

論文内容の要旨

氏名	和田充弘
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第985号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	天然高分子(フィブリン)と合成高分子(PGA)の複合化技術を導入した自家移植モデルにおける軟骨再生
論文審査委員(主査)	教授 磯貝典孝
	(副主査) 教授 濱西千秋
	(副主査) 教授 松尾理

【目的】

本研究では、播種細胞の漏出を抑制して播種効率を向上させるため、生体吸収性の合成高分子(PGA)と天然高分子(フィブリン)を複合化する技術を開発した。複合化した分解性高分子を試用して自家移植モデルの軟骨再生を試み、異なる移植部位における複合化高分子の有用性について検討した(実験A)。さらに本モデルに塩基性線維芽細胞増殖因子(b-FGF)徐放システムを導入して、b-FGFによる軟骨再生の促進効果と軟骨再生における新生血管の役割について検討した(実験B)。

【方法】

本研究では、自家移植モデルにおいて軟骨再生を可能とする目的で、天然高分子フィブリンと生分解性合成高分子から構成される複合化高分子を試用して自家移植モデルの軟骨再生を試み、異なる移植部位における複合化高分子の有用性について検討した(実験A)。さらに、自家移植モデルにおける軟骨再生を促進するための至適技術を開発する目的で、実験Bを行った。実験Bでは、本モデルにb-FGF徐放システムを導入して、b-FGFによる軟骨再生の促進効果と軟骨再生における新生血管の役割について検討した。

【結果】

実験Aでは、移植3週目以降の軟骨組織において、正常耳介軟骨と極めて近似する組織構造が観察された。また、移植後5週目から、軟骨組織の周囲に明瞭な新生血管網が形成された。本法を導入した結果、大動物を用いた自家移植モデルにおいて、軟骨の再生誘導は可能であることが示唆された。実験Bでは、b-FGF徐放システムを複合化高分子(スcaffold)に組み込んだ結果、軟骨再生は著しく促進した。また免疫組織化学的検討の結果、b-FGF徐放システムによって径の大きい血管からなる血管網が誘導されることが判明した。

【考察】

実験Aの結果より、大動物もしくはヒトにおいて軟骨組織の再生誘導を行う上で、フィブリンによる複合化処理は極めて有用な方法であると考えられた。今後、本技術の導入により、scaffoldに最適な3次元形状を持たせ、同時に、天然高分子によって播種細胞の播種効率や増殖・分化に配慮した高性能scaffoldの作成が可能となることが示唆された。また、実験Bの結果より、生体吸収性の合成高分子と天然高分子を複合化処理する技術にb-FGF徐放システムを組み合わせて生体内に導入することによって、軟骨再生誘導を促進し、再生軟骨組織を栄養する機能的血管を同時誘導する効率的な手法を確立することができた。

【結論】

生体吸収性の合成高分子と天然高分子を複合化することにより、力学的強度と生体親和性を兼ね備えたscaffoldを作製することが可能と考えられた。今後、本技術を用いてヒト耳介に特有な3次元形状を有する軟骨組織の再生誘導実験を予定している。

論文審査結果の要旨

【目的】

本研究では、播種細胞の漏出を抑制して播種効率を向上させるため、生体吸収性の合成高分子（PGA）と天然高分子（フィブリン）を複合化する技術を開発した。複合化した分解性高分子を試用して自家移植モデルの軟骨再生を試み、異なる移植部位における複合化高分子の有用性について検討した（実験 A）。さらに本モデルに塩基性線維芽細胞増殖因子（b-FGF）徐放システムを導入して、b-FGF による軟骨再生の促進効果と軟骨再生における新生血管の役割について検討した（実験 B）。

【方法】

本研究では、自家移植モデルにおいて軟骨再生を可能とする目的で、天然高分子フィブリンと生分解性合成高分子から構成される複合化高分子を試用して自家移植モデルの軟骨再生を試み、異なる移植部位における複合化高分子の有用性について検討した（実験 A）。さらに、自家移植モデルにおける軟骨再生を促進するための至適技術を開発する目的で、実験 B を行った。実験 B では、本モデルに b-FGF 徐放システムを導入して、b-FGF による軟骨再生の促進効果と軟骨再生における新生血管の役割について検討した。

【結果】

実験 A では、移植 3 週目以降の軟骨組織において、正常耳介軟骨と極めて近似する組織構造が観察された。また、移植後 5 週目から、軟骨組織の周囲に明瞭な新生血管網が形成された。本法を導入した結果、大動物を用いた自家移植モデルにおいて、軟骨の再生誘導は可能であることが示唆された。実験 B では、b-FGF 徐放システムを複合化高分子（スカフォールド）に組み込んだ結果、軟骨再生は著しく促進した。また免疫組織化学的検討の

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 20 年 月 日 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	近畿大学医学雑誌 第 33 卷 第 4 号
	全 文	平成 20 年 月 日 発行予定

唆された。また、実験 B の結果より、生体吸収性の合成高分子と天然高分子を複合化処理する技術に b-FGF 徐放システムを組み合わせて生体内に導入することによって、軟骨再生誘導を促進し、再生軟骨組織を栄養する機能的血管を同時誘導する効率的な手法を確立することができた。

[結論]

生体吸収性の合成高分子と天然高分子を複合化することにより、力学的強度と生体親和性をかね備えたスカフォールドを作製することが可能と考えられた。今後、本技術を用いてヒト耳介に特有な 3 次元形状を有する軟骨組織の再生誘導実験を予定している。

大動物では、3次元形状を有する軟骨の再生誘導技術は確立されていない。本研究は、軟骨細胞の播種効率を高める新技術を導入して、より安定した軟骨再生が大動物レベルにおいても可能であることを証明した臨床的意義の高い論文である。よって本論文は、医学博士の学位論文に値すると判断される。

氏名	藤島成
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第986号
学位授与の日付	平成21年3月21日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	乳癌個別化化学療法への基礎的研究：チミジル酸合成酵素遺伝子多型と酵素蛋白発現の解析から
論文審査委員(主査)	教授 塩崎 均
(副主査)	教授 伊藤 浩行
(副主査)	教授 中川 和彦