

審査の結果の要旨

根本 卓

本研究は末梢動脈閉塞性疾患の重症虚血肢の患者に対して、治療的血管新生療法により有効な治療効果を探るべく、血管新生を促す因子や細胞等を「何処(治療ターゲット)」へデリバリーするのかに焦点をあてた。デリバリーする細胞としては自家骨髄単核球を使用し、これを発達不十分な側副血行路が走行する筋肉内に選択的に投与することで、下記の結果を得ている。

1. ウサギの大腿動脈切除後慢性虚血肢モデルにおいて、側副血行路は主に内腸骨動脈の枝である後臀動脈と膝窩動脈の間に発達する傾向を有し、その経路は尾骨大腿筋内を走行することを以前に報告した。
2. 慢性虚血肢モデルに対して自家骨髄単核球を投与し、28 日後に下肢循環の評価として下腿血圧比と内腸骨動脈血流量を測定したところ、尾骨大腿筋群では対照群(内転筋群と Vehicle 群)と比較し、有意に上昇していた。また血管造影を行ったところ、尾骨大腿筋群では著明な側副血管の発達を認め、側副血管の客観的指標である **angiographic score** も対照群と比較し有意に上昇していた。尾骨大腿筋への選択的な骨髄単核球の投与は、側副血行路を効果的に発達させるとともに、有意に下肢血流を増加させることが示された。
3. 慢性虚血肢モデルに対して自家骨髄単核球を投与後、14 日目における尾骨大腿筋の側副血管の血管密度を測定したところ、尾骨大腿筋群では側副血管が多数観察され、血管密度は、対照群と比較し有意に上昇していた。
4. 側副血管発達のメカニズムの検討(western blot)では、慢性虚血肢モデルに対して自家骨髄単核球を投与後 3、7 日目ともに、尾骨大腿筋群が対照群と比較して **bFGF** の強い発現を認めた。
5. 慢性虚血肢モデルに対して、自家骨髄単核球を投与後 3、7 日目における **Ki-67**、**VEGF**、**FGFR-1** の免疫染色を行ったところ、**Ki-67** と **FGFR-1** は、3、7 日目ともに尾骨大腿筋群において有意に発現増加していた。また **VEGF** は 3 日目において、尾骨大腿筋群で対照群と比較し有意に発現が上昇していた。**VEGF** と **bFGF** との相乗効果が示唆され、また特異的レセプターである **FGFR-1** が有意に発現していたことで、**bFGF** の効果を増強しているものと考えられた。

以上、本論文は発達不十分な側副血行路を治療ターゲットとすることで、より効果的な

治療効果を誘導できる可能性があることを明らかにした。個々の病態における側副血行路の発達パターンに基づいた治療ターゲットの選定が、治療的血管新生療法の治療効率を高めるための重要な条件の一つであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。