリー制限により有意差はないものの心機能の低下傾向が認められている理由、それがCTH欠損マウスでは全く見られない理由について質問された。メカニズムは不明であるがヒトではCBS機能不全によって神経血管病変が指摘されるもののCTH欠損症では明確な表現型が知られていない事実があり、単純な酵素欠損だけでは説明がつかない可能性があることが回答された。

以上、本研究には解決すべき課題が多く残されているものの、Hcyが内因性に生成される H_2S を捕捉し、その生理作用を消失させることが心筋虚血再灌流モデルで示され、Hcy血症の病態解明に寄与した有意義な研究であると評価された。