

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 藤原 夕子

組織再建において皮弁移植術は最も重要な手術法の一つであり、これまで皮弁の生着を向上させるため様々な試みがなされてきた。最近では、血管新生療法を皮弁生着向上に応用した報告が注目を集めているが、血管新生療法の選択や用いる血管新生因子の種類およびその投与部位などの条件に関して更なる検討が必要である。本研究ではラット虚血皮弁モデルに新しい血管新生療法を利用し、皮弁生着向上に対する効果を検討した。以下に研究結果の要点を示す。

1. プラスミド筋注にエレクトロポレーションを併用して、ラット虚血皮弁モデルの recipient bed に bFGF 遺伝子を導入したところ、LacZ プラスミドの筋注群、bFGF プラスミドの筋注群および LacZ プラスミドの筋注にエレクトロポレーションを併用した群に比較して有意に皮弁の生着向上、血管量および血管密度の増加を認めた。このことから、bFGF プラスミドの筋注にエレクトロポレーションを併用した遺伝子導入法の虚血皮弁モデルにおける有用性が示唆された。
2. 酸性ゼラチンハイドロゲルマイクロスフィア (acidic gelatin hydrogel microspheres: AGHMs) に bFGF タンパク 150 μ g を含有させ、ラット背部虚血皮弁モデルの recipient bed に投与したところ、bFGF タンパク 150 μ g のみを投与した群および PBS 溶液を含有させた AGHMs を投与した群に比較して有意に皮弁の生着向上、血管量および血管密度の増加を認めた。このことから、AGHMs を利用した bFGF タンパクの持続投与が皮弁の生着向上に有効であることが示唆された。

3. 虚血皮弁モデル recipient bed の筋組織に bFGF タンパクを投与することにより、内因性 VEGF の発現が上昇することがノーザンブロットにより示された。このことから bFGF は内因性 VEGF の発現を制御しており、bFGF の投与による治療効果は、bFGF とその刺激により発現が増加した内因性 VEGF 作用も含まれる可能性が示唆された。

4. プラスミドを利用した遺伝子導入法や AGHMs を利用したタンパク徐放システムを用いて、虚血皮弁モデルの recipient bed へ血管新生因子を投与することにより皮弁生着が向上したことから、recipient bed も血管新生因子投与部位の選択肢の一つとして適切であることが示唆された。

以上、ラット虚血皮弁モデルの recipient bed に対し、①bFGF 発現プラスミドの筋注にエレクトロポレーションを併用した遺伝子導入法と②AGHMs を用いた bFGF タンパク徐放システムの2つの方法を利用することにより、皮弁の血行が改善され皮弁の生着が向上することが示された。本研究は今後皮弁生着向上法のさらなる解明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。