

京都大学	博士（医学）	氏 名	Shyamal Chandra Bir
論文題目	New therapeutic approach for impaired arteriogenesis in diabetic mouse hindlimb ischemia (糖尿病マウスの下肢虚血における障害された血管新生に対する新治療法)		
(論文内容の要旨)			
【背景】糖尿病患者における下肢虚血の予後は、非糖尿病患者に比べて不良であり、糖尿病患者における血管新生療法をより効果的に行う必要がある。また、すでに血管新生効果が示されている塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)は、腫瘍成長との関係も指摘されており、できるだけ少量で高い効果が得られることが望ましいと考えられる。5-hydroxytryptamine (5-HT)は5-HT_{2A} receptor を介して血管収縮をきたすが、糖尿病患者において5-HTの血中濃度が上昇していると報告されている。そこでbFGFの徐放投与に、5-HT_{2A} receptor の blocker であるサルボグレレートを併用し、その血管新生効果を検討した。 【対象と方法】正常マウス及び糖尿病マウスにおいて下肢虚血を作成し、5-HT_{2A} receptor の mRNA 発現を RT-PCR で測定した。次に、正常マウス及び糖尿病マウスの下肢虚血に対して、それぞれ①無治療群、②サルボグレレート 50mg/kg/day 投与群、③bFGF 20 μg 徐放投与群、④bFGF 50 μg 徐放投与群、⑤bFGF 20 μg 徐放投与とサルボグレレート 50mg/kg/day の併用療法群の5群に分けて治療を行った。経時的にレーザードップラーにて血流の評価を行い、また組織において血管新生の評価を行った。 【結果】虚血作成3日後及び7日後の5-HT_{2A} receptorのmRNAの発現は、正常マウスと比較し糖尿病マウスで上昇していた。無治療群において、正常マウスと糖尿病マウスの全血管密度(Factor VIII陽性血管密度)は差を認めなかったが(154±12 vs 161±14 本/mm²)、レーザードップラーによる血流(虚血下肢／非虚血下肢 血流比; 0.63±0.08 vs 0.43±0.11, p<0.05)と成熟血管密度(α-smooth muscle actin (SMA)陽性血管密度; 12±4 vs 8±3 本/mm², p<0.05)においては糖尿病が有意に不良であった。また、bFGF 20 μg徐放投与群においても、成熟血管密度(45±15 vs 31±5 本/mm², p<0.05)及びレーザードップラーにおける血流(0.85±0.11 vs 0.68±0.06, p<0.05)において糖尿病が有意に不良であった。糖尿病マウスのbFGF50 μg徐放投与群では、成熟血管密度は47±6 本/mm²、レーザードップラーによる血流は0.89±0.11で、正常マウスのbFGF 20 μg徐放投与群と同等であった。糖尿病マウスでのbFGF 20 μg徐放投与とサルボグレレートの併用療法群は、成熟血管密度は 48±5 本/mm²、レーザードップラーにおける血流は0.94±0.06で、糖尿病マウスでのbFGF 50 μg徐放投与群と同等であり、サルボグレレートを併用することでbFGFの投与量を減らすことができた。 【結語】糖尿病マウスではbFGFによる血管新生効果が減弱したが、bFGF とサルボグレートを併用することにより、より効果的に糖尿病マウスの血管新生療法を行える可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) 糖尿病(DM)患者における下肢虚血は、非 DM 患者に比べ予後不良である。塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)は治療的血管新生効果がある反面、腫瘍成長との関係も指摘されており、できるだけ少量で高い効果が得られることが望ましい。5-hydroxytryptamine(5-HT)は 5-HT_{2A} 受容体を介して血管収縮をきたすが、DM 患者では 5-HT の血中濃度の上昇が報告されている。本研究ではストレプトゾトシン誘導 DM マウスにおける bFGF と 5-HT_{2A}受容体拮抗薬であるサルボグレレート(SPG)の併用による血管新生効果を検討した。 正常マウス及び DM マウスの右大腿動脈を結紮・切除して下肢虚血を作成し、無治療群、SPG 投与群、bFGF 低用量群(20μ g 徐放投与)、bFGF 高用量群(50μ g 徐放投与)、bFGF 低用量と SPG の併用療法群、の5群に分けて治療を行った。 無治療群及びbFGF 低用量群において、成熟血管密度及び血流が DM マウスで不良であった。DM マウスの bFGF 高用量群の成熟血管密度及び血流は、正常マウスの bFGF 低用量群と同等であった。DM マウスにおいて、bFGF 低用量と SPG の併用療法群の成熟血管密度及び血流は、bFGF 高用量群と同等であった。 すなわち、DM マウスでは、bFGF による血管新生効果が減弱したが、サルボグレレートの併用により、効果的に血管新生療法を行え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あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 1 月 28 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。			