

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	大 野 覚
論文題目	Implantation of an Atelocollagen Sponge With Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Treatment of Vocal Fold Scarring in a Canine Model (イヌモデルにおける自己骨髄由来間葉系間質細胞を用いたアテロコラーゲンスポンジ移植による癒痕声帯治療)		
(論文内容の要旨)			
癒痕声帯は炎症や外傷などの後遺症として生じる疾患である。癒痕化した組織は声帯粘膜の振動障害を引き起こし、重度の嗄声や失声の原因になる。現在までの所、癒痕声帯に対する有効な治療法は無く、臨床上の問題となっている。組織学的研究では、粘膜固有層において過度のコラーゲンが沈着し、粘弾性の維持に不可欠なヒアルロン酸およびエラスチンが減少していることが明らかになっており、これらの破綻した細胞外マトリックスの再構築を導けるような再生医学的アプローチが本疾患の治療には必要と考えられる。本研究の目的は、再生の足場材料となりうるアテロコラーゲンスポンジと、多分化能を持つ細胞である自己骨髄由来間葉系間質細胞(BMSC)の移植が癒痕声帯の治療に有用であることを、イヌモデルを用いた動物実験により検証することである。 本研究には 12 頭のビーグル犬を使用した。8 頭は、癒痕声帯と移植後の声帯を比較するため両側癒痕声帯モデルとし、4 頭は、正常声帯と移植後の声帯を比較するため片側癒痕声帯モデルとした。声帯の粘膜組織を筋層直上まで切除し、2 ヶ月後に形成された癒痕声帯に対し移植実験を行った。移植するアテロコラーゲンスポンジとしては、テルダーミス®を用い、細胞としては、BMSC 1.0×10⁶個を用いた。4 頭の両側癒痕声帯モデルに対し、片側声帯に粘膜下ポケットを作成した上でアテロコラーゲンスポンジのみを移植し(col群)、残りの 4 頭に対しては、アテロコラーゲンスポンジと共にBMSCを移植した(col-BMSC群)。対側の癒痕声帯には、粘膜下ポケットを作成するのみとした(sham群)。片側癒痕声帯モデルに対しては、アテロコラーゲンスポンジのみ、またはアテロコラーゲンスポンジ及びBMSCをそれぞれ 2 頭ずつ癒痕側に移植した。イヌにおいて癒痕が完成するとされている 6 カ月経過後に、喉頭を摘出し、声帯の機能評価と組織学的評価を行った。 声帯振動振幅は col 群、col-BMSC 群ともに sham 群よりも有意に大きく、さらに col 群よりも col-BMSC 群の方が有意に高い改善度を示した。また、col-BMSC 群では正常声帯に近い粘膜振動が観察された。組織学的評価では、両移植群において、コラーゲンの過度の沈着が抑制され、エラスチン及びヒアルロン酸の良好な保持が観察された。画像解析にて、col 群よりも col-BMSC 群の方が有意に過度のコラーゲン沈着が少なく、ヒアルロン酸の量が多いことが確認された。声帯粘膜固有層の厚みは、両移植群において有意に増しており、拘縮の軽減が認められたが、両群間において改善度に関しては有意差を認めなかった。 アテロコラーゲンスポンジは、皮膚欠損などの治療で広く使用されており、安全性が確認されている素材である。また、自己由来の BMSC は、拒絶反応や倫理面の問題も無く、心筋や骨の再生医療として治験も行われており、臨床応用の近い細胞である。本研究でこれらによる癒痕声帯治療効果が示されたことは、将来の新たな治療法開発への一助となるものと考えられる。			

(論文審査の結果の要旨) 癒痕声帯は炎症や外傷などの後遺症として生じ、声帯粘膜の振動障害による難治性の嗄声や失声を引き起こす。本疾患の治療には、声帯粘膜において破綻した細胞外マトリックスの再構築を導けるような再生医学的アプローチが導入されつつある。そこで本研究では、再生の足場材料となりうるアテロコラーゲンスポンジと、多分化能を持つ細胞である自己骨髄由来間葉系間質細胞(BMSC)の移植が癒痕声帯の治療に有用であることを、イヌ癒痕声帯モデルを用いた動物実験により検証した。 イヌ両側声帯の粘膜組織を筋層直上まで切除し、2 ヶ月後に形成された癒痕声帯の片側にアテロコラーゲンスポンジのみ(col群)またはアテロコラーゲンスポンジとBMSC 1.0×10⁶個を移植した(col-BMSC群)。対側の癒痕声帯は、対照群とした(sham群)。移植後 6 カ月目に、発声機能を評価したところ、声帯振動振幅は両移植群においてsham群よりも有意に大きく、さらにcol群よりもcol-BMSC群の方が有意に高い改善度を示した。組織学的評価では、両移植群において、コラーゲンの蓄積が抑制され、ヒアルロン酸及びエラスチンの良好な保持が観察されたが、col-BMSC群において最も改善が見られた。本研究の結果により、アテロコラーゲンスポンジおよびBMSCの移植が癒痕声帯の治療に有効であることが示された。 以上の研究は足場材料および細胞移植による組織修復の解明に貢献し癒痕声帯に対する新たな治療法の開発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、平成 23 年 11 月 1 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			