TITLE:

Enhanced intestinal anastomotic healing with gelatin hydrogel incorporating basic fibroblast growth factor(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hirai, Kenjiro

CITATION:

Hirai, Kenjiro. Enhanced intestinal anastomotic healing with gelatin hydrogel incorporating basic fibroblast growth factor. 京都大学, 2014, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2014-03-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18151>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-09-01に公開; Final publication is available at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1932-7005](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1932-7005)

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	平 井 健 次 郎
論文題目	Enhanced intestinal anastomotic healing with gelatin hydrogel incorporating basic fibroblast growth factor (徐放化 bFGF ゼラチンハイドロゲルによる腸管吻合部創傷治癒促進)		
(論文内容の要旨)			
<p>消化器外科手術の術後合併症である腸管縫合不全は、患者の QOL を著しく低下させ、ときに腹腔内膿瘍から敗血症のように重篤な病態を引き起こす可能性がある。そのため、縫合不全の発生率を軽減できる工夫や技術の開発が望まれている。縫合不全の主な原因は吻合部の血行障害や感染による治癒遅延とそれに伴う吻合部強度の脆弱化といわれており、術後早期の吻合部の血流増加による治癒促進と、力学的強度の増加は縫合不全の軽減のため有効である可能性がある。塩基性線維芽細胞増殖因子（以下 bFGF）は血管新生作用に加え線維芽細胞増殖作用があり、腸管吻合部の創傷治癒促進に重要な役割を果たすことが報告されているが、その至適用量・用法・投与経路は未だ確立されていない。本研究では、bFGF を徐放化できる生体内分解吸収性のゼラチンハイドロゲルシート（以下ゼラチンシート）の吻合部治癒促進に対する効果を評価することを目的とした。</p> <p>ゼラチンを化学架橋、凍結乾燥することで、ラットの腹腔内で様々な期間で分解されるゼラチンシートを作製した。それらに bFGF 水溶液を滴下、浸み込ませることで bFGF 含浸ゼラチンシートを得た。本ゼラチンシートをラットの腸管吻合部に適用し、bFGF の至適投与量及び、ゼラチンシートの最適な徐放期間を検討した。さらに至適条件のもとで、徐放化 bFGF による術後 28 日間の吻合部創傷治癒促進効果を検討した。</p> <p>まず、腸管吻合部創傷治癒促進に対する bFGF の至適投与量と、ゼラチンシートの至適分解期間を決定するために、さまざまな分解速度のゼラチンシートと、濃度を変化させた bFGF 水溶液を組み合わせるラット小腸吻合モデルに適用し、手術 7 日後の小腸吻合部の新生血管数、線維芽細胞数を病理組織学的に評価した。その結果、bFGF 投与量は 30μg、ゼラチンシートの分解期間は約 2 週間が至適条件であることが示唆された。</p> <p>上記至適条件下における、徐放化 bFGF ゼラチンシートの治癒促進効果、および有害事象をより詳細に検討するため、ラット小腸吻合部に bFGF 含浸ゼラチンシートを適用し、吻合部創傷治癒の組織学的評価、並びに耐圧試験による吻合部の力学的強度測定を手術 28 日後まで経時的に検討した。HE 染色、免疫染色の結果、吻合部の新生血管数は 3, 7, 14 日後において、線維芽細胞数は 7, 14 日後において bFGF 徐放群が PBS 徐放群、吻合のみの群に比して有意に増加していた。また、吻合部強度に寄与するとされるⅠおよびⅢ型コラーゲンの蓄積量は手術 3,7,14 日後、吻合部強度は手術 3 日後において bFGF 徐放群が他の 2 群に比して有意に増加していた。</p> <p>観察した 28 日間において、吻合部狭窄、吻合部周囲癒着の程度に各群で有意差はみられなかった。以上の結果から、徐放化 bFGF ゼラチンシートは、腸管吻合部の創傷治癒促進および強度増加に寄与することが示唆された。本研究は、消化管手術後における重篤な合併症である縫合不全の発生率を軽減させる可能性があり、実地臨床に貢献するものと考えられる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究の目的は、bFGF を徐放化できる生体内分解吸収性のゼラチンハイドロゲルシート（以下ゼラチンシート）の腸管吻合部創傷治癒促進に対する効果を評価することである。</p> <p>bFGF 投与量とゼラチンシートの分解期間の至適条件を決定するために、ゼラチンシートの分解速度と、含浸する bFGF の量を変化させてラット小腸吻合部に適用し、手術 7 日後の吻合部を組織学的に評価した。その結果、bFGF 投与量は 30μg、ゼラチンシートの分解期間は約 2 週間が至適条件であることが示唆された。</p> <p>至適条件における治癒促進効果および有害事象をより詳細に検討するため、bFGF 含浸ゼラチンシートをラット小腸吻合部に適用し、組織学的評価、並びに吻合部の力学的強度測定を手術 28 日後まで経時的に検討した。その結果、新生血管数は 3, 7, 14 日後、線維芽細胞数は 7, 14 日後において bFGF 徐放群が PBS 徐放群、吻合のみの群に比して有意に増加していた。I およびⅢ型コラーゲンの蓄積量は 3,7,14 日後、吻合部強度は 3 日後において bFGF 徐放群が他の 2 群に比して有意に増加していた。以上の結果から、徐放化 bFGF ゼラチンシートは、腸管吻合部の創傷治癒促進および強度増加に寄与することが示唆された。観察した 28 日間において吻合部狭窄、吻合部周囲癒着の程度に各群で有意差はみられなかった。</p> <p>以上の研究は徐放化 bFGF ゼラチンハイドロゲルが腸管吻合部創傷治癒促進に有効であることを明らかにし、術後縫合不全の発症率軽減に寄与する可能性を示唆する。</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 26 年 2 月 3 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