

審査の結果の要旨

氏名 稲島 司

本研究は食物由来の抗酸化物質であるスルフォラファンの血管障害に対する効果を明らかにするため、主に実験動物の血管疾患モデルにおける解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ApoE 遺伝子欠損マウスに2ヶ月間に渡り高用量のコレステロールとバターを食餌負荷することで大動脈壁にプラークが形成されたが、0.002%スルフォラファンを追加配合した群ではプラーク形成は有意に減少された。
2. ラット頸動脈のバルーン傷害モデルでみられる反応性新生内膜形成がスルフォラファン腹腔内投与により有意に抑制され、血管内腔は広く保たれた。
3. アンギオテンシン II 持続負荷高血圧ラットモデルでは血管壁全層の活性酸素産生が亢進し内皮依存性血管拡張反応が低下したが、スルフォラファン腹腔内投与によりいずれも有意に改善した。
4. 培養ヒト大動脈内皮細胞(HAECs)にスルフォラファンを添加することで抗酸化酵素 heme oxygenase-1 (HO-1)の mRNA 発現が亢進することを確認した。添加後4時間で HO-1 の mRNA 発現はピークに達し、8時間以降は低下傾向をみるものの添加後24時間の時点でも発現亢進は持続していた。
5. HAEC に TNF $\alpha$  添加を行ったところ、炎症関連分子 VCAM1, ICAM1, MCP-1 の mRNA 発現レベル亢進が確認された。スルフォラファンを4時間前に前添加することで、TNF $\alpha$  添加によるこれらの分子の発現亢進が有意に抑制された。

以上、本論文は主に動物実験におけるスルフォラファンの血管保護作用を示し、その機序として抗酸化作用に加え抗炎症作用が関わっていることを明らかにした。本研究での経口投与量はヒト換算でも臨床応用可能な量であり、血管疾患に対する新たな予防および治療に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。