

| | | | |
|--|--|-----|-------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏 名 | 村田 祥武 |
| 論文題目 | Development of novel layered polyglycolic acid sheet for regeneration of critical-size defect in rat trachea (ラット気管致命的欠損の再生に向けた新規層状 PGA シートの開発) | | |
| <p>(論文内容の要旨)</p> <p>【目的】 ポリグリコール酸 (PGA) シートは、耐圧性が低いため、中枢気道を閉鎖することは困難とされている。そこで PGA 繊維の太さや編み方を調整して、高い耐久性と耐圧性を持つ新規 PGA シートを開発した。本研究の目的は、新規 PGA シートを移植して長期生存を確認することと、新規 PGA シートの人工気管としての形態的・機能的な特性を検討することである。</p> <p>【方法】 ラット頸部気管半周欠損が致命的欠損であることを確認し、同部位に新規 PGA シートを移植した。形態的变化は気管支鏡、病理画像、走査型電子顕微鏡で評価し、機能的性能はハイスピードカメラ等で繊毛振動数、繊毛輸送能で評価した。繊毛輸送能は気管に滴下したビーズの移動距離 ($\mu\text{m}/\text{sec}$) を測定した。評価は移植後 2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、6 ヶ月に施行され、それぞれ 10 匹ずつ合計で 40 匹のラットで新規 PGA シートを移植した。各期間の 10 匹は形態的評価に 5 匹、機能的評価に 5 匹が使用され、各評価を 5 匹ずつで比較した。連続した測定値は中央値 (四部位範囲) で表示した。</p> <p>【結果】 移植した 40 匹のラットは全て生存した。病理画像では、2 週間後に新規 PGA シートに繊毛の上皮化が確認された。1 ヶ月後に新生血管、2 ヶ月後に気管支腺が観察され、6 ヶ月後には新規 PGA シートの完全な自己組織化が確認された。軟骨の再生が、60% (3/5) の症例で新規 PGA シートの中心部に、40% (2/5) の症例で新規 PGA シートの周辺部に観察された。2 週間後に新規 PGA シート周囲でわずかな炎症を認めたが、1 ヶ月後には炎症反応を認めなかった。気管支鏡では、2 週間後に管腔面が新しい上皮で覆われていることを確認された。2 ヶ月後には新規 PGA シートを横断する新生血管が観察され、6 ヶ月後にはそれがより明確に確認できた。気管の新規 PGA シート移植部位に狭窄や肉芽形成は各期間でも観察されなかった。気管支鏡での観察は麻酔下、自発呼吸状態で観察されたが、移植部位に気管軟化症様の所見は認められなかった。また、各期間で頸部に皮下気腫は現れず、気管の気密性も保たれていた。再生した繊毛面積は各期間で 12.0% (9.0%-17.5%)、30.0% (21.0%-36.0%)、28% (23.5%-38.5%)、30% (27.5%-33.0%) であり、2 週間から 1 ヶ月の間に有意に増加した ($p = 0.0216$)。1 ヶ月以降は面積の拡大はなく、面積は対数スケールで増加した。繊毛振動数は正常部位で約 11 Hz であり、新規 PGA シート中心部の振動数は、各期間で 7.12 (6.39-7.56)、6.71 (6.26-7.64)、7.85 (7.23-9.21)、10.04 (9.58-10.66) Hz であった。振動数は 2 週間から 6 ヶ月の間に有意に改善し ($p = 0.0122$)、2 次関数的に増加した。輸送能は正常部位で約 $25 \mu\text{m}/\text{sec}$ であり、各期間における新規 PGA シートの輸送能は 5.16 (2.43-9.13)、13.9 (11.08-17.93)、13.49 (10.96-23.69)、22.53 (16.37-24.67) $\mu\text{m}/\text{sec}$ であった。輸送能は 2 週間から 2 ヶ月の間に有意に改善し ($p = 0.0216$)、対数スケールで増加した。</p> <p>【結語】 新規 PGA シートは、気管移植後 6 ヶ月でも優れた生体適合性と形態的・機能的な気管再生を示した。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

気管の再生機序は未だ十分解明されておらず、気管欠損部の補填目的に様々な素材を用いた人工気管が研究されてきた。しかし、いずれも十分な効果が得られておらず、その主な理由は生体適合性の欠如と報告されている。呼吸器外科領域で使用するポリグリコール酸 (PGA) シートは組織再生のために優れた足場とされている。一方、耐圧性および気密性が低いため中枢気道への使用は困難である。そこで PGA 繊維の太さや編み方を調整し、耐圧性の高い新規 PGA シートを開発したため、その効果を検証した。

ラット頸部気管の致命的欠損部に新規 PGA シートを移植し、ラットの長期生存と素材の生体適合性を確認した。形態学的評価として気管支鏡と走査型電子顕微鏡による観察と病理学的検討を行い、6 ヶ月後に PGA シートが完全に自己組織に置換されても気管内腔構造は維持されており、繊毛再生面積は時間とともに拡大傾向にあった。また、素材中央部に軟骨細胞を認めた。機能的評価にはハイスピードカメラ等を使用して、繊毛振動数・輸送能の改善を認めた。

以上の研究は気管欠損部の再生促進を目指した研究に貢献し、今後の人工気管開発の発展に寄与するところが多い。

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、令和 5 年 10 月 26 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降