

氏 名	やま した まさる 山 下 勝
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3051 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Regeneration of the Larynx and Trachea (喉頭気管再生に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 鈴 木 茂 彦 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 宮 地 良 樹

論 文 内 容 の 要 旨

頭頸部悪性腫瘍手術や外傷などにより、喉頭や気管が欠損することは頭頸部外科領域においてしばしば経験される。従来、これらの再建には組織の充填や被覆を目的とした様々な皮弁・筋皮弁再建術が行われてきた。しかしながら、本来の構造とは全く異なった組織で欠損を埋めるため、極端な発声機能の低下、再生組織の変形、多段階手術の必要など幾多の問題点があった。一方、近年の再生医学の発展により、適切な環境下では組織・器官の再生が夢ではなくなってきた。組織再生医工学の概念に基づき喉頭・気管の再生を試み、動物実験ならびに臨床応用からのフィードバックによるトランスレーショナルリサーチにより良好な結果を得てきた。

イヌ喉頭の組織工学的再生に関する研究

腹壁手術などですでに臨床応用されている、汎用性プラスチックのポリプロピレンメッシュ骨格に声帯の形態を写し、これを豚皮由来のコラーゲンスポンジによって被覆したものを組織再生の足場とした。さらに、自己の骨髄を上腕骨から採取し、培養した骨髄由来間葉系細胞群と末梢血を混合したものをこの足場に含浸させた。癌手術時の組織切除範囲を想定し、ビーグル犬の甲状軟骨左板に欠損を作り、この移植材料を吸収糸により固定、喉頭ファイバースコピー、CT撮影により術後経過を観察した。

喉頭ファイバー所見上、3頭中1頭において従来の術式では認められなかった声帯様の構造の再生を認めた。CT所見では軟骨の形成は認められなかったが、対側と同等の声帯隆起の形態再生をみとめた。

骨髄由来間葉系細胞群の添加が、筋・軟骨・粘膜の複合体である声帯の再生に有効に働いたと推察された。

部分切除術後気管の組織工学的再生に関する研究

さきのポリプロピレンメッシュを環状に形成・補強した材料に、同じコラーゲンスポンジを被覆した材料は、2002年京都大学倫理委員会の承認を経て、すでに臨床応用を開始している。しかしながら、頭頸部外科領域の治療では、気管の環状欠損例は少なく、多くの症例は部分的な欠損にとどまる。2006年11月現在までに8症例にこの人工気管を臨床応用してきたが、上皮化の遷延や再建部の変形などが生じる例もあり、これらを克服するために従来法を改良した人工気管移植治療が必要であると考えられる。

本研究では、軟骨欠損部を人工材料で覆う従来の術式を改め、通常の欠損よりやや大きく気管軟骨切除を行い、気管粘膜は部分的に保存した上で、軟骨と人工材料とを端々吻合する術式をビーグル犬5頭に行った。評価はファイバースコピー、光学顕微鏡所見、走査電子顕微鏡所見、CT撮影によって経時的に行った。

5頭全例で再建部の粘膜再生を認めた。術後1ヶ月の病理所見では、密度の低い線毛上皮・炎症細胞の間質への浸潤を認めたが、術後8ヶ月以降の標本では炎症細胞は消失し、多列線毛上皮、腺組織、軟骨(化骨)が観察された。また、合併症

や再生気管の大きな変形は認めず、人工材料の露出なども認めなかった。今後の臨床応用に耐えうる成果と考えられる。

論文審査の結果の要旨

喉頭や気管を欠損すると機能障害や感染を生じる。従来、様々な欠損を補填する術式が行われてきたが、再生を目指した治療はみられない。組織工学的手法により、これらの失った組織を再生させようとする試みが本研究であり、以下の2つの実験で構成される。

(1) イヌ喉頭の組織工学的再生に関する研究

ポリプロピレンを声帯の形に形成し、コラーゲンスポンジで被覆したものを足場とした。イヌ喉頭垂直半切除モデルを作成し、先の足場に骨髄由来間葉系細胞群と血液を含浸させたものを縫着した。喉頭内視鏡およびCT撮影によって観察を行い、3例中1例に良好な声帯隆起の再生を観察した。

(2) 部分切除術後気管の組織工学的再生に関する研究

上記と同材料を用いた人工気管臨床応用例では殆どが部分欠損であり、従来法では内腔の不整や上皮化遷延をきたす症例が散見される。そこで、トランスレーショナルリサーチの観点から、この問題点を再び動物実験に戻して改良を試みた。イヌ気管に小欠損を作成し、材料で欠損を覆う従来法でなく、軟骨と材料とを端々吻合した。5例全例で変形のない再生気管が観察され、組織学的に術後1ヶ月時点での上皮化の完了、線毛上皮の存在を確認した。また、8ヶ月以上経過した例では軟骨や化骨、腺組織の再生を認めた。

本研究は従来困難であった喉頭領域の再生の可能性を示し、また、気管再生においては臨床上の問題点を動物実験において解決したものである。

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、本学位論文は平成19年1月10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。