京都大学	博士（医学）	氏　名	江　崎　二　郎
論文題目	Local sustained release of prostaglandin E_1 induces neovascularization in murine hindlimb ischemia (プロスタグランディンE_1の局所徐放投与は、マウス下肢虚血の血管新生を促進する)		

（論文内容の要旨）

【背景】高血圧、糖尿病、高脂血症の罹患率の増加や高齢化に伴い、閉塞性動脈硬化症などの下肢虚血を認める症例が増加しており、その中でも既存の治療である、内科的治療、経皮的血管形成術、外科的バイパス手術では十分治療することができない重症例が増加している。そのため、新たな治療法としての血管新生療法が注目されている。プロスタグランディン E_1(PGE_1)は、臨床において下肢虚血の改善のため用いられているが、静脈内投与により肺で急速に不活性化されるため十分な効果を発揮できないこと、数週間連日の静脈内投与が必要なこと、などの欠点がある。また、重症下肢虚血に対して、救肢や痛みの改善、潰瘍の治癒など十分な効果が得られていない。そこで、PGE_1の徐放剤をマウスの虚血下肢に局所単回投与し、その血管新生効果及び血流改善効果を検討した。

【対象と方法】①poly lactide-co-glycolide (PLGA)を用いてPGE_1の徐放剤を作成し、徐放性を in vitro 及び in vivo にて確認した。②C57BL/6 マウスの右大腿動脈を切除して下肢虚血を作成し、無治療群(N 群)、PLGA 投与群(PLGA 群)、10μg/kg PGE_1徐放剤投与群(P10 群)、30μg/kg PGE_1徐放剤投与群(P30 群)、100μg/kg PGE_1徐放剤投与群(P100 群)、の５群にわけて局所投与した。4 週間後に血流及び組織学的な血管数を評価した。③同様に C57BL/6 マウスに下肢虚血を作成し、無治療群(N 群)、PGE_1溶液（非徐放剤）の 2 週間連日皮下注射群(合計 100μg/kg、S 群)、100μg/kg PGE_1溶液（非徐放剤）の局所投与群(L 群)、100μg/kg　PGE_1徐放剤の局所投与群(P100 群)、の４群にわけて治療を施行した。4 週間後に血流及び組織学的な血管数を評価した。

【結果】①PGE_1が、PLGA より４週間かけて放出されることを in vitro 及び in vivo で確認した。②レーザードップラーによる血流（虚血下肢／非虚血下肢の血流比）は、N 群 73±11%、PLGA 群 74±15%、P10 群 76±10%、P30 群 81±13%、P100 群 88±11%と、PGE_1の容量依存性に増加した。また、Factor VIII 陽性血管密度(本/mm2)は、N 群 169±49、PLGA 群　178±49、 P10 群　180±53、P30 群　215±46、P100 群 241±39 と用量依存性に増加した。αSMA 陽性血管密度(本/mm2)も同様に、N 群 18±6、PLGA 群　22±11、 P10 群　22±11、P30 群　24±7、P100 群 34±10 と用量依存性に増加した。③皮下注射群との比較においては、レーザードップラーによる血流は、N 群 73±11%、L 群 77±9%、S 群 79±11%、P100 群 88±11%で、P100 群が有意に増加していた。また、Factor VIII 陽性血管密度(本/mm2)は N 群 169±49、L 群　169±54、S 群　201±42、P100 群 241±39 と P100 群が有意に増加しており、αSMA 陽性血管密度(本/mm2)も同様に、N 群　18±6、L 群　21±11、S 群　22±10、P100 群 34±10 で、P100 群が有意に増加していた。

【結語】マウス下肢虚血において、PGE_1徐放剤の局所単回投与は、用量依存性に血管新生効果及び血流改善効果を認め、また、PGE_1溶液の連日の全身投与と比較し、血管新生をより促進し、血流をより改善した。

（論文審査の結果の要旨）

プロスタグランディン E_1(PGE_1)は、臨床において下肢虚血の改善のため用いられているが、静脈内投与により肺で急速に不活性化されるため十分な効果を発揮できないこと、数週間連日の静脈内投与が必要なこと、などの欠点がある。また、重症下肢虚血に対して、救肢や痛みの改善、潰瘍の治癒など十分な効果が得られていない。本研究で申請者は、マウスの大腿動脈を切除して作成した下肢虚血モデルに対し、poly lactide-co-glycolide(PLGA)を用いた PGE_1徐放剤の単回投与による血管新生効果及び血流改善効果を検討した。その結果、①in vitro 及び in vivo において、PGE_1は PLGA より４週間かけて徐放されること、②虚血下肢への PGE_1徐放剤の局所単回投与は、用量依存性に、血管新生効果及び血流改善効果を示すこと、③PGE_1溶液（非徐放剤）の連日の全身投与と比較し、PGE_1徐放剤の虚血下肢への局所単回投与は、血管新生をより促進させ、血流をより改善させること、が明らかになった。

このことより、PGE_1徐放剤は、局所単回投与により血管新生効果及び血流改善効果が得られ、下肢虚血患者の QOL を向上させる可能性が示唆された。

以上の研究は、新しい血管新生療法の解明に貢献し、下肢虚血疾患の治療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２１年３月９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