



Title	Therapeutic Angiogenesis Induced by Injecting Hepatocyte Growth Factor in Ischemic Canine Hearts.
Author(s)	山口, 高広
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46318
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 やま ぐち たか ひろ
山 口 高 広

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 19697 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 4 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Therapeutic Angiogenesis Induced by Injecting Hepatocyte Growth Factor in Ischemic Canine Hearts.
(虚血心筋に対する Hepatocyte Growth Factor 局所注入による血管新生効果の実験的検討)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 松 田 暉

(副査)

教 授 堀 正二 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

社会の高齢化に伴い増加する冠動脈疾患において、カテーテル治療や冠動脈バイパス術が困難な冠動脈疾患の終末像を呈する症例に対して対症療法に甘んじているのが現状である。最近、心筋内血管新生療法として transmyocardial laser revascularization (TMLR) が臨床応用されるようになり、剖検例や実験による検討では治療効果の機序に血管新生が大きく関与していることが示唆されているが未だ一定の見解は得られていない。一方、血管新生因子の心筋内注入療法も臨床応用されてきている。中でも肝細胞の増殖因子として報告された Hepatocyte Growth Factor (HGF) は血管内皮細胞において他の増殖因子以上の強力な血管新生作用があると注目されつつあるが、その治療効果は明らかにされていない。そこで、本研究では、虚血心筋に対する HGF 心筋内注入の治療効果を局所心筋血流量評価、局所心機能評価、組織学的評価において検討し、TMLR の治療効果と比較する。

〔 方法 〕

15頭のビーグル犬を全身麻酔下に側開胸、第一対角枝分岐直後の冠動脈前下行枝 (LAD) を結紮した。

1ヶ月後に再び全身麻酔下に側開胸、そのうち4頭は LAD 領域の梗塞境界心筋に HGF を注入 (1 mg/dog) し、H グループとした。6頭は同部位に炭酸ガスレーザーによる TMLR (20 J×10 shot/dog) を施行し、T グループ。残りの5頭はコントロールで C グループとした。

更に1ヶ月後に、同様に全身麻酔下に側開胸とし、心尖部よりマイクロマノメーターを留置し、左室内圧のモニターとし、

- ① 局所心機能評価として、治療領域と正常領域にシングルドップラープローベを1つずつ固定し、局所心筋壁厚の変化率を測定し、正常領域の壁厚変化率を 100% として、治療領域の変化率をそれぞれ比較した。
- ② 局所心筋血流量評価として color microsphere を用いた局所血流量の測定方法により、治療領域と正常領域の局所血流量を計算し、正常領域を 100% として治療領域を比較した。
- ③ 組織学的評価として Von Willebrand Factor による免疫染色を行い、単位面積 (440 μ m×340 μ m) あたりの染色された血管数をカウントし、比較検討した。

〔 成績 〕

- ① 局所心機能評価では、TおよびCグループに比較してHグループでは明らかに改善していたが、TグループとCグループの間には有意差は認めなかった（Hグループ：67.7±19.1%、Tグループ：21.0±36.4%、Cグループ：35.8±11.0%）。
- ② 局所血流量評価でも、TおよびCグループに比較してHグループでは明らかに増加していたが、TグループとCグループの間には有意差は認めなかった（Hグループ：101±6%、Tグループ：73±8%、Cグループ：59±5%）。
- ③ 組織学的評価にて単位面積あたりの染色された毛細血管数はHグループ48±6、Tグループ37±4、Cグループ35±3であり、TおよびCグループに比較してHグループにおいて明らかに多くカウントされた。

〔 総 括 〕

- 1) ビーグル犬の虚血心筋をおけるHGF局所心筋注入およびTMLRの血管新生効果について局所心機能、局所血流量、免疫組織学的評価を行い比較検討した。
- 2) 治療後早期にて、HGF局所心筋注入療法が局所心機能の改善、局所血流量の増加、血管新生の面より有意に効果が期待できた。
- 3) 治療後早期では、TMLRは局所心機能の改善、局所血流量の増加、血管新生の面より有意な効果が期待できなかった。
- 4) 以上より、今回の実験ではHGF局所心筋注入療法はTMLRの有意な血管新生効果が期待できない早期においても、有意な血管新生効果が期待できた。

論文審査の結果の要旨

近年、冠動脈疾患の終末像を呈する症例に対して、様々な心筋内血管新生療法が報告されている。それら治療の中で、治療効果の機序は未だ不明であるが臨床応用され、良好な成績をあげている transmyocardial laser revascularization (TMLR) 手術と、さまざまな血管新生因子の中、他の増殖因子以上の強力な血管新生作用があると注目されている Hepatocyte Growth Factor (HGF) を用いた心筋内注入療法に注目し、それらの治療効果を、大動物による実験にて比較検討した。

実験はビーグルの冠動脈を結紮した心筋梗塞モデルを用い、HGF局所心筋注入療法およびTMLR施行後1ヶ月にて、それぞれの局所心筋血流量、局所心機能、組織学的評価において比較検討した。

結果、TMLR手術に関して有意な血管新生効果が現れていない時期においても、HGF局所心筋注入療法は有意な血管新生効果が期待できた。

本研究の結果は冠動脈疾患に対する臨床的治療法としてのHGF心筋内注入療法の可能性について言及した点において意義深く、学位に値すると思われる。