

氏名	瀧川 真人
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第518号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成28年2月12日
論文題目	ラット後肢挫滅症候群におけるフラグミン・プロタミンナノ粒子を担体に用いた Fibroblast Growth Factor-2 の有効性に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 信州大学教授 中山 淳 埼玉医科大学教授 織田 弘美 大学評価・学位授与機構教授 奈良 信雄

審査の結果の要旨

挫滅症候群 (CS) は身体の一部、特に四肢が長時間挟まれるなどして圧迫され、圧迫からの解放後に生じる一連の症候群である。急性期の CS に対する標準治療は確立しているが、急性期に運動機能維持のために筋膜切開など、四肢への積極的な治療を行うと、感染や出血などにより生命予後を悪化させる可能性があることから、急性期からの傷害部局所の治療法は未だ確立されていない。一方、フラグミン・プロタミンナノ粒子 (F/P NPs) は線維芽細胞成長因子-2 (FGF-2) 等の増殖因子を吸着し、その局所への徐放効果を持つ担体として機能する。申請者は運動機能の回復促進に寄与する治療法の開発を目的とし、F/P NPs の簡易調整法を確立した後、急性期救命が可能なラット CS モデルを用いて、FGF-2 + F/P NPs の投与効果について、BBB スコアによる運動機能、2次元レーザードップラーを用いた後肢皮膚表面血流量、組織学的所見、血管新生、等の観点から解析した。

本研究によって、既存の医薬品であるフラグミンとプロタミンを用いて簡易調整法により作製された F/P NPs は、粒径が約 300nm、FGF2 + F/P NPs のゼータ電位も約 50mV と、安定したコロイド粒子であることが示された。次に麻酔下にて両後肢に片肢 3.6kg の圧迫付加を 6 時間与え、圧迫解除後 28 日まで観察するラット CS モデルを作製した。圧迫解除後、筋肉に FGF-2 + F/P NPs を局所投与した A 群では、F/P NPs を単独投与した B 群、FGF-2 を単独投与した C 群、生食を投与した D 群と比較して、圧迫解除 3 日後から BBB スコアと後肢皮膚表面血流量が有意に高かったことから、運動機能の早期回復と血流の改善が示された。

また、A 群では骨格筋領域の面積率と血管数も圧迫解除 3 日後から 14 日で他の群と比較して有意に高く、骨格筋の治癒促進並びに血管新生効果が認められたことから、FGF2 + F/P

NPs は FGF2 の持つ血管新生効果を通じて、骨格筋組織の早期回復をもたらし、運動機能の早期回復につながった可能性が示された。

本研究の成果により、既存の医薬品から簡単に調整でき、局所投与が可能な安全性の高い FGF-2 + F/P NPs は、傷害筋組織の治療に有用な材料となりえることが提示された。

よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。