

京都大学	博士 (医学)	氏名	坂口 泰人
論文題目	Development of a novel tissue-engineered nitinol-frame artificial trachea with native-like physical characteristics (生体気管の物理的特性を備えたニチノールフレームを持つ新規の自己組織再生型人工気管の開発)		
(論文内容の要旨)			
背景 気管再建の際に、切除可能な気管距離には限界があるため、これまでポリプロピレンメッシュを気管軟骨の代わりにフレームとする人工気管を開発・提案してきた。この人工気管の生体適合性は良好であるが、ポリプロピレンメッシュは軟性で形状維持力が乏しく生体の気管が備える強度や柔軟性、形状維持力といった物理的特性の再現までには至っていない。生体気管が持つ物理的特性を再現するために形状維持力を持ち、広く生体内に留置する医療機器の素材として利用されている超弾性合金の一種であるニチノールをフレームに採用して人工気管を開発し、生体適合性と安全性をビーグル犬による気道再建モデルで検討した。			
方法 まず、生体気管が備える物理的特性の指標として、ビーグル犬 5 頭分の生体気管の強度をフォースゲージによって背側から腹側に向けて圧縮することで測定した。直径 0.18 mm のニチノール線を用いて、メッシュ構造を持つ円筒状のニチノールフレームを作成した。ニチノールフレームは編み方のパターンを変えることによって、A タイプ (1.25 mm 四方の均等な網目構造)、B タイプ (1.25 mm × 1.25 mm と 4.5 mm × 1.25 mm の網目が交互に並ぶ構造)、C タイプ (1.25 mm × 0.75 mm と 4.5 mm × 0.75 mm の網目が交互に並ぶ構造) の 3 種類を準備した。3 種類のニチノールフレームも生体気管と同様に強度測定を行い、生体気管の強度を十分に補える強度を持つ C タイプのニチノールフレームを人工気管のフレームに採用した。採用したニチノールフレームに対してアテロコラーゲンを被覆して人工気管を作成した。ビーグル犬による人工気管による気道再建モデルは 2 期的手術で行った。初回手術として腹腔の大網内に人工気管を埋め込み、3 週間後に人工気管を包んだ有茎状態の大網として右胸腔内に経横隔膜的に誘導した。胸腔内気管を 2 cm 切除し、同部位を有茎大網に包まれた人工気管で再建した。再建手術は 5 頭のビーグル犬に対して行った。再建後は気管支鏡検査と CT 検査によって経過観察を定期的に行った。最長で術後 24 カ月まで観察し、安全性を確認するとともに、犠牲死処置後に組織学的にニチノールフレームの周囲組織への影響と人工気管の内腔への自己組織の再生について検討した。			
結果 再建を行った 5 頭のうち 1 頭は再建後 9 カ月で突然死したが窒息や気道出血、人工気管の脱落など人工気管に起因する問題を確認できなかった。残り 4 頭のうち 2 頭は再建後 18 カ月、また他の 2 頭は再建後 24 カ月で犠牲死処置を行った。気管支鏡検査の所見では観察した全例の 5 頭で生存期間中に人工気管の脱落やニチノールフレームの露出、肺炎や問題となるような明らかな吻合部の狭窄は認			

<p>めなかった。人工気管内腔の上皮化は再建後約 1 ヶ月で認めた。また、5 頭中 3 頭では再建後 3 ヶ月の時点で生体気管部から人工気管部へ向かう血管の新生を認めた。人工気管の内腔は 5 頭中 1 頭で潰瘍後の癒着化と他の 1 頭で吻合部にわずかな肉芽形成を認めた。犠牲死後の組織所見では人工気管内腔に気道上皮の再生が認められたが、本来の気道上皮と異なり単層の気道上皮の再生を認めた。またニチノールフレーム周囲に強い炎症性変化は認めなかった。</p> <p>結論 このニチノールフレームを持つ新しい人工気管は生体気管の物理的特性を備えるとともに、自己気道上皮の再生から良好な生体適合性、そして、再建後 18 カ月を超える生存期間から安全性をビーグル犬による気道再建モデルで確認できた。</p> <p>(論文審査の結果の要旨) 気管切除・再建の際に吻合可能な最長の気管切除距離は 6 cm であり、距離が長くなると合併症が増加する。そこで過去にポリプロピレンメッシュフレームをコラーゲンで被覆した人工気管を開発した。この人工気管の生体適合性は良好であったが、生体気管が備える強度や柔軟性、形状維持力といった物理的特性の再現は出来なかった。人工気管の臨床応用には生体適合性だけでなく生体気管が持つ物理的特性の再現が課題であった。 本研究では上記の課題に対して人工気管のフレームにニチノールフレームの使用を検討した。物理的特性の指標としてビーグル犬 5 頭の気管の弾性を測定し、それに基づき生体気管の弾性を補えるニチノールフレームを選定し、このニチノールフレームをコラーゲンで被覆した人工気管を新規開発した。ビーグル犬 5 頭でこの人工気管を大網内に一度埋め込み、3 週間後に大網被覆された人工気管を用いて胸腔内気管を 2 cm 切除し気道再建を行った。再建手術後は最長で術後 24 カ月までの生存を認め、術後の気管支鏡検査では人工気管の脱落や人工気管の内腔や吻合部の狭窄は認めなかった。犠牲死後の組織所見では人工気管の内腔面に自己気道上皮の再生を認めた。ニチノールに対する強い異物反応は認めなかった。 以上の研究はニチノールフレームを備えた人工気管が生体気管に近い物理的特性を持つとともに、良好な生体適合性を示したもので、人工気管の臨床応用に寄与する。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 30 年 8 月 17 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>
要旨公表可能日 年 月 日