

氏名（本籍）	河合 憲一（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 1076 号
学位授与日付	平成 30 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Suppression of aortic expansion and contractile recovery in a rat abdominal aortic aneurysm model by biodegradable gelatin hydrogel sheet incorporating basic fibroblast growth factor
審査委員	（主査）教授 國貞隆弘 （副査）教授 湊口信也 教授 原 明

論文内容の要旨

【背景と目的】

腹部大動脈瘤の治療は動脈瘤自体を外科的に置換する人工血管置換術が主流であったが、近年、血管内治療としてステントグラフト内挿術が行われる頻度が増大している。ステントグラフト内挿術は開腹による人工血管置換術に比べてより低侵襲であり、最近では局所麻酔下での治療も増加している。しかし人工血管置換術では病変部位を切除するがステントグラフト内挿術では自己の血管（動脈瘤壁）はそのまま残存するため、治療対象部位血管におけるステントグラフト内挿後の中枢側大動脈でのグラフト neck の migration や type II に分類される endoleak による動脈瘤の再拡大が遠隔期の破裂や死亡の原因となっており、治療上の問題点であると考えられる。動脈瘤の拡大を薬剤投与により抑制する研究は多く行われており、その中で basic fibroblast growth factor（以下 bFGF）は幹細胞や線維芽細胞を含む種々の細胞に対する増殖作用、血管新生作用を持ち、再生治療において様々な実験報告がされている。

本研究では、薬剤投与による動脈瘤の機能的改善を評価するために、bFGF を含浸させた生物分解性ハイドロゲルシート（biodegradable gelatin hydrogel sheet 以下 BGHS）を用いてラット動脈瘤モデルに生じた瘤の拡大抑制と動脈壁の血管収縮力の改善が得られるか否かを検討した。

【対象と方法】

Sprague-Dawley 系雄性ラット（10 週齢，350-400g）を使用し、以下の 4 群を作成した。Control 群：一時結紮した腹部大動脈内に生理食塩水を 100mmHg で 30 分還流した群，Elastase only 群：同様の手順で豚膵臓由来 Elastase 10 単位を灌流した群，Hydrogel 群：Elastase を灌流した動脈に生理食塩水を含浸させた BGHS を被覆した群，bFGF 群：Elastase を灌流した動脈に bFGF100 μ g を含浸させた BGHS を被覆した群。各群 6 例ずつに対し以下の事項につき統計学的手法を用いて比較検討し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。①術前，術後 7 日，術後 14 日の超音波計測による腹部大動脈瘤最大径の平均，②術後 14 日の動脈径の術前に比較した拡大率，③術後 14 日（以下同様）の動脈瘤血管における弾性繊維の割合，④ α 平滑筋アクチン（ α SMA）陽性細胞の割合，⑤動脈瘤血管リングの収縮作動薬投与時の平均収縮力の経時的推移，⑥収縮作動薬投与時の最大収縮力。

【結果】

- ① 術後 14 日において Control 群に比べ Elastase only 群，Hydrogel 群，bFGF 群ともに有意に血管径は拡大した。また bFGF 群は，Elastase only 群に比べて有意に血管径は縮小した。
- ② Control 群の動脈径拡大率は 14 日目で術前の 2 倍近くの $180 \pm 32\%$ であった。Elastase only 群と Hydrogel 群の拡大率は，それぞれ $429 \pm 95\%$ ， $315 \pm 87\%$ であり，Control 群に比べて有意に増加し

た。bFGF 群の拡大率は $237 \pm 32\%$ であり、Control 群に比べて有意な増加は認めなかったが、Elastase only 群と比較し有意に抑制された。

- ③ 弾性繊維の割合は Control 群で $10.7 \pm 1.8\%$ と最も多く、これに比較し Elastase only 群は $3.8 \pm 2.9\%$ であり、有意に低い割合であった。Hydrogel 群は $5.6 \pm 1.7\%$ であり Control 群に比べ有意に低かったが、Elastase only 群に比べると有意差はないものの高い傾向にあった。bFGF 群は $7.4 \pm 1.8\%$ であり Control 群に比べ有意な低下は認めず、Hydrogel 群と異なり Elastase only 群に比べて有意に増加した。
- ④ α SMA 陽性細胞の割合は Elastase only 群では $38.3 \pm 5.1\%$ であり、Control 群の $49.8 \pm 6.7\%$ と比較して有意に低かった。bFGF 群では、 $43.1 \pm 2.5\%$ と Elastase only 群より高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。
- ⑤ bFGF 群は Elastase only 群に比べて有意に連続した平均収縮力の増加を認めた。
- ⑥ 最大収縮力においても Elastase only 群に比べ bFGF 群は有意に高い収縮力を認めた。

【考察】

ラット動脈瘤モデルを使用した本実験では bFGF により薬剤非投与群に比べて組織学的に平滑筋細胞の再生が促進され、弾性繊維が増加する傾向が認められた。動脈瘤抑制が示された群に収縮力の改善が確認され、動脈瘤壁に bFGF を作用させる事で血管壁の組織学的再生のみならず、機能的にも再生しうる事が示された。臨床的な動脈瘤は動脈硬化性変化を伴っており実験モデルのみでの評価には限界があるが、薬剤投与による動脈瘤拡大抑制に加えて収縮力の改善により破裂を抑制する機能的改善が示唆される結果であり、今後低侵襲治療（腹腔鏡下での拡大血管への薬剤投与による治療や、薬剤徐放性ステントグラフト治療等）への bFGF 含浸生物分解性ハイドロゲルシートの導入が期待される。

【結論】

bFGF 含浸生物分解性ハイドロゲルシートの動脈瘤血管への投与により動脈瘤拡大抑制が得られ、また同時に動脈瘤壁の軽度の収縮力の改善が得られた。動脈瘤壁が薬剤投与により機能を回復して破裂を惹起する血圧に耐え得る事も示され、bFGF が動脈瘤の破裂予防治療の発展に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 河合 憲一は、ラット動脈瘤モデルを用いて bFGF 含浸生物分解性ハイドロゲルシートの動脈瘤の機能的改善を評価した。エラストナーゼ処理により腹部大動脈に形成させた動脈瘤に bFGF 含浸ハイドロゲルシートを被覆させると、瘤の拡大抑制と動脈壁の血管収縮力の有意な改善が認められた。作用機構については不明な点もあるが、bFGF 含浸生ハイドロゲルシートが動脈瘤の破裂予防治療に寄与する可能性が示唆されたことになり、本論文が医学博士の学位にふさわしいと結論した。

[主論文公表誌]

Norikazu Kawai, Hisashi Iwata, Katsuya Shimabukuro, Narihiro Ishida, Hiroki Ogura, Etsuji Umeda, and Kiyoshi Doi : Suppression of aortic expansion and contractile recovery in a rat abdominal aortic aneurysm model by biodegradable gelatin hydrogel sheet incorporating basic fibroblast growth factor. *Heart and Vessels*. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1114-0> (2017).