

論文内容の要旨

氏名 <sup>もり</sup>森 <sup>ひろ</sup>廣 <sup>まさ</sup>政

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第966号

学位授与の日付 平成20年3月22日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 ヒト耳介形状軟骨の再生誘導におけるPGA-P(LA-CL)ポリマーの有用性

論文審査委員 (主査) 教授 磯 貝 典 孝

(副主査) 教授 金 丸 昭 久

(副主査) 教授 義 江 修

【目的】

一般的に、軟骨組織の再生誘導では、播種細胞、scaffold、サイトカイン、血行の4因子が重要と考えられている。近年、軟骨再生および再生組織における3次元形状維持には、これらの軟骨細胞の増殖・分化過程を促進させ、さらに軟骨基質の早期誘導を可能とする構造、分解速度、物理的強度を有し、かつ操作性の優れた scaffold の開発が不可欠と考えられている。しかし、生分解性ポリマーを自家移植モデルに試用した場合、軟骨再生の成績は極めて不良であることが知られており、その原因は未だ解明されていない。

【方法】

PGA に P (LA-CL) をブレンドした新型ポリマーの開発を行ない、自家移植モデルにおけるヒト耳介形状軟骨の再生誘導を試みた。本研究では、PGA 量の異なるヒト耳介形状生分解性ポリマー (PGA-P (LA-CL)) を作製した。実験群として、Group 1 (低 PGA 含有群: PGA 0.2g-P (LA-CL) 0.05g)、および Group 2 (高 PGA 含有群: PGA 0.4g-P (LA-CL) 0.05g) の2群を設定した。実験 1 では、ヒト耳介軟骨細胞を各々の生分解性ポリマーに播種して、軟骨細胞・ポリマー複合体を作成し、複合体をヌードマウス皮下に移植した。移植後5週目に標本抽出を行い、組織学的に検討した。実験 2 では、同様に作成した軟骨細胞・ポリマー複合体を同一個体 (イヌ) の頭部筋膜間に自家移植した。移植後 2 週目および 5 週目にて標本を抽出し、組織学的検索を行った。さらに、抗 CD3 抗体による免疫染色および透過型電子顕微鏡を用いて、炎症性細胞の浸潤による炎症反応を検討した。

【結果】

実験 1 より、ヌードマウスモデルでは、新型生分解性ポリマーの導入により、軟骨再生の早期誘導が認められた。また、高 PGA 含有群では、低 PGA 含有群と比較して、より成熟した軟骨組織が再生誘導された。一方、実験 2 では、PGA の含有量に関係なく軟骨再生は不良であった。複合体に存在する炎症性細胞の定量解析を行った結果、高 PGA 含有群は、低 PGA 含有群と比較して強い炎症性細胞の浸潤が認められた。さらに、抗 CD3 抗体染色および透過型電子顕微鏡による検討から、高 PGA 含有群に認められた炎症性細胞の主体は、リンパ球であることが判明した。

【考察】

本研究では、ヌードマウスモデルにおいて、PGA は良好な軟骨再生を誘導するが、一方、自家移植モデルでは、リンパ球を主体とした炎症反応を引き起こし、軟骨の再生誘導を抑制する因子の一つとなることが示唆された。自家移植によるヒト耳介形状軟骨の再生誘導を円滑に導くためには、生分解性ポリマーによる炎症反応を阻止するための新技術の早急な開発が必要であると考えられた。

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19年 月 日 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	近畿大学医学雑誌 第32巻 第4号
	全 文	平成19年 月 日 発行予定

## 論文審査結果の要旨

## [目的]

一般的に、軟骨組織の再生誘導では、播種細胞, scaffold, サイトカイン, 血行の4因子が重要と考えられている。近年、軟骨再生および再生組織における3次元形状維持には、これらの軟骨細胞の増殖・分化過程を促進させ、さらに軟骨基質の早期誘導を可能とする構造、分解速度、物理的強度を有し、かつ操作性の優れた scaffold の開発が不可欠と考えられている。しかし、生分解性ポリマーを自家移植モデルに試用した場合、軟骨再生の成績は極めて不良であることが知られており、その原因は未だ説明されていない。

## [方法]

PGA に P(LA-CL) をブレンドした新型ポリマーの開発を行ない、自家移植モデルにおけるヒト耳介形状軟骨の再生誘導を試みた。本研究では、PGA 量の異なるヒト耳介形状生分解性ポリマー(PGA-P(LA-CL)) を作製した。実験群として、Group 1 (低PGA含有群:PGA 0.2g-P(LA-CL) 0.05g)、および Group 2 (高PGA含有群:PGA 0.4g-P(LA-CL) 0.05g) の2群を設定した。実験1では、イヌ耳介軟骨細胞を各々の生分解性ポリマーに播種して、軟骨細胞・ポリマー複合体を作成し、複合体をヌードマウス皮下に移植した。移植後5週目に標本摘出を行い、組織学的に検討した。実験2では、同様に作成した軟骨細胞・ポリマー複合体を同一個体(イヌ)の頭部筋膜間に自家移植した。移植後2週目および5週目にて標本を摘出し、組織学的検索を行った。さらに、抗CD3抗体による免疫染色および透過型電子顕微鏡を用いて、炎症性細胞の浸潤による炎症反応を検討した。

## [結果]

実験1より、ヌードマウスモデルでは、新型生分解性ポリマーの導入により、軟骨再生の早期誘導が認められた。また、高PGA含有群では、低PGA含有群と比較して、より成熟した軟骨組織が再生誘導された。

一方、実験2では、PGAの含有量に関係なく軟骨再生は不良であった。複合体に存在する炎症性細胞の定量解析を行った結果、高PGA含有群は、低PGA含有群と比較して強い炎症性細胞の浸潤が認められた。さらに、抗CD3抗体染色および透過型電子顕微鏡による検討から、高PGA含有群に認められた炎症性細胞の主体は、リンパ球であることが判明した。

## [考察]

本研究では、ヌードマウスモデルにおいて、PGAは良好な軟骨再生を誘導するが、一方、自家移植モデルでは、リンパ球を主体とした炎症反応を引き起こし、軟骨の再生誘導を抑制する因子の一つとなることが示唆された。自家移植によるヒト耳介形状軟骨の再生誘導を円滑に導くためには、生分解性ポリマーによる炎症反応を阻止するための新技術の早急な開発が必要であると考えられた。

これまでの研究結果より、生分解性ポリマーを自家移植モデルに試用した場合、軟骨再生の成績が極めて不良であることが知られており、その原因はいまだ説明されていない。本学位研究では、PGAにP(LA-CL)をブレンドした新型ポリマーの開発を行い、自家移植モデルにおけるヒト耳介形状軟骨の再生誘導を試みた。ポリマーに対する炎症細胞が、軟骨の再生誘導を阻止する因子の1つであることを、免疫染色および透過型電顕を用いて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。