

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |     |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 博士（ 医 学 ）                                                                                                                                                               | 氏 名 | Artem Ayvazyan |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Collagen-Gelatin Scaffold Impregnated with bFGF Accelerates Palatal Wound Healing of Palatal Mucosa in Dogs<br>（イヌの口蓋粘膜創における線維芽細胞増殖因子徐放機能を持つコラーゲン/ゼラチン足場材料の創傷治癒促進効果の検討） |     |                |
| （論文内容の要旨）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                         |     |                |
| <p>コラーゲンをういた人工皮膚は製品として臨床使用されてから既に 20 年近くが経過している。この人工皮膚は、熱傷後の全層皮膚欠損をはじめ、外傷、腫瘍切除後、慢性難治性潰瘍による皮膚欠損の治療に使用されている。皮膚欠損だけではなく、この人工皮膚のコラーゲン足場材料（コラーゲンスポンジ）が粘骨膜欠損においても、創傷治癒を促進し、瘢痕組織を減少させることが報告されている。</p> <p>塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF、FGF-2)は最近よく研究されており、多くの種類の細胞、特に血管内皮細胞、線維芽細胞の増殖促進作用があり、創傷治癒を促進することが報告されている。本邦では、ヒト遺伝子組み換え型 bFGF がスプレー製剤として、2001 年より難治性皮膚潰瘍や熱傷潰瘍に対して使用されている。この bFGF とコラーゲン使用人工皮膚との併用も効果があると報告されている。しかし、bFGF の生体内での分解、拡散があまりに早いいため、bFGF を頻回に投与する必要があることが臨床使用上の大きな欠点である。この欠点を克服するため bFGF を徐放する試みが多く報告されており、有効性が示されている。</p> <p>これらの結果をふまえ、bFGF 徐放可能なコラーゲン/ゼラチンスポンジ(CGS)を開発した。CGS は 90%のブタアテロコラーゲンと 10%の酸性ゼラチンを凍結乾燥し、グルタルアルデヒドで架橋することで作製される。bFGF を CGS に散布すると、CGS のゼラチン部分に bFGF は静電的に吸着する。吸着した bFGF は CGS が生体内で分解されるにしたがって放出される、つまり徐放される。bFGF を含浸した CGS を、全層皮膚欠損に用いたとき、真皮組織の形成を促進することが確認されている。</p> <p>口蓋裂手術において、術後口蓋前方に生じる粘膜欠損部の治癒が遅れ瘢痕拘縮を生じることが後の上顎骨成長障害の主たる原因になっている。本研究の目的は、ビーグル犬の硬口蓋に作製した粘骨膜欠損での、bFGF含浸CGSの治癒効果を評価することである。同時に、口蓋粘膜の再生を促進させる際のbFGFの至適濃度も検討した。方法：ビーグル犬の硬口蓋に、直径 6mmの全層粘骨膜欠損創を 4 ヲ所作製し、生理食塩水およびbFGFを 1 μg/cm<sup>2</sup>、7 μg/cm<sup>2</sup> 及び 14 μg/cm<sup>2</sup>の濃度で含浸したCGSを移植し、治癒過程を評価した。評価項目：移植 1、2 週間後の、創面積、新生上皮の伸展、再生粘膜下組織の厚さおよび面積、再生した組織内の新生血管の面積および数の評価を行った。結果：移植 2 週後に、bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> および 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群の上皮化は完了していたが、新生上皮はbFGF 7 μg/cm<sup>2</sup>含浸群が 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群より進展していた。bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> および 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群は、移植後 2 週で粘膜下組織の再生が促進されていた。bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> 含浸群は、新生血管の数、面積で他のすべての群より上回っていた。</p> <p>本研究の結果より、bFGFの治癒促進効果は容量依存性ではなく、bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> 含浸群は他のすべての群よりも早く、拘縮の少ない創部の組織再生が可能である、という結論を得た。コラーゲンとゼラチンからなるbFGF徐放性足場材料であるCGSは、適度な濃度のbFGFと併用（含浸）することで口蓋粘膜再生を促進する新しい治療手段になり得ることが示された。</p> |                                                                                                                                                                         |     |                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| （論文審査の結果の要旨）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |  |
| <p>口蓋裂手術において、術後口蓋前方に生じる粘膜欠損部の治癒が遅れ瘢痕拘縮を生じることが、後の上顎骨成長障害の主たる原因になっている。このため血管新生を促進し、粘膜下組織形成期間を短縮することで、早期に上皮化させて瘢痕拘縮を減弱させる目的で塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）の徐放可能な酸性ゼラチンを 10%含有するコラーゲン/ゼラチン混合スポンジ（CGS）を開発し、ビーグル犬を用いて効果を実証した。ビーグル犬の硬口蓋に、直径 6mmの全層粘骨膜欠損創を作製し、生理食塩水およびbFGFを 1 μg/cm<sup>2</sup>、 7 μg/cm<sup>2</sup> 及び 14 μg/cm<sup>2</sup>の濃度で含浸したCGSを移植し、治癒過程を評価した。移植 2 週後に、bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> および 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群の上皮化は完了していたが、新生上皮はbFGF 7 μg/cm<sup>2</sup>含浸群が 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群より進展していた。bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> および 14 μg/cm<sup>2</sup>含浸群は、移植後 2 週で粘膜下組織の再生が促進されていた。bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> 含浸群は、新生血管の数、面積で他のすべての群より上回っていた。</p> <p>本研究の結果より、bFGFの治癒促進効果は容量依存性ではなく、bFGF 7 μg/cm<sup>2</sup> 含浸が最も早く拘縮の少ない組織を再生させるという結論を得た。よってコラーゲンとゼラチンからなるbFGF徐放性足場材料であるCGSは、適度な濃度のbFGFを含浸することで口蓋粘膜再生を促進する新しい治療手段になり得ることが示された。</p> <p>以上の研究は口蓋粘膜欠損に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。</p> <p>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 2 4 年 1 0 月 1 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |  |  |  |
| 要旨公開可能日：                      年                      月                      日   以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |  |  |