

氏名	平松 匡文
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5569号
学位授与の日付	平成29年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Combined gene therapy with vascular endothelial growth factor plus apelin in a chronic cerebral hypoperfusion model in rats (ラット慢性脳虚血モデルにおけるVEGFとapelin遺伝子の併用療法は有効である)
論文審査委員	教授 阿部康二 教授 浅沼幹人 准教授 西木禎一

### 学位論文内容の要旨

もやもや病に対する間接血行再建術の効果を高める方法として、血管新生を促進する遺伝子投与の有効性が示唆されている。本研究では、慢性脳虚血モデルラットに間接血行再建術を行った際の、vascular endothelial growth factor (VEGF) 遺伝子とapelin遺伝子の併用療法の効果を検討した。

ラットの両側総頸動脈を結紮することで慢性脳虚血モデルを作成し、その7日後に脳表に側頭筋を敷き込むことにより間接血行再建術 (encephalo-myosynangiosis [EMS]) を行い、同時に下記の遺伝子を組み込んだplasmidを側頭筋に筋注した。LacZ遺伝子 (LacZ群)、VEGF遺伝子 (VEGF群)、apelin遺伝子 (apelin群)、VEGF遺伝子とapelin遺伝子の併用 (VEGF+apelin群) の4群に分けた。EMS14日後に免疫蛍光染色で脳表の血管数を測定し、EMS7日後の側頭筋・脳表の蛋白レベルをenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で測定した。

EMS14日後の脳表では、LacZ群と比較してVEGF群とVEGF+apelin群で有意に血管数が増加しており、VEGF+apelin群では他の3群と比較して太い血管数が有意に増加していた。EMS7日後の脳表では、VEGFおよびapelin蛋白は検出されず、側頭筋内ではVEGF蛋白は4群全てで、apelin蛋白はapelin群とVEGF+apelin群で検出された。

本研究において、慢性脳虚血モデルに対して間接血行再建術にVEGF遺伝子とapelin遺伝子を併用することで、血管新生を増強させる効果が認められ、もやもや病の手術効果を高めるための有効な選択肢の一つになり得ると考えられた。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、もやもや病に対する間接血行再建術の効果を高める方法として、血管新生を促進するVEGF遺伝子とapelin遺伝子の併用療法の効果を、慢性脳虚血モデルラットを用いて検討したものである。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、その7日後に脳表に側頭筋を敷き込む間接血行再建術 (EMS) を行い、同時に遺伝子を組み込んだplasmidを側頭筋に筋注した。動物は導入した遺伝子によりLacZ群、VEGF群、apelin群、VEGF+apelin併用群に分け、EMS後7日目の側頭筋・脳表の蛋白レベルをELISA法で測定し、14日目に免疫蛍光染色で脳表の血管数を測定した。その結果、EMS後7日目の側頭筋内でVEGF蛋白は4群全てで、またapelin蛋白はapelin群とVEGF+apelin群で検出された。またEMS後14日目の脳表では、LacZ群と比較してVEGF群とVEGF+apelin群で有意に血管数が増加しており、VEGF+apelin群では他の3群と比較して血管径の増加が認められた。本研究により慢性脳虚血モデルにおける間接血行再建術で、VEGF+apelin遺伝子治療併用療法が血管新生増強効果を持つことが示され、もやもや病の手術効果を高めるための有効な選択肢の一つになり得ることが明らかとなった。

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。