

審査の結果の要旨

西山 綾子

本研究は、慢性虚血肢に対する血管新生療法をより効果的に行う手法の開発を目的としている。ウサギ慢性虚血肢モデルを用いた動物実験では、血管新生因子である bFGF を、虚血肢のどの部位に投与すれば虚血改善効果が高いのかが、*in-vivo*, *in-vitro* の両側面から検討されている。また、動物実験の結果をふまえて、人間においてもより効果的な血管新生療法の開発を目指すべく、PAD 症例の側副血管の走行に関する解剖学的検討を行っており、以下の結果を得ている。

動物実験

1. 左外腸骨動脈と大腿動脈全切除によって作成されるウサギ慢性虚血肢モデルにおいて、側副血管の検討をしたところ、後臀動脈と膝窩動脈をつなぐ血管が発達しており、その走行は主に尾骨大腿筋内で認められた。
2. 実験 I で示されたウサギ慢性虚血肢モデルにおける側副血管発達部位である尾骨大腿筋に、血管新生因子である bFGF を選択的に投与し、下腿血圧比、左内腸骨動脈血流量、血管造影と **Angiographic score** 値を測定し、bFGF を内転筋に投与した群と比較したところ、いずれの測定値も尾骨大腿筋に選択的に bFGF を筋注した群において有意に高値であった。
3. 実験 II の結果を組織学的に確認するために HE 染色にて血管径の比較、血管密度の比較を行い、尾骨大腿筋群における血管径、密度がともに有意に高値であることが確認された。さらに、側副血管発達のメカニズムを検討するために、Ki67、MCP-1、FGFR-1 の免疫染色、bFGF 及び FGFR-1、PY99 の Western blotting を行った。その結果、尾骨大腿筋群では、arteriogenesis に関与する血管新生関連蛋白の発現量の増加が認められた。したがって実験 II で得られた結果は、arteriogenesis の亢進によるものであることが確認された。

臨床研究

1. PDA 症例の浅大腿動脈閉塞時の側副血管発達の部位を検討するために、CT で血管の走行とその部位を検討した。側副血管の多くは大腿深動脈の第 2, 3 分枝で、外側膝動脈と吻合しており、この血管は主に大腿二頭筋

短頭内を走行していた。

2. 下腿三分枝動脈閉塞時についても同様の検討を行ったところ、側副血管の多くは、ヒラメ筋内を走行していた。

以上より、ウサギ慢性虚血肢モデルにおいて側副血管の発達部位である、尾骨大腿筋に選択的に **bFGF** を投与することにより、より効果的な血管新生が促進されること、及びその血管新生の主なメカニズムが **arteriogenesis** であることが明らかとなった。血管新生因子を虚血肢のどの部位に投与するかに着目をした研究は過去ほとんど行われておらず、より効果的な血管新生療法の開発を目指す上で、側副血管の発達部位に選択的に血管新生因子を投与するという本研究のコンセプトは新規性の高いものである。さらに、本研究においては人間の **PAD** 症例における、側副血管の発達部位に関する解剖学的な検討も行われており、動物実験の結果と合わせて、臨床におけるより効果的な血管新生療法の開発の可能性が示されている。以上のことより、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。