

氏 名	えん じょ みつ ひろ 遠 所 瑞 拓
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 8 2 号
学位授与の日付	平 成 18 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	Tissue engineeringにより作製された再生耳介軟骨における折り曲げ応力の検討
論文審査委員 (主 査)	教 授 上 石 弘
(副主査)	教 授 川 田 暁
(副主査)	教 授 村 田 清 高

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

現在、小耳症の治療では、自家肋軟骨の移植が行われているが、複数回の手術を要する、胸郭に変形をきたす、硬い耳になる、などの種々の問題点が指摘されている。そこで自家肋軟骨の移植に代わる手技として、Tissue engineering の技法を用いた耳介軟骨再生の研究が進められている。しかしながら、いまだに臨床応用のレベルに達していないのが現状である。そこで、本実験では耳介軟骨を再生誘導し、実用的に最も大切な耳介軟骨の特性である適度な弾力性を有するかを検討した。

### 【方法】

仔牛の 4 部位（耳介軟骨、肩関節軟骨、鼻中隔軟骨、肋軟骨）を軟骨細胞の採取部位として選択し、各々の軟骨組織から軟骨細胞を単離し、これをヒト耳介形状ポリマー（poly (L-lactide-ε-caprolactone 50:50)）へ播種した。その後、細胞・ポリマー複合体を無胸腺マウスの背部皮下へ移植した。移植後 10 週目および 40 週目に標本採取を行い、(1) 肉眼所見、形状計測 (2) 力学試験 (3) 組織像 (4) RT-PCR について検討した。

### 【結果】

耳介軟骨、肩関節軟骨、鼻中隔軟骨に由来する再生耳介軟骨では、肉眼的に三次元形状が良好に再現され、また、移植後 40 週の長期にわたって形状が維持されていた。力学的特性の検討では、耳介軟骨および肩関節軟骨由来の再生耳介軟骨の弾力性は、移植後 40 週において、臨床応用可能な実用レベルに達していた。特に移植後 40 週目の耳介軟骨由来の再生耳介軟骨は、正常ウシ耳介軟骨との間に有意差を示さず、正常軟骨組織に最も近い力学的特性を示した。一方、小耳症の治療で用いられる肋軟骨に由来する再生耳介軟骨では骨化傾向を認め、組織は最も硬くなる傾向を示し、RT-PCR では、骨関連遺伝子である bone sialoprotein の発現が促進されていた。

### 【考察】

耳介軟骨、肩関節軟骨、鼻中隔軟骨に由来する再生耳介軟骨は、三次元形状を維持しながら、軟骨の細胞外基質を産生し、正常耳介軟骨の弾力性に近づくことが示唆された。一方、肋軟骨に由来する再生耳介軟骨のみで骨化を認めたことは、正常肋軟骨が加齢に伴って骨化する現象と関係していると考えられ、耳介再生に肋軟骨を用いる場合には、今後、サイトカインや遺伝子による分化制御が必要であることが示唆された。

### 【まとめ】

耳介軟骨、肩関節軟骨、鼻中隔軟骨に由来する再生耳介軟骨では、移植後、長期間に渡って、適度なしなやかさを保つことが可能であった。したがって、これらの 3 部位が耳介軟骨の再生における適切な採取部位であり、なかでも耳介軟骨に由来する再生耳介軟骨が最も適していると結論した。

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 17 年 12 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 30 巻 第 3 号
	公 表 内 容	平成 18 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

先天性並びに後天性の耳介欠損に対して組織工学による耳介の再生医学の研究が進んでいる。組織工学による耳介の再生医学にあたっては再成された軟骨の三次元形状の維持と弾力性の獲得といった二つの要素の究明が求められている。三次元形状の維持についてはこれまでの研究により報告してきたところであるが弾力性の獲得についてはその詳細な報告が無くその究明が急務であった。

本研究は再生された耳介軟骨において弾力性の獲得がどのようになるのかを明らかにするために行ったものである。

実験には牛の耳介軟骨、関節軟骨、肋軟骨、鼻中隔軟骨を用いて軟骨細胞を採取しこれを培養した後にポリマーに播種しこれをヌードマウスの背部皮下に移植した。40週後に摘出してその三次元形状を観察すると同時に再生された耳介軟骨の弾力性を曲げ応力測定器にて測定した。その結果、再生された耳介軟骨の曲げ応力は耳介軟骨ではコントロールに一致して弾力性が認められ、関節軟骨でも弾力性の獲得が認められたが肋軟骨、鼻中隔軟骨では曲げ応力が高い値を示し弾力性の低下を示す結果が明らかとなった。

本実験結果から組織工学を用いた耳介軟骨の作成に当たって求められていた再生耳介軟骨の弾力性を評価するための方法が確立し弾力性の獲得についても明らかになった。

力学的特性の面から耳介軟骨の再生医学に適した軟骨採取部位として耳介である必要性が明らかとなった。この結果は再生耳介軟骨の臨床応用に向けた研究を更に加速させるものとして高く評価されるものである。

最終審査に当たり本論文の評価に加え以下の項目について質疑応答を行った

1. 小耳症の胎生学
2. 従来の手術法とその問題点
3. 軟骨の形成過程
4. 軟骨の生物学的特徴
5. 再生医学による耳介再建法と問題点
6. 臨床応用

これらの事項に関しても十分な知識を有しており学位論文に値する研究であると評価した。

氏名	井上達夫
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第883号
学位授与の日付	平成18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	Differential Diagnosis of Nodular Lesions in Cirrhotic Liver by Post-vascular Phase Contrast-enhanced US with Levovist® : Comparison with Superparamagnetic Iron Oxide Magnetic Resonance Images (超音波造影剤レボビストを用いたPost-vascular Phaseイメージングによる肝硬変結節の鑑別診断: SPIO-MRIとの比較検討)
論文審査委員 (主査)	教授 工藤正俊
(副主査)	教授 伊藤浩行
(副主査)	教授 大柳治正