

氏 名	うえ 植 山 浩 二
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1887 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Development of biologic coronary artery bypass grafting in a rabbit model: Revival of a classic concept with modern biotechnology (ウサギ実験モデルにおける生物学的冠動脈バイパス術の開発; 最新バイオテクノロジーによる古典的手法の復活)
論文調査委員	(主 査) 教 授 和 田 洋 巳 教 授 北 徹 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

従来行われている内科的カテーテル治療や外科的冠動脈バイパス術では治療困難と考えられる、慢性狭窄を認める小血管径の冠動脈病変に対して、「血管新生療法」が考案され、多数の実験的・臨床的研究がなされている。しかし新生血管が派生する元となるドナー血管が、治療対象となる虚血領域の近くにない、あるいはドナー血管自体の径が細く狭窄を持つ症例では、期待される増加血液量は虚血を改善するに至らない場合がある。すなわち従来の「血管新生療法」のみでは治療が不十分に終わる危険性があると考えられる。

1930年代より、虚血心疾患に対し腹腔に存在する大網を巻きつける治療法が開始された。この方法により狭窄を持つ冠動脈と大網の間に血管の交通が形成され、虚血の改善を認めたとされる報告がある。しかしこの治療は即効性でなく長い時間を必要とする。

これまで血管因子の一つである塩基性繊維芽細胞成長因子 (bFGF) の徐放化投与による虚血改善・血流増加の有用性を報告してきた。(両側内胸動脈採取後に虚血となった胸骨の治療促進の有用性や、虚血心への心筋細胞移植に先行投与し移植細胞の生着率改善効果)

以上の事実より、高度の狭窄を持ち血管径の細い冠動脈病変に対する新しい治療手段を考案した。1) 冠動脈バイパス術のグラフトとして既に多数使用されている、血流が豊富で血管径の大きな胃大網動脈 (GEA) を含む大網を虚血領域に置く 2) この GEA をドナー血管とし、冠動脈への交通形成を新生血管因子を投与する事で促進する、ことである。言い換えれば現代のバイオテクノロジーを組み合わせ、古典的な血行再建術の治療効果を高め、復活させるわけである。我々はこの新手法の効果を確認する目的に、ウサギの急性心筋梗塞のモデルを用いて実験的検討を行った。

(実験方法) 体重 4 kg 前後のウサギを全身麻酔下に胸骨正中切開を加え心臓を露出する。最大の冠動脈である左回旋枝の枝を直接結紮し心筋梗塞を作成。同時に施行する治療の内容により、次の 4 群に分類した。

N 群; 無治療 (心筋梗塞作成のみ), G 群; 開腹し採取した大網を心筋梗塞部位に巻きつける, F 群; bFGF を染み込ませた化学分解シート (2 週間で徐放) を心筋梗塞部に貼り付ける, FG 群; bFGF 含有シートを心筋梗塞部位に貼り付けたあと大網を巻きつける (F 群+G 群治療) 評価項目は次の通り。2 週間毎に心エコーを行い心機能評価を行う。GEA と冠動脈の血管交通を確認するために、術後 4 週間目に犠牲死させ、GEA に直接針を挿入しそこから造影剤を注入し血管造影検査を行う。(G 群と FG 群のみ) 摘出した心臓標本から、心筋梗塞のサイズと細小血管の数を評価する。

(結果) 心エコーによる心機能評価で、FG 群は他の 3 群と比較し有意に術後 2, 4 週目ともに高い心機能を維持した。造影検査においては FG 群で検査を施行できた 7 例全てにおいて、胃大網動脈と冠動脈の非常に豊富な血管の交通が認められた。これに対し大網のみ巻きつけた G 群では、施行した 7 例中 2 例のみに極少ない血管の交通を認めたのみであった。心筋梗塞のサイズはそれぞれ有意差をもって以下の順番で小さかった; FG 群 < F 群 < G 群 < N 群。一方、抗 α 平滑筋細胞を免疫染色し算出した小血管の数は各々有意差を持って以下の順で多かった; FG 群 > F 群 > G 群 > N 群。

(考察) 以上の実験結果より、従来の方法では治療が困難である冠動脈疾患に対する新たな治療手段、すなわち大きなドナ

ー血管を虚血領域に配置しそこに血管新生因子を追加する事で、外科的吻合を用いず自然とバイパスを作成する「バイオバイパス」は有用な治療方法となりうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

従来の内科的カテーテル治療や外科的冠動脈バイパス術では治療困難と考えられる、慢性狭窄を認める小血管径の冠動脈病変に対する新しい治療手段を考案した。

すなわち1)冠動脈バイパス術のグラフトとして既に確立されている、血流が豊富で血管径の大きな胃大網動脈(GEA)を含む大網を虚血領域に置く2)このGFAをドナー血管とし、冠動脈への交通形成を新生血管因子(塩基性繊維芽細胞成長因子[bFGF])を投与する事で促進する方法である。この治療概念は現代のバイオテクノロジーを組み合わせ、古典的な血行再建術の治療効果を高め、復活させることにある。

ウサギの急性心筋梗塞モデルを作成し、同時に内容の異なる治療を施行した。術後4週目における各種検査にて、bFGF含有シートを心筋梗塞部位に貼り付けたあと大網を巻きつけた群(バイオバイパス群)は、大網のみ巻きつけた群やbFGF含有シートのみ貼り付けた群と比較し、良好な心機能を維持し、心筋梗塞領域が小さくまた梗塞境界部の細小血管数が多かった。さらにバイオバイパス群はGEA造影検査にて胃大網動脈と冠動脈の非常に豊富な血管の交通が認められた。

大きなドナー血管を虚血領域に配置しそこに血管新生因子を追加する事で、外科的吻合を用いず自然とバイパスを作成する「バイオバイパス」は、従来の方法では治療が困難である冠動脈疾患に対する有用な治療方法となりうる可能性が示唆された。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成17年7月4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。