

氏名	かわい かつや 河合 勝也
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1780号
学位授与の日付	平成14年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Development of a new artificial dermis (第2世代人工真皮の開発)

論文調査委員	(主査) 教授 開 祐司	教授 宮地良樹	教授 西村善彦
--------	-----------------	---------	---------

論文内容の要旨

第2世代人工真皮の開発

コラーゲンをスポンジ状マトリックスとして作製された人工真皮は、真皮様組織形成に長期間を要し、しかも感染に対して無防備な材質であるため臨床での適応創面は極めて限定される。そこで、それら欠点を克服する目的で、basic fibroblast growth factor (bFGF) および抗菌剤を添加した第二世代人工真皮開発の可能性を追求した。

まず、¹²⁵Iで標識したbFGFを結合させたゼラチン粒子を人工真皮に添加した徐放群とbFGF水溶液を人工真皮に添加した単回投与群をそれぞれマウス背部皮膚全層欠損創に移植し、経時的にRI測定を行った。単回投与群ではbFGF残存率は1日目で既に25%、5日目には7%まで低下するのに対し、徐放群では1日目75%、5日目でも40%の残存率を示し、bFGFが徐放されることが確認された。次に濃度の異なるbFGF(0, 10, 50, 100 µg)を用いて、単回投与群と徐放群とをモルモット背部皮膚全層欠損創へ移植し、経時的に組織評価を行ったところ、bFGF投与により両群とも線維芽細胞に遅れて新生血管の出現がみられ、それらは共に濃度依存性の増加が示された。すなわち、bFGF 50 µg以上のゼラチン粒子含有コラーゲンスポンジは有意に線維芽細胞及び新生血管の増加がみられ、従来、3週間以上を要した真皮様組織形成が1週間以内で可能になった。

次に、熱傷や褥創における感染の起縁菌の多くは黄色ブドウ球菌(St.)と緑膿菌(Ps.)である。それらに抗菌作用のあるサルファジジン銀(Ag-SD)が起縁菌産生のコラーゲナーゼによって遊離され、抗菌効果を発揮する抗菌性人工真皮の作製を試みた。1, 3, 5, 10%濃度のAg-SD含有コラーゲンスポンジのin vitroでのAg放出を確認したのち、St.及びPs.増殖抑制効果を検定したところ5~10%濃度が有効であることを知った。そこで、至適濃度を10%としてin vivo感染創における抗菌性人工真皮の有効性を検討した。つまり、 1×10^4 cfu/cm² Ps.及び 1×10^9 cfu/cm² St.を播種したモルモット背部感染創面に10% Ag-SD含有人工真皮を移植し、創面における経時的細菌数の計測をしたところ、Ag-SDを含まないコントロール群に較べ10% Ag-SD含有群での細菌数は有意に減少し、明らかに創治癒に有利な環境を創出することが確認された。しかも、5~10% Ag-SD含有群ではコラーゲンスポンジの分解が抑制され、真皮様組織形成の有効な足場が維持されていることも判明した。また顕鏡下組織学的評価でも10%までは組織障害性は認めなかった。これらの結果は既存の人工真皮の進化型として臨床応用可能であると示唆された。

論文審査の結果の要旨

現在、臨床に供されている人工真皮は、最も必要とする対象疾患の一つである重傷熱傷には全く無力である。なぜなら、真皮様組織の形成に長期間を要し、しかも感染に対する対策が施されていないからである。申請者はそれらの欠点を克服する目的で、basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) および抗菌剤を添加した第二世代人工真皮開発の可能性を探った。

まず、bFGF含有ゼラチン粒子を人工真皮に添加するとbFGFが徐放に近い放出がなされることを確認し、モルモット背部皮膚欠損創で線維芽細胞及び新生血管数の経時変化を測定し、人工真皮に50 µg以上のbFGFゼラチン粒子を含有

させると、従来3週間を要した真皮様組織形成が1週間で可能となることを確かめた。

次に、熱傷における感染の主たる起縁菌である黄色ブドウ球菌（St.）と緑膿菌（Ps.）に抗菌作用を有するサルファジアジン銀（Ag-SD）を人工真皮に結合させ感染創での反応を観察した。各種濃度のAg-SD含有人工真皮のAg放出とSt.及びPs.増殖抑制効果を*in vitro*で検定したところ、至適濃度が10%であることを確認した。そこで、モルモット背部のPs.及びSt.感染創面を、この人工真皮で被覆し、創面の細菌数を経時的に計測した。細菌数は有意に減少し、且つ人工真皮であるコラーゲンスポンジの分解が抑制され、良好な肉芽増成の足場が維持されることが判明した。

以上の研究は既存の人工真皮の進化型として臨床適応の拡大の可能性を示唆するものである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年3月12日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。