

[338]

氏 名（本籍）	末 ^{すえ} 富 ^{とみ} 崇 ^{たか} 弘 ^{ひろ} （千葉県）		
学 位 の 種 類	博 士（医 学）		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2153 号		
学位授与年月日	平成 17 年 10 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	Effect of basic fibroblast growth factor incorporating gelatin microspheres on erectile function in the diabetic rat (糖尿病ラット ED に対する bFGF 含有ゼラチンマイクロスフェアの効果)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	山 田 信 博
副 査	筑波大学教授	医学博士	野 口 雅 之
副 査	筑波大学教授	薬学博士	幸 田 幸 直
副 査	筑波大学助教授	医学博士	島 居 徹

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

本研究の目的は、細胞増殖因子のひとつである bFGF (basic fibroblast growth factor) を含有させたゼラチンマイクロスフェアの、糖尿病による海綿体組織障害に対する予防効果の可能性を検討することである。

(対象と方法)

ゼラチンマイクロスフェアは、オリーブ油とゼラチンからグルタルアルデヒドの化学架橋により、分解期間が 3-4 週間になるように作成した。

48 頭の 10 週齢の Sprague-Dawley 雄性ラットを 1) コントロール群, 2) DM 群, 3) bFGF 群の 3 群に分類した。コントロール群には腹腔内にバッファーを投与し, DM 群および bFGF 群にはストレプトゾトシンを投与した。腹腔内投与 1 週後に両側の海綿体脚部より, コントロール群には生理食塩水を, DM 群には生理食塩水を含有させたマイクロスフェアを, bFGF 群には bFGF を含有させたマイクロスフェアを注入した。

評価は腹腔内ストレプトゾトシン投与 4 週後および 8 週後に施行した。機能的評価として海綿体神経電気刺激による海綿体内圧測定を, 組織学的評価として Azan-Mallory 染色および eNOS・nNOS 免疫染色を施行した。Azan-Mallory 染色は, 海綿体平滑筋およびコラーゲン量の評価を, eNOS・nNOS 免疫染色は内皮細胞および海綿体内神経の評価を目的とした。

(結果)

DM 群, bFGF 群ではコントロール群の約 4 倍の高血糖を示し, 体重は 8 週後もほとんど増加しなかったから, 重度の糖尿病が進行していることが確認された。

電気刺激による海綿体内圧測定において, DM 群ではコントロール群と比較して, 有意に海綿体内圧が低下していた。また, bFGF 群では DM 群と比較して有意に海綿体内圧が増加していた。4 週後および 8 週後

のいずれにおいても、bFGF 群の海綿体内圧はコントロール群と同等の値を示した。

Azan-Mallory 染色において、DM 群ではコントロール群と比較して、有意に平滑筋量が低下していた。また、bFGF 群ではコントロール群同様に平滑筋量が保持されていた。DM 群では時間の経過に伴い平滑筋量が低下したが、bFGF 群では 8 週後においても 4 週後の時点と同様の平滑筋量を保持した。コラーゲン量に関しては 3 群間で有意な差を認めなかった。

免疫組織化学染色において、3 群間で内皮細胞の eNOS 発現領域、nNOS 陽性神経の分布に有意な差を認めなかった。

(考察)

糖尿病性 ED は不可逆的な病態であるため、ED を発症する前の段階において、内皮細胞・神経・平滑筋などの海綿体組織の保全が重要となってくる。海綿体組織再生に重要な増殖因子の一つである bFGF には血管新生作用があり、心疾患等に対する臨床研究が数多く報告され、その安全性と有効性が確認されている。増殖因子の生体内活性を持続させる方法として、近年、遺伝子治療を応用した研究が報告されているが、現時点では発現量のコントロールが困難であり、ベクターによる毒性や遺伝子挿入の危険性などの問題がある。

一方、ゼラチンマイクロスフェアはその分解に伴い、増殖因子の放出量、期間がコントロール可能である。また、ゼラチンの安全性は各種食品や長期臨床使用により既に証明されており、ゼラチンマイクロスフェアは理想的なキャリアであると考えられる。

今回の研究結果では bFGF が海綿体平滑筋の保持に有効である可能性が示されたが、eNOS 陽性内皮細胞や nNOS 陽性神経線維については変化を認めなかった。このことから bFGF は海綿体平滑筋量の保持に関与し、その結果、venous leakage の減少が起り、海綿体内圧が保たれたと推測している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、難治性である糖尿病性 ED に対する新しい治療戦略の可能性を探るうえで重要な役割を果たすものと考えられる。

著者は、代表的糖尿病ラットモデルを用いて、陰茎海綿体組織障害に対して bFGF が及ぼす影響について、機能的および組織学的にその効果を明らかにした。本研究は現時点ではほとんど報告のない、bFGF を用いた陰茎海綿体組織に関する研究であるのみならず、その bFGF をマイクロスフェアにより徐放させるという、ED 領域において組織工学を用いた最初の研究の一つである。また、従来の研究ではそのメカニズムの解明に、主に遺伝子あるいは蛋白レベルでの解析に焦点があてられていたのに対して、本研究では組織学的手法により解明している。

本研究には、今後に残された課題も少なくない。第一に、マイクロスフェアの分解期間の検討がなされていない点である。設定した分解期間以上においても、組織保全効果が持続している点が明らかではない。第二に、他の報告で認められる内皮細胞や海綿体神経に関する変化が認められていない。第三に、急激な高血糖のモデルであるだけに、臨床的な糖尿病の典型と見ることは留保が必要になる。しかし、このような問題点は著者も十分自覚するところであり、その研究能力や着実に研究成果を積み重ねてきた実績からみて、将来これらの課題についても十分な研究成果を達成される可能性は大きく、今後の研究の進展に期待したい。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。