

氏 名	新田（瀬古） 安由美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士 第615号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成22年 3月25日
学位論文題目	Vascular regeneration by repeated infusions of basic fibroblast growth factor in a rabbit model of hind-limb ischemia (ウサギ下肢虚血モデルを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)頻回ピ ンポイントデリバリー法による血管再生療法)
審査委員	主査 教授 山 本 学 副査 教授 犬 伏 俊 郎 副査 教授 岡 田 裕 作

論文内容要旨

*整理番号	620	(ふりがな) 氏名	せこ あゆみ 瀬古 安由美
学位論文題目	<p>Vascular regeneration by repeated infusions of basic fibroblast growth factor in a rabbit model of hind-limb ischemia</p> <p>ウサギ下肢虚血モデルを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 頻回ピンポイントデリバリー法による血管再生療法</p>		
<p>【目的】 血管再生療法は動脈硬化性慢性虚血性疾患に対する新たな治療方法である。我々は、インターベンショナルラジオロジーの手法を、再生医療に応用することを目標として本研究を計画した。本研究の目的は、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 経動脈的投与による血管再生療法において、bFGF 少量頻回投与法の大量単独投与法に対する優位性を、ウサギ下肢虚血モデルを用いて行うことである。</p> <p>【方法】 左大腿動脈切除後 3 週間経過した、日本白色ウサギ 32 羽を慢性下肢虚血モデルとして使用した。血管再生療法として、徐放効果を得るために、径 30 μm、3mg のゼラチン粒子に含浸させた bFGF を経動脈的に投与した。投与は、左内腸骨動脈分岐部から薬剤散布用の側孔を作製したカテーテルを使用したリザーバーシステムから行った。 ウサギは、bFGF 少量頻回投与群、大量単独投与群、生理食塩水投与群(コントロール群)の 3 群にランダムに分類した。 治療効果は、大腿表面温度、下肢血圧・血流、血管造影、免疫組織化学染色 (CD31) により行った。評価は治療後、2 週間後、4 週間後に行った。</p> <p>【結果】 bFGF 少量頻回投与群、大量単独投与群の 2 群の治療法間において、大腿表面温度、下肢血圧・血流、血管造影、病理組織いずれも有意な治療効果の差は認められなかった。病理組織上は、治療後 2 週間後、4 週間後のいずれの時点でも治療群はコントロール群に比較して、有意な血管数の増加が認められた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2 千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】

血管新生を誘導する増殖因子である bFGF を、ゼラチン微粒子を用いたドラッグデリバリーシステムにより、虚血肢にある発達不良の側副血行路に対してピンポイントでデリバリーするという方法論をさらに応用して、目的とする部位に薬剤が流入するように調整した留置用カテーテルを動脈に挿入し、皮下に埋入したリザーバーポートから薬剤を連続的に投与することで、より高い効果を期待した。

ゼラチン微粒子は共著者である京都大学田畑教授らにより開発されたドラッグデリバリーシステムであり、bFGF 蛋白を結合させて生体内に入れると数日にわたり持続的に bFGF を徐放する性能を持つものである。

今回の実験結果では、リザーバーシステムからの bFGF 投与方式による効果の違いを期待したが、投与方式による効果の差は見られなかった。

原因としては、留置に用いたカテーテルのサイズが 4Fr と大きなものであったため、カテーテルによる物理的な血流障害により、本来の治療効果がマスクされている可能性が考えられる。より細径のカテーテルを用いた評価を今後さらに行っていきたい。

いずれの投与方法でも病理組織上は、対照群に比較して血管新生が有意に認められた。インターベンショナルラジオロジーの手法を、再生医療に高い効果が得られる点を見出すべく今後の研究課題としたい。

【結論】

リザーバーシステムを用いた、bFGF 頻回投与方法による血管再生療法の効果の評価を行った。病理組織上、新生血管確認されたが、異なる 2 種類の投与方法間の治療効果の有意差は認められなかった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	620	氏名	新田(瀬古) 安由美
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <ul style="list-style-type: none"> 血管再生療法は動脈硬化性慢性虚血性疾患に対する新たな治療方法である。我々は、インターベンショナルラジオロジー (IVR) の手法を、再生医療に応用することを目標とした。ゼラチンを用いたドラッグデリバリーシステムを用いて塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を、患部にピンポイントで動脈投与する血管再生療法に着目した。IVR手技の一つであるリザーバーシステムを用いて、bFGF少量頻回投与を行うことで、より良好な結果が得られるのではないかという仮説をたてた。 本研究の目的は、血管再生療法において、リザーバーシステムを利用したbFGF少量頻回投与法の有効性を、ウサギ下肢虚血モデルを用いて評価することである。bFGF大量単独投与法との比較を行った。 <p>これに関して検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 大腿表面温度、下肢血圧・血流、血管造影による血管面積の評価では、bFGF大量単独投与法、少量頻回投与法いずれでも対照群と比較して優位性は認められなかった。 また大腿表面温度、下肢血圧・血流、血管造影による血管面積の評価ではbFGF大量単独投与法、少量頻回投与法の治療方法間においても有意差は見られなかった。 CD31に対する免疫組織化学染色による血管数の病理組織学的評価では、いずれの治療法でも対照群と比較して有意な血管数の増加が認められた。 病理組織学的評価でも治療方法間では有意差は見られなかった。 リザーバーシステムに用いたカテーテル径を細くして追加実験を行ったところ4週間後の評価では、大量単独投与法よりも少量頻回投与法のほうが病理組織上は良好な結果が得られた。 <p>本論文は、リザーバーシステムの血管再生療法への応用について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 22 年 / 月 27 日)</p>			