氏　　　名	洞(どう)　井(い)　和(かず)　彦(ひこ)
学位(専攻分野)	博　士（医　学）
学位記番号	論医博第1931号
学位授与の日付	平成19年7月23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	Enhanced angiogenesis by gelatin hydrogels incorporating basic fibroblast growth factor in rabbit model of hind limb ischemia. （ウサギ下肢虚血モデルにおいて，塩基性線維芽細胞増殖因子含有ゼラチンハイドロゲルは血管新生を促進する）
論文調査委員	（主査）教授 長澤丘司　教授 瀬原淳子　教授 開 祐司

論文内容の要旨

緒言

重症下肢虚血に対しては現行の治療法では限界であることは以前から指摘され続けてきた。近年，重症下肢虚血に対して，骨髄細胞移植などにによる血管新生治療という新たな試みが開始されている。本施設においては，以前から細胞増殖因子であるbFGF（basic fibroblast growth factor）を用いての血管新生に関する研究を行い，良好な結果を得られてきた。本研究はbFGFを薬剤徐放化の手法で，虚血肢に対して局所投与により作用させて，血管新生治療を施し，その治療効果を評価した。

方法

ウサギを静脈麻酔と局所麻酔併用下に右大腿動脈を結紮・切離して下肢虚血モデルを作成。この2週間後に治療の有無により，無治療群（A群：n＝8），ゼラチンハイドロゲル単独群（B群：n＝8），bFGF（30μg）含有ゼラチンハイドロゲル治療群（C群：n＝8），bFGF（100μg）含有ゼラチンハイドロゲル治療群（D群：n＝8）の合計4グループに分けて比較検討した。治療方法としては右大腿部への筋肉内投与にて行った。治療の4週間後をend pointとして，各群の組織学評価を行い，治療前後での血流変化を血管造影とlaser Doppler perfusion imagingにより，評価した。また治療によるbFGFの全身への影響を評価するため，治療前後の血中濃度を測定した。

結果

血管造影とlaser Doppler perfusion imaging上，bFGF投与群は組織内血流の改善を得られており，laser Doppler perfusion imagingでの治療前後の血流変化はA群109.1±6.9%，B群118.5±7.2%，C群168.1±9.5%，D群249.4±10.8%（A群vsC群，P＜0.001，B群vsC群，P＜0.01，A,B,C群vsD群，P＜0.0001）であった。組織学的な評価として，Vascular densityを比較したが1 A群95.1±5.1/mm^2，B群100.0±6.1/mm^2，C群136.0±7.4/mm^2，D群223.0±8.0/mm^{2}であり，bFGF投与による血管新生効果を得られた。bFGFの血中濃度については治療前後での有意な上昇は得られず，全身への影響はないものと考えられた。

結論

bFGFの薬剤徐放化に基づく局所投与により，全身への影響なく虚血肢に対して，血管新生効果を発現し，著明な組織内の血流改善を得られた。

論文審査の結果の要旨

従来の方法では治療困難な重症下肢虚血に対して，近年増殖因子投与による血管新生療法が提唱され，臨床応用されたが，その治療効果は未だ確立されていない。その一因は増殖因子の生体内での半減期が短いことにあり，それに対して複数回投与，遺伝子導入などの手法が取られているが，いずれも臨床応用するには問題点を有している。

本論文では，生体吸収材料であるゼラチンハイドロゲルを担体とした塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の徐放システムを用い，ウサギの下肢虚血モデルに対するbFGF局所徐放投与の効果を検討した。日本白色種ウサギの大腿動脈を摘除し，２週間後に筋肉内注射による投与で，無治療，ゼラチンハイドロゲル単独，bFGF 30μg徐放，bFGF 100μg徐放の４群に分け，４週間後に血管造影，組織血流計による下肢血流評価および組織学的評価を行った。bFGF投与群では，濃度依存性に下肢血流と血管密度の有意な増加が認められた。また，治療前後でのbFGF，VEGFの血中濃度には変化がなかった。

本論文の結果より，ゼラチンハイドロゲルによるbFGFの局所徐放は，全身的影響を最小限に抑えながら，他の担体を用いた研究で報告された皮膚炎のような副作用もなく，局所における血管新生効果を期待できる方法であることが示唆され，本論文は，博士（医学）の学位論文として，価値のあるものと認める。

なお，本学位授与申請者は平成19年４月13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。