

審査の結果の要旨

氏名 保坂 晃弘

本研究は、新しい血管新生療法の手法として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor、bFGF) を含有した酸性ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィア (acidic gelatin hydrogel microsphere、AGHM) に着目し、その経動脈的投与法の安全性および血管新生効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 平均径 10、29、59 μm の AGHM3mg に ^{125}I でラベルした bFGF を浸透させ、その粒子をラビット下肢慢性虚血モデルに投与し、投与 5 時間後の粒子の体内分布を調べた。両下肢の筋肉と皮膚、肝臓、肺、心臓、脾臓、腎臓、精巣を採取し、それぞれの放射活性をカウントし、それらの値の合計に対する各臓器のカウント数の比を計算した。径 10 μm の粒子を用いた場合、患肢には約 50% の放射活性しか留まらなかったが、径 29、59 μm の粒子を投与した場合は、両者ほぼ同様の分布を示し、患肢に約 80% の集積を認めた。
2. 平均径 29、59、75 μm の AGHM3mg をウサギ下肢慢性虚血モデルに投与し、その直後に calf blood pressure ratio および両下肢血流比を測定して、虚血肢の血流増悪をきたすか否かを検討した。平均径 29 μm の AGHM を用いた場合は、両指標とも投与前後で有意な変化を認めなかったが、平均径 59 および 75 μm の AGHM を用いた場合は、両指標とも投与後に有意に低下し、虚血肢の血流の増悪が示唆された。

3. ウサギ下肢虚血モデルに対し、平均径 29 μ m の bFGF 含有 AGHM を経動脈的に投与し、4 週間後に側副血行路の発達を評価した。対照として、PBS 含有 AGHM を経動脈的に投与した群、bFGF 含有 AGHM を大腿に筋肉内投与した群、PBS 含有 AGHM を筋肉内投与した群について、同様に投与 4 週後に虚血肢の血流を評価した。側副血行路の発達の指標としては、calf blood pressure ratio、左内腸骨動脈血流量、左内腸骨動脈造影に基づく angiographic score、側副路コンダクタンス、capillary density、SMC-positive vessel density を測定した。いずれの指標でも、bFGF 含有 AGHM を経動脈的に投与した群で、他群に比し有意に良好な側副血行路の発達が示唆された。bFGF 含有 AGHM を筋肉内投与した群でも、PBS 含有 AGHM を投与した群と比較して虚血肢の血流の改善を認めたが、経動脈的投与がより有効であった。

以上、本研究では、平均径 29 μ m の bFGF 含有 AGHM の経動脈的投与により、安全かつ効率的に側副血行路の発達が促されることが示された。bFGF 含有 AGHM を経動脈的に投与する方法については、これまで検討されたことがなく、本論文は新しい血管新生療法の手法の開発に重要な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。