

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	熊 谷 基 之
論文題目	A therapeutic angiogenesis of sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel sheets in a canine chronic myocardial infarction model (慢性心筋梗塞大動物モデルに対する bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートを用いた血管新生療法)		
(論文内容の要旨)			
<p>虚血性心筋症を背景とした末期心不全患者は内科的、外科的治療の進歩にもかかわらず極めて予後不良である。現在のところ、有効な治療法は心臓移植療法のみだが、ドナー不足から未だ一般的な治療法とはなり得ていない。そのような患者に対し、細胞やタンパクを用いた再生医療が試みられている。</p> <p>生体分解材料であるゼラチンハイドロゲルを用いることで、血管新生・組織再生因子の塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）増殖因子を局所に効率よく徐放し、動物実験での安全性・有効性だけでなく、血管新生療法として重症下肢虚血患者に対する臨床治験でも良好な結果が示されてきた。</p> <p>本研究では、心筋梗塞後慢性期低左心機能イヌモデルを作製し、心筋梗塞部表面に、bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルシートを貼付した際の、安全性および治療効果を検討した。</p> <p>14～16 ヲ月齡のビーグル犬を、全身麻酔下にて開胸し、冠動脈を結紮後閉胸することで、急性心筋梗塞を作製した。生食をゼラチンハイドロゲルシート含浸させた群(生食群)、および bFGF(200 μ g)を含浸させた群(bFGF 群)の 2 群に分け、急性心筋梗塞作製 4 週間後の慢性期に再度開胸し、心筋梗塞部心表面に生食、もしくは bFGF を含浸させたゼラチンハイドロゲルシートを貼付し、閉胸した。シート貼付後は、一般状態および摂餌量を毎日評価し、体重は 1 週間毎に評価した。また、シート貼付 3 週間後に血液採取および心臓超音波検査を行い、シート貼付 6 週間後に再度血液採取および心臓超音波検査を行った後、犠牲死させ、組織学的評価を行った。</p> <p>生食群 5 匹と bFGF 群 6 匹で解析を行った。その結果、各群とも一般状態、摂餌量、体重に差はなく、治療方法に起因した有害事象も認められなかった。また、シート貼付 3 週間後、6 週間後ともに、血中から bFGF が検出された検体は認めなかった。心機能に関して、心臓超音波検査における左室内径短縮率(FS)では、生食群と比較し、bFGF 群ではシート貼付 3 週間後では高い傾向にあり、シート貼付 6 週間後では有意差をもって高値であった(生食群:bFGF 群; 11.9±0.9 vs 18.6±0.8%, p<0.01)。左室面積変化率においても FS と同様に、bFGF 群ではシート貼付 3 週間後では高い傾向にあり、シート貼付 6 週間後では有意差をもって高値であった(生食群:bFGF 群; 22.7±2.3 vs 34.0±2.1%, p<0.05)。また、左室収縮末期径(LVESd)においては、bFGF 群ではシート貼付 6 週間後に生食群と比較し有意に低値であった(生食群:bFGF 群; 32.6±1.0 vs 27.8±0.9%, p<0.05)。血管内皮マーカーである第 8 因子に対する免疫染色による毛細血管数評価においては、心筋梗塞境界部(生食群:bFGF 群; 110.6±20.0 vs 196.8±38.3 vessels/mm2, p<0.01)、および心筋梗塞部(生食群:bFGF 群; 96.2±22.6 vs 155.5±26.5 vessels/mm2, p<0.05)ともに、生食群と比較し bFGF 群で有意に高値であった。</p>			

<p>以上の研究は、心筋梗塞後慢性期低左心機能イヌモデルの心筋表面に、bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルシートを貼付することで、安全かつ心筋梗塞部およびその周囲に血管新生を促進し、心筋梗塞により低下した心機能を改善させる可能性を示したもので、虚血性心筋症に対する新たな治療法の確立に貢献できる可能性を示した。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>予後不良な末期虚血性心疾患患者に対し、再生医療の手法を用いた新たな治療法が期待されている。塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）は強力な血管新生因子であるが、半減期が極めて短いという課題がある。そこで、生体吸収性のゼラチンハイドロゲルを用い徐放化させ、bFGF を局所で安全にかつ長期間発現させることが可能となった。この bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲル (bFGF-GH)を用いた血管新生療法は重症下肢虚血患者に対しても良好な結果を得ている。本研究では、この bFGF-GH による血管新生療法を虚血性心疾患の治療に応用すべく、慢性心筋梗塞大動物モデルに対するシート化した bFGF-GH による血管新生療法の虚血性心疾患への治療効果を検討した。</p> <p>ビーグル犬の冠動脈を結紮し、4 週間経過させることで慢性心筋梗塞大動物モデルを作製した。この心筋梗塞部心表面に、200μ g の bFGF を含浸させた bFGF-GH シートを貼付した結果、心臓超音波検査で、左室内径短縮率、左室面積変化率の有意な改善を認め、組織学的評価で、有意な微小血管数の増加を認めた。この心収縮力の改善に関しては、心筋梗塞部周囲組織の微小血管増加により、冬眠心筋への血流が増加し、左室壁運動が改善した可能性が考えられた。</p> <p>以上の研究は、慢性心筋梗塞に対する新たな治療法の確立に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 1 年 11 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降