

氏名	勝間田篤
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4337 号
学位授与の日付	平成22年 6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Optimal Dose of Plasmid Vascular Endothelial Growth Factor for Enhancement of Angiogenesis in the Rat Brain Ischemia Model (ラット慢性脳虚血モデルにおける血管新生を目的としたプラスミドVEGF投与量の検討)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 松井 秀樹 准教授 松浦 徹

学位論文内容の要旨

血管内皮成長因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) による遺伝子治療は、下肢閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患においてすでに臨床応用されているが、高濃度の VEGF が血管透過性を亢進させることによる副作用も報告されている。我々はより有効かつ安全に血管新生を誘導するために、至適プラスミド VEGF 投与量について研究を行った。もやもや病の動物モデルとしても報告されている、ラット慢性脳虚血モデルに対して、側頭筋を脳表に留置する間接的血管再建術 (encephalo-myo-synangiosis: EMS) を施行後、側頭筋内にプラスミド human VEGF₁₆₅ (phVEGF₁₆₅) を投与し、安全にかつ、最大限に血管新生をもたらす投与量を検討した。

ラット両側総頸動脈を結紮して慢性脳虚血モデルを作成し 1 週間後、EMS を施行後、側頭筋内に 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 μ g の phVEGF₁₆₅ を投与した。30 日後に脳及び側頭筋内の組織学的検討を行った。Hematoxylin and eosin 染色、および墨汁を用いた血管染色にて血管数及び血管密度を National Institutes of Health Image (NIH image) software で解析した。phVEGF₁₆₅ 100 μ g 投与群において、血管数および血管密度ともに最大の、強い血管新生効果が得られた。本研究における最大投与量である 200 μ g 群においても脳出血や脳浮腫等の合併症は認められなかった。

ラット慢性脳虚血モデルにおいて側頭筋への phVEGF 投与による血管新生作用は脳合併症を起こすことなく、100 μ g の投与により十分な治療効果が得られることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラット慢性脳虚血モデルに間接的血管再建術 (Encephalo-myo-synangiosis: EMS) を施行し、血管再建に使用した側頭筋にプラスミド human VEGF₁₆₅ (phVEGF₁₆₅) を投与して、安全かつ有効に血管新生をもたらす投与量を検討したものである。ラット両側総頸動脈を結紮して、もやもや病の動物モデルとして報告されている慢性脳虚血モデルを作成し、EMS 施行時に phVEGF₁₆₅ を 0.25-200 μ g 投与した。30 日後に血管新生の誘導に対する効果を脳および側頭筋で調べた。墨汁を用いた血管染色で血管数と血管密度を計測したところ、脳、側頭筋ともに 100 μ g の phVEGF₁₆₅ 投与群で最大の血管新生誘導が見られた。脳出血や脳浮腫などの合併症は認められなかった。phVEGF₁₆₅ 最大投与量 (200 μ g) の群でもこれら合併症はみられなかった。本研究は、EMS 施行時に至適な量 (100 μ g) の phVEGF₁₆₅ を側頭筋に投与する事により、VEGF による血管透過性の亢進などこれまで問題となっていた副作用を起こす事なく、血管新生を誘導できることを示し、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。