

氏名	はたのたけと 波多野 武 人
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1884 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Acceleration of Aneurysm Healing by Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor with the Use of Polyethylene Terephthalate Fiber Coils Coated with Gelatin Hydrogel (動脈瘤の治癒促進コイルの開発—ゲラチンハイドロゲルからの線維芽細胞増殖因子の徐放—)
論文調査委員	(主 査) 教 授 米 田 正 始      教 授 北      徹      教 授 橋 本 信 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

諸言：現在動脈瘤塞栓術に使用されている血管内治療用の白金コイルは、生体反応性が低いため、動脈瘤内の器質化が起こりにくい。このため、塞栓術による動脈瘤の根治性は高くなく、長期追跡中の動脈瘤の再開通が動脈瘤塞栓術の問題点として明らかになってきた。今回、脳動脈瘤の器質化および治癒を促進するため、basic fibroblast growth factor (bFGF) の局所徐放が可能で gelatin hydrogel (GH) で加工した血管内治療用コイルを開発し、その有効性を実験的動脈瘤で評価した。

方法：実験的動脈瘤は、ウサギ頸動脈に静脈パッチを用いて作製した (N=66)。Polyethylene terephthalate (PET) fiber を熱加工し血管内治療用のコイルを作製し、このコイルを bFGF の徐放が可能で GH で加工した。GE は、含水率 95% (bFGF の徐放期間約 3 週間) および 98% (bFGF の徐放期間約 1 週間) の 2 種類を作製した。これらのコイルに様々な量 (0, 10, 50, 100  $\mu\text{g}$ ) の bFGF を含浸させ、動脈瘤内に留置した。コントロールとして、100  $\mu\text{g}$  の bFGF を GE で加工していない PET fiber コイルに塗布し動脈瘤内に留置したグループを作成した。作製した動脈瘤を 1, 2, 3 週間後および 6 カ月後に取り出して、組織学的評価を行った。動脈瘤の器質化の程度は、瘤内の線維性組織の面積占有率で評価した。

結果：含水率 95% の GE に bFGF 100  $\mu\text{g}$  を含浸させたコイルを留置した動脈瘤 (グループ 1, N=6) は、3 週間後にすべての動脈瘤で入口が完全に新生内膜で覆われていたが、含水率 98% の GE に bFGF 100  $\mu\text{g}$  を含浸させたコイルを留置した動脈瘤 (N=6) は、入口が完全に新生内膜で覆われていた動脈瘤は半数のみであった。その他の bFGF の量が少ない (0, 10, 50  $\mu\text{g}$ ) グループでは、動脈瘤入口の完全閉塞は得られなかった。3 週間後に取り出した動脈瘤の組織学的検討では、グループ 1 の動脈瘤内部はほぼ完全に線維性組織で置換されており、線維性組織の面積占有率は、他のコイルで塞栓したグループに比べ、有意に高かった。(P<0.05) また、bFGF 50  $\mu\text{g}$  を含浸させたコイルを留置したグループも、bFGF を 0, 10  $\mu\text{g}$  含浸させたコイルを留置したグループに比べ線維性組織の面積占有率は、有意に高かった。(P<0.05) 6 カ月後に取り出した含水率 95% の GE に bFGF 100  $\mu\text{g}$  を含浸させたコイルを留置した動脈瘤では、3 週間後と同様に動脈瘤内部は完全に線維性組織で置換され、動脈瘤入口は完全に新生内膜で覆われており、動脈瘤は治癒状態にあった。

結論：GE で加工した PET fiber coil を用い動脈瘤内で十分な量の bFGF を徐放することにより、動脈瘤の器質化、治癒が促進できると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在使用されている血管内治療用のコイルは、生体反応性が低く、動脈瘤内の器質化治癒に至らないことが多い。脳動脈流の器質化を促進するため、線維芽細胞増殖因子の徐放が可能でゲラチンハイドロゲルで加工した血管内治療用非金属コイルを開発し、その有効性を実験的動脈瘤で評価した。

ポリエチレン-テレフタレート線維を熱加工し血管内治療用のコイルを作製し、このコイルを線維芽細胞増殖因子の徐放が可能でゲラチンハイドロゲルで加工した。このコイルをウサギ頸動脈に作製した実験的動脈瘤内に留置し、線維芽細胞増

殖因子（0, 10, 50, 100  $\mu\text{g}$ ）を徐放（1, 3 週間）した。動脈瘤を1, 2, 3 週間後および6 ヶ月後に取り出して、肉眼的および組織学的評価を行った。

50  $\mu\text{g}$  以上の線維芽細胞増殖因子を徐放した動脈瘤で、3 週間後には有意に器質化が進行していた。100  $\mu\text{g}$  の線維芽細胞増殖因子を徐放した動脈瘤では、3 週間以内に動脈瘤内部は完全に器質化し、動脈瘤頸部は新生内膜で閉鎖していた。100  $\mu\text{g}$  の線維芽細胞増殖因子を徐放した動脈瘤は、6 ヶ月後も器質化治癒状態であった。

ゲラチンハイドロゲルで加工したポリエチレン-テレフタレートコイルを用い動脈瘤内で十分量の線維芽細胞増殖因子を徐放することにより、動脈瘤の器質化治癒が促進されたと考えられた。

以上の研究は血管内手術の改良に貢献し、脳動脈瘤の治療に寄与するところが大きい。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、学位授与申請者は、平成17年6月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。