

京都大学	博士（医学）	氏 名	黄 玉紅
論文題目	Sustained release of prostaglandin E1 potentiates the impaired therapeutic angiogenesis by basic fibroblast growth factor in diabetic murine hindlimb ischemia (糖尿病マウス下肢虚血モデルにおける塩基性線維芽細胞増殖因子の血管新生効果減弱に対するプロスタグランジン E1 同時徐放の有効性)		
(論文内容の要旨)			
【緒言】近年虚血下肢に対する血管新生療法が行われているが、糖尿病はその血管新生効果を阻害すると報告されている。そのため塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor: bFGF)は優れた血管新生因子として知られているが、糖尿病患者に使用した場合その効果が十分に発揮できないことが懸念される。一方、プロスタグランジン E1(PGE1)は血管拡張剤として広く臨床応用されており、また血管内皮機能を改善することが報告されている。			
【仮説】 PGE1 は糖尿病マウス下肢虚血モデルにおける bFGF の血管新生効果を増強させる。			
【対象と方法】 C57BL/6 マウスにストレプトゾトシン(150 mg/kg)を投与して I 型糖尿病を誘導し、その後右下肢大腿動脈を結紮して下肢虚血モデルを作製した。＜実験 1＞bFGF(10 μg)を正常マウスと糖尿病マウスの虚血下肢に投与し血管新生効果を比較した。＜実験 2＞糖尿病マウス虚血下肢に bFGF 単独(10 μg)、PGE1 単独(0.2 μg)、および bFGF(10 μg)と PGE1(0.2 μg)の同時筋肉内徐放投与を行った。レーザードップラー血流計による右左下肢血流比(%)並びに組織解析にて血流改善評価を行った。			
【結果】 実験 1) bFGF 単独での血流改善効果は糖尿病マウスにおいて正常マウスに比して有意に不良であった(58%±10% vs. 73%±13%, p<0.01)。実験 2) bFGF 単独または PGE1 単独では有効な血流改善を示さなかったが(それぞれ 56±10%, 58±10%)、bFGF と PGE1 の同時投与を行ったところ血流増強作用が見られた(77±10%, p<0.05)。組織学的検討では bFGF と PGE1 の同時投与は単独投与に比して有意に血管密度(von Willebrand factor 陽性血管)を改善し(418±59 vs. 306±69 and 283±71 vessels/mm²; それぞれ p<0.01)、さらに成熟血管の密度 (α-Smooth Muscle Actin 陽性血管) も同時徐放群で有意に改善した(46±14 vs. 30±14 and 28±6 vessels/mm²; p<0.01)。			
【結語】糖尿病下肢虚血マウスモデルにおいて bFGF の血管新生効果は障害されたが、PGE1 を同時徐放することにより、血流増強効果、血管成熟性促進効果が見られた。bFGF と PGE1 の併用療法は、糖尿病患者でより効果的な血管新生療法を可能とすることが示唆された。			

（論文審査の結果の要旨） 近年塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)等による血管新生療法が試みられているが、下肢虚血増悪因子の糖尿病を有する患者では、その効果が十分に発揮できない可能性がある。bFGFの増量は一つの解決法であるが、単一・高用量血管新生因子による未成熟な新生血管や悪性腫瘍の誘導などが懸念される。本研究では血管拡張機能および血管内皮機能を改善するProstaglandin E1(PGE1)に着目し、bFGFの補助療法としてのPGE1の有効性をstreptozotocin誘導糖尿病(DM)マウスを用いて検討した。 まず正常マウスおよびDMマウス(C57BL/6)に下肢虚血を作成し、bFGFの効果を比較したところ治療4週後では低用量(10 μ g)・高用量(40 μ g)ともにDMマウスではbFGFの血管改善効果が減弱していた。続いてDMマウスでbFGFとPGE 1 の併用療法の有効性を検討したところ、低用量bFGFとPGE1の併用治療は高用量bFGF単独と同等の血流改善効果があり、さらに血管密度および血管性熟度については高用量bFGFよりも有意に高かった。すなわちDMマウスにおいてbFGFとPGE1の併用により、低用量bFGFでも高用量bFGFと同等の血流改善が得られ、さらに血管成熟度の高い血管新生効果が得られることが確認された。以上の研究はDM病態モデルにおける血管新生療法の改善に寄与することが多いと考えられる。 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19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