

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 趙 利奈

物性制御が可能なハイドロゲルである Tetra-PEG ゲルを用いたラット胃潰瘍モデルでの pilot study ではその潰瘍穿孔予防の可能性が報告されている。本研究では Tetra-PEG ゲルよりさらに速いゲル化速度と高い粘稠性を特徴とする Oligo-Tetra-PEG ゲルを用い、内視鏡治療後潰瘍に対する新規被覆剤の改良・開発を最終目標としている。その初期段階として以下の検討を行い、それぞれ下記の結果を得ている。

1. ハイドロゲルの潰瘍保護機序の検討 酸の透過実験

pH1 の塩酸にハイドロゲルを浸すとハイドロゲルは数分で一部が酸性化し、拡散によって数十分で全体が酸性化することがわかった。よって実際の潰瘍底は、ハイドロゲルがあることで即座の酸暴露からは保護されるが、十分な時間酸から保護されることは期待できないことが示唆された。よってハイドロゲルは食物などの直接的な物理的刺激から潰瘍底を保護していると考えられた。

2. Tetra-PEG ゲルと Oligo-Tetra-PEG ゲルの細胞障害性の検討

Tetra-PEG ゲルと Oligo-Tetra-PEG ゲルの細胞障害性に関して検討するため RGM1 細胞株を用いて cell viability assay を行なった。結果、48 時間までの測定時間でコントロールと比較し Tetra-PEG ゲルと Oligo-Tetra-PEG ゲルともに有意な細胞活性の低下はなかった。よってハイドロゲルは細胞障害性を有さないと考えられた。

3. ラット背部皮膚切開モデルを用いたハイドロゲルの組織障害性の検討

ハイドロゲルの組織障害性について検討するためラット背部切開創にハイドロゲルを塗布し、創傷治癒までの経過を評価した。病理所見では創傷作成の初期段階でコントロール群と比較し、ハイドロゲル被覆群では血管新生が良好な傾向を認めた。血管新生の増加は治癒過程においては重要な因子であることから、ハイドロゲル被覆群は創傷治癒が早期に進行する可能性が考えられた。しかし最終的な創閉鎖後の病理所見においてはコントロールとハイドロゲル群に差はなかった。これは背部創を被覆したハイドロゲルが硬く残存し創収縮を妨げてしまった結果、最終的な創傷治癒へのハイドロゲル貼付の有効性を示すまでの結果には至らなかったと考えられた。しかし背部皮膚と胃内の環境には差があり、胃内はハイドロゲルがより残存しにくい。よって創収縮への影響が小さいと考えられた。そのため次はラット胃での検討に進んだ。

4. ラット胃潰瘍モデルを用いた Tetra-PEG ゲルと Oligo-Tetra-PEG ゲルの残存性評価と潰瘍保護効果の検討

ラット胃潰瘍モデルにおいて 48 時間での潰瘍底への残存率は Oligo-Tetra-PEG ゲルが Tetra-PEG ゲルより優れた傾向にあった。しかし穿孔率は Tetra-PEG ゲルと比べ Oligo-Tetra-PEG ゲル投与されたラットの方が高く、潰瘍保護効果に関しては Oligo-Tetra-PEG ゲルは Tetra-PEG ゲルと比較し優れた結果は得られなかった。細胞・組織障害性は否定的であることを考えると、今回のラットの実験系の影響が穿孔の要因として考えられた。このモデルでは実臨床で想定しているような潰瘍底のみにゲルが残る散布方法ができていないことが要因として挙げられた。より実臨床に近いモデルでハイドロゲルの有効性を検討するため、次の検討で大動物実験を行った。

5. ブタ内視鏡治療後潰瘍に対するハイドロゲルの潰瘍保護効果の検討

人体の内視鏡治療後潰瘍に近似した環境でのハイドロゲルの潰瘍保護効果の検討を行なった。ブタ胃内に実際に ESD で治療後潰瘍を作成し、創部を Oligo-Tetra-PEG ゲルと Tetra-PEG ゲルで被覆した。結果、病理組織学的所見では Tetra-PEG ゲル、Oligo-Tetra-PEG ゲルで被覆した潰瘍底は非被覆と比べ炎症細胞浸潤が低減していた。またラット背部被覆モデルと同様に血管新生の増加を認めた。炎症細胞浸潤が低減した理由としてハイドロゲルが潰瘍底を被覆することで胃内の物理的刺激から潰瘍底が保護されていた可能性を考えた。よってハイドロゲルの潰瘍保護効果に関して期待される結果が得られた。

以上、本論文はハイドロゲルの物性の確認と細胞・組織障害性の検討を行い、その安全性を確認すると共に、実臨床に近い条件であるブタモデルでハイドロゲルの潰瘍保護効果に関して検討し、潰瘍保護効果を期待しうることを明らかにした。ハイドロゲルによる潰瘍被覆の機序解明、性能比較についても、本研究で系統だった解析を行い分析することにより明らかにされた。また本研究は内視鏡治療後のみにとどまらず、消化管潰瘍に対するゲル被覆製剤という新たな医療材料の開発にも重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。