

氏 名	さくら い とも のり 櫻 井 智 徳
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2675 号
学位授与の日付	平 成 16 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	The development of new immunoisulatory devices possessing the ability to induce neovascularization (血管新生誘導能を有する新規免疫隔離デバイスの開発)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 開 祐 司 教 授 戸 口 田 淳 也

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】膵島移植は、現在糖尿病治療として主に行なわれているインスリン補充療法に変わる糖尿病の根治療法として実現が期待されている。特に免疫隔離機能を有する高分子デバイスと組み合わせた膵島移植を皮下部位に行なう方法は、移植後に免疫抑制剤の投与が回避できる可能性がある点と、低侵襲で簡単な再手術が実現出来る可能性がある点で優れている。研究室では、以前より、移植前血管新生誘導部位に膵島移植を行なう方法を検討してきた。本論文では、その成功を礎に、課題である、血管新生の誘導が可能な範囲が狭く、大量の増殖因子を必要とする問題点の改善と、臨床応用に有利であるよう大型化が容易なデバイスの検討を試みた。

【実験方法】「大型化が容易」で「血管新生誘導効率の向上」が可能な免疫隔離機能を有する新しい高分子デバイスをデザイン・作製することで課題の達成を試みた。大型化が容易になように高分子デバイスを bag 状に成型し、血管新生のメカニズムを基礎に高分子デバイスの表面を修飾後、血管新生の誘導効率を評価した。表面修飾は、作製が容易なように共有結合による修飾を避け、イオン結合によって修飾した。具体的には、免疫隔離機能を有するポリビニルアルコールハイドロゲルの表面をホウ砂水溶液で処理して負に帯電させた後、基底膜の主構成成分であり正に帯電しているコラーゲンタイプ I またはタイプ I/IV の混合ゲルをイオン結合して表面修飾した。デバイス表面の修飾状態は走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察により確認した。血管新生誘導効率の評価は、この表面修飾デバイスと、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) をゼラチンマイクロスフェアに含浸して作製した bFGF 徐放デバイスをラット背部皮下に埋入し、bFGF の徐放が終了する埋入 2 週間後に、HE 染色、免疫染色 (CD34, CD31, vWF, α -SMA) により血管の新生状況を組織学適に解析することで行なった。

【結果・考察】ポリビニルアルコールハイドロゲルの bag 状成型は、様々な大きさの bag 作製が可能であり、大型化も容易であった。表面修飾により、平滑なポリビニルアルコールハイドロゲル表面は大きく変化し、SEM 観察によりデバイス表面に 50 μ m 前後の孔径の多孔が存在し、物理的にも血管新生に有利な構造が構築されていることを確認した。

血管新生は①血管内皮細胞の遊走、②内皮細胞による管腔形成、③平滑筋細胞による血管の成熟化の段階を経るが、コラーゲンコーティングによって②③が促進され得、コーティングのない場合と比較して明らかな血管誘導効率の向上が見られた。血管誘導効率は、コラーゲンタイプ I/IV 混合ゲルの方がタイプ I 単独よりも優れていた。bFGF 徐放デバイス中の bFGF 量によって血管新生誘導の度合いが調節出来、血管新生は埋入したコーティングデバイス全体に誘導されていた。研究室で従来検討してきた bFGF 徐放デバイス単独の場合よりも、より少ない bFGF 量で、より広範囲に血管新生の誘導が出来、本研究のデバイスによって血管新生誘導効率が飛躍的に改善されることを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

バイオ人工膵皮下移植の実現に向けた当面の課題のうち、移植部位である皮下組織が血管新生能に乏しく、大量の血管新生促進因子が必要である事と、臨床応用に必要な移植デバイスの大型化が困難である事に着目し、これらの問題点を解決す

るために新規デバイスの開発を試みた。

まず大型化が容易なように polyvinyl alcohol を用いた高分子デバイスを bag 状に成型する技術を開発し、次に血管新生のメカニズムに基づき、血管新生誘導効率の向上を目指して、bag 状高分子デバイスの表面をコラーゲンで修飾し、更に bFGF 徐放製剤を同時に局所投与する方法によりラット皮下への血管新生誘導を行った。2 週間後、走査型電子顕微鏡によりデバイス表面性状を観察し、HE 染色及び各種免疫染色による組織学的解析により血管新生誘導効率を評価した。

その結果、従来検討されてきた bFGF 徐放製剤単独の場合よりも、より少ない bFGF 量で、かつより広範囲に血管新生が誘導され、新規デバイスによって血管新生誘導効率が飛躍的に改善されることが明らかになった。様々な大きさのものが容易に作製できることも考慮して新規デバイスはバイオ人工臓皮下移植のための有用な材料になると考えられる。

以上の研究は、バイオ人工臓皮下移植の成功に必要なデバイスの条件の解明に貢献し、将来期待されるその臨床応用実験に大きく寄与するものである。

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、本学位授与申請者は、平成15年12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。