

Title	In Vivo Evidence of Enhancement of HGF-induced Angiogenesis by Fluvastatin
Author(s)	竹屋, 泰
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49918">https://hdl.handle.net/11094/49918</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	たけや やすし 竹屋 泰
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 2 4 1 0 号
学位授与年月日	平成 20 年 8 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	<i>In Vivo</i> Evidence of Enhancement of HGF-induced Angiogenesis by Fluvastatin (下肢虚血モデル動物における、フルバスタチンの HGF による血管新生増強効果)
論文審査委員	(主査) 教授 森下 竜一 (副査) 教授 下村伊一郎 教授 金田 安史

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

近年、末梢動脈疾患に対して、血管内皮増殖因子 (VEGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、および肝細胞増殖因子 (HGF) といった強力な血管新生作用を有する増殖因子を用いた血管新生療法が臨床応用されつつあるが、未だ十分な効果を持つとはいえない。一方、高コレステロール血症治療薬であるスタチンはコレステロール低下作用とは独立した、内皮機能の改善作用や抗炎症作用が報告されており、スタチンの投与を併用することによって、新生血管の内皮を保護する補助療法となる可能性が考えられる。そこで我々は、高コレステロール血症の下肢虚血モデルマウスを用いて、フルバスタチンの追加投与が HGF の血管新生に与える効果を検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

10週齢のオスの C57/BL6 マウスの右大腿動脈を結紮する下肢虚血モデルを用いた。まずフルバスタチン単独での血管新生に与える効果を検討した。手術後 7 日目より ①通常食群および、②1.25% の高コレステロール食群③1.25% の高コレステロール食および低用量 (1mg/kg/day) フルバスタチン投与群④1.25% の高コレステロール食および高用量 (5mg/kg/day) フルバスタチン投与群、の合計 4 群について 4 週後にレーザー Doppler (LDI) を用いて虚血肢の血流を評価した。

高コレステロール食群では通常食群に比し LDI での下肢血流は減弱したが、高用量のフルバスタチンの追加投与により高コレステロールによる血流減弱効果が抑制された。高コレステロール食投与の 3 群間では血中コレステロール値に差がなかった。

つぎに HGF プラスミド投与による血管新生誘導条件下で、高コレステロール食とフルバスタチンの影響および血管新生に与える効果を評価した。手術後 7 日目に、①通常食かつコントロールベクター投与群 (対照群)、および 500 μg/100 μl の HGF プラスミドを虚血肢の筋肉内に注射投与したうえで②通常食群、③1.25% の高コレステロール食群、④1.25% の高コレステロール食および低用量のフルバスタチン投与群、⑤1.25% の高コレステロール食および高用量のフルバスタチン投与群、の合計 5 群につい

て 4 週後にレーザー Doppler (LDI) を用いて虚血肢の血流を評価し、さらに虚血肢組織での毛細血管密度を Alkaline phosphatase (ALP) 染色にて評価した。

高コレステロール食群では通常食群に比し HGF 投与による LDI での下肢血流増強効果は減弱したが、高用量のフルバスタチン追加投与により高コレステロールによる血流減弱効果が抑制され、血流の増加が観察された。また、組織の ALP 染色による毛細血管密度の評価では、高コレステロール食群では通常食群に比し HGF 投与による毛細血管密度は減少したが、高用量のフルバスタチンの追加投与は毛細血管密度を増加させた。

## 〔 総 括 〕

高コレステロール条件下においては HGF 遺伝子投与による血管新生効果が減弱するが、フルバスタチンの追加投与により血流は増加した。組織における毛細血管密度の検討結果から、フルバスタチンの投与によって HGF 遺伝子投与による血管新生効果が増強したことが示唆された。群間で血中コレステロール値に差がみられなかったため、この効果は、フルバスタチンのコレステロール低下作用以外の作用によるものであると考えられた。以上からフルバスタチンの追加投与は、HGF 遺伝子投与を用いた血管新生療法の補助療法になる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は、高コレステロール血症の下肢虚血モデルマウスを用いて、フルバスタチンの追加投与が肝細胞増殖因子 (HGF) の血管新生に与える効果を検討した。本研究において、高コレステロール条件下においては HGF 遺伝子の投与による血流、および血管新生効果が減弱するが、フルバスタチンの追加投与により、血流、および血管新生効果の減弱が抑制されたことを証明し、その機序として、コレステロール低下作用以外を可能性を考えた。本邦での末梢動脈疾患に対する HGF 遺伝子治療は、昨年、臨床試験の第Ⅲ相を終了し、安全性と有効性が確認されているが、未だ十分な効果を持つとは言えない。本研究では、HGF 遺伝子投与を用いた血管新生療法に対する、補助療法としてのフルバスタチン追加投与が期待され、以上の結果から本研究は学位の授与に値すると思われる。