

氏 名	たか 鷹 ば 羽 きよ 浄 あき 顕
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3044 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	A combination of omental flap and growth factor therapy induces arteriogenesis and increases myocardial perfusion in chronic ischemic myocardium: Evolving Concept of biologic coronary artery bypass grafting. (慢性虚血心筋において、有茎大網と増殖因子の複合療法は、arteriogenesis を促進し、心筋局所血流量を増加させる)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 中 尾 一 和 教 授 開 祐 司

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

虚血性心疾患に対する診断・治療は著しく進歩したが、現在の治療法である PCI 及び CABG の適応外となる重症慢性冠動脈病変を有する症例が増加している。そこで、研究者らは、塩基性繊維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) による single growth factor therapy に、胃大網動脈 (gastroepiploic artery: GEA) を含む有茎大網組織を虚血心筋に移植する外科的治療 (omentopexy) を加える事により、心外血流源としての GEA からの豊富な血流を虚血心筋に供給し、血管新生効果の増強を期待できるものと考えた。

【方法】

ウサギにおいて、左回旋枝に ameroid を留置し慢性心筋虚血モデルを作成した。モデル作成 4 週間後に、モデル作成のみの Control 群、bFGF100 μ g を含浸した gelatin hydrogel シートのみを虚血部に貼付した F 群、bFGF100 μ g を含浸した gelatin hydrogel シートを虚血部に貼付し、更に GEA を含む有茎大網組織で被覆した FG 群の 3 群に分けた。

この 4 週間後に、各群を以下の方法にて評価した。虚血部位における局所心機能を cine MRI を用いて、局所心筋血流量を colored micro-sphere 法により評価した。 α -SMA に対する免疫組織学的染色により、虚血領域における血管径 50 μ m 以上の新生血管数を評価した。さらに、FG 群においては、GEA からの選択的血管造影を施行し、GEA からの側副血行路発達を評価した。また、側副血行路発達の 3 次元的評価として、corrosion cast 標本作製し、走査電子顕微鏡を用いて、GEA からの側副血管の血管径を測定した。

【結果】

Cine MRI により、左回旋領域 (虚血領域) の %wall thickening を測定した所、FG 群は F 群に対し、有意な局所心機能回復を示した。(FG 群: 47 ± 6 vs. F 群: $34 \pm 4\%$, $p < 0.01$) 左回旋領域の心筋血流量において FG 群は F 群に対し、有意な増加を認め (FG 群: 2.83 ± 0.72 vs. F 群: 2.25 ± 0.51 ml/min/g, $p < 0.01$)、さらに FG 群において、GEA を遮断する事により、有意な心筋血流量の減少を認めた。(遮断前: 2.83 ± 0.72 vs. 遮断後: 1.93 ± 0.59 ml/min/g, $p < 0.01$) FG 群において、他群に比較して、左回旋領域において血管径 50 μ m 以上の α -SMA 陽性血管が有意に多く存在した。また、FG 群において GEA からの選択的血管造影を施行し、閉塞左回旋枝動脈へ、いわゆる濃染像ではなく “to and flo” を示す可視可能な明瞭な側副血行路を認めた。冠動脈バイパス手術後の所見に比肩するこのような効果所見は他の再生医学的方法では報告がない。

【考察及び結論】

慢性心筋虚血モデルにおいて、単一増殖因子による血管新生治療に、GEA を含む有茎大網組織移植を加える事により、

心外血流源としての GEA から、局所心機能の回復を可能とする生理的血流を虚血心筋に供給しうる事が証明された。さらに、angiogenesis より生理的な側副血行路形成である arteriogenesis が促進されている事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患に対する診断・治療は著しく進歩したが、現在、その治療適応外となる重症慢性冠動脈病変を有する、いわゆる no-option patient 症例が増加している。このような症例は、心筋リモデリングの進展による虚血性心筋症を呈し、その予後はきわめて不良である。このような no-option patient 症例に対して、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、その臨床的治療効果は、未だ論議の的である。

本論文は、慢性心筋虚血モデルにおいて、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor:bFGF) を用いた増殖因子による血管新生治療に、胃大網動脈 (gastroepiploic artery) を含む有茎大網組織移植を加える事により、心外血流源としての胃大網動脈から側副血行路が形成され、虚血領域心筋に血流を供給しうる事を示している。更に、その治療的効果として、慢性虚血により障害された局所心機能を回復しうる事を明確に示している。また、新生血管の組織学的所見及び、血管造影所見から、胃大網動脈からの側副血行路形成が、arteriogenesis によるものである事を示唆している。本論文における有茎大網と増殖因子の複合療法は、no-option patient 症例に対し、新たな有効な外科的治療手段を提示するものである。

したがって、本論文は、博士(医学)の学位論文として、学術的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1月12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。