

京都大学	博士（医学）	氏名	李 子 澎
論文題目	<p>Sustained-release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel improved left ventricular function through the alteration of collagen subtype in a rat chronic myocardial infarction model (ラット慢性心筋梗塞におけるゼラチンハイドロゲルを用いた塩基性線維芽細胞増殖因子徐放によるコラーゲン分画の変化および左心機能改善)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>Chronic myocardial infarction (CMI) tends to be resistant to treatments possibly due to extensive solid fibrotic scar, hypoxia mediated by poorly vascularized environment, and/or inflammation and apoptosis. Considering increasing populations of severe ischemic heart diseases, the improvement of the therapeutic efficiency of regenerative therapy to CMI is anticipated.</p> <p>Basic fibroblast growth factor (bFGF) is one of the most potent growth factors known to promote stem cell survival and to induce neovascularization. In this study, sustained-release of basic fibroblast growth factor (bFGF) using gelatin hydrogel (GH) was used in a rat chronic MI model to testify the therapeutic effects and to elucidate the mechanism including the alteration of extracellular matrix component.</p> <p>Methods: CMI model rats are prepared by the permanent ligation of proximal left anterior descending coronary artery. After 4 weeks, GH sheets (GHSs) with bFGF (100 µg) (bFGF group), with phosphate buffered saline (Vehicle group) were implanted to the CMI models to evaluate the effect of bFGF-GHS on chronic scar tissue. Sham operation group was also prepared (n = 5 for each).</p> <p>Conclusions: The treatment of CMI heart with sustain-released bFGF effectively attenuated cardiac remodeling and prompted angiogenesis through the alteration of collagen subtype. This therapeutic strategy would be a promising option to enhance the efficacy of regenerative therapy for ischemic heart diseases.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

慢性心筋梗塞は、虚血に伴う組織低酸素状態に加え、梗塞巣におけるコラーゲン I の沈着を中心とした線維化病変の存在により、治療に難渋する病態である。塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) は、強力な血管新生因子として知られているが、その生体における半減期は極めて短く、治療に用いるには工夫が必要である。一方、ゼラチンハイドロゲルは各種サイトカインの徐放担体として知られる。本研究では、bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルシート (bFGF-GHS) をラット慢性心筋梗塞モデルに移植し、治療効果を確認するとともに、梗塞巣におけるコラーゲン分画の変化を解析した。

bFGF-GHS を冠動脈結紮によるラット慢性心筋梗塞モデルに貼付した結果、治療群で左心室の収縮能改善および非収縮領域の縮小を認めた。組織学的検査により、治療群における血管密度の有意な高値および線維化率低値の傾向を認めた。また、コラーゲン I および III に対する免疫組織化学染色により、治療群において、より弾性に富むコラーゲン III 分画がコラーゲン I 分画に対して上昇していることを示した。さらに、定量 PCR 法により、治療群においてコラーゲン I の遺伝子発現が有意に低値であることが示された。

以上の研究は慢性心筋梗塞に対する新規治療法開発に寄与するところが多い。

したがって、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、本学位授与申請者は、平成 30 年 10 月 15 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。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降