

審査の結果の要旨

氏名 松浦 壮平

血管外科領域において、動脈瘤手術や動脈バイパス手術の際に用いる代用血管として、人工血管がしばしば使用される。また近年、金属製ステント骨格と人工血管を組み合わせたステントグラフトによる血管内治療も大血管から末梢血管まで広く使用されるようになっており、人工血管の重要性はますます高まっている。

人工血管は 1950 年頃から開発され、数々の改良がなされてきた。現在では Dacron（ポリエチレンテレフタレート; PET）と延伸ポリテトラフルオロエチレン（ePTFE）が主な材質になっている。人工血管周囲の器質化は、移植後に患者体内で定着する上で重要な生体反応である。ePTFE は抗血栓性や開存性が高いが、人工血管周囲の器質化が乏しい。周囲組織の器質化が不十分であると、人工血管感染や人工血管周囲漿液腫の形成する可能性があり、入院の長期化や再手術・菌血症・肢切断・死亡など重篤な事態を来すこともある。人工血管感染を治療するためには莫大な医療資源の投入が必要になることもしばしばある。人工血管周囲の器質化はこれらの予防に寄与すると考えられている。しなしながら、現時点で人工血管周囲の器質化を促進することを旨とした人工血管は市販されていない。

本研究では、ePTFE 人工血管外表面を器質化促進素材によりコーティングすることで生体内での創傷治癒機転を促し、最終的には感染や漿液腫予防に資する新規人工血管の開発につながる技術を確認することを目的とした。第 1 章では新規加工技術である放射線架橋ハイドロゲルに着目し、細胞培養およびラット体内での挙動を観察し、放射線架橋ゼラチンが生体内で周囲器質化を促進することを明らかにした。第 2 章では市販されている ePTFE 周囲を放射線架橋ハイドロゲルでコーティングし、無コートおよび市販のゼラチンコーティング ePTFE 人工血管とともにラット体内に移植・比較することで、放射線架橋ハイドロゲルによるコーティングが ePTFE 人工血管周囲の器質化を促進することを明らかにした。

第 1 章では、新しい細胞増殖の足場材料として期待される放射線架橋ゼラチンハイドロゲル（RXgel）の細胞培養および生体内での性質が照射量、すなわち、硬度によって変わることが示された。細胞培養では、3 種類の照射量の RXgel 上で線維芽細胞を培養し、3 日目および 7 日目に垂直方向の浸潤距離の測定（浸潤アッセイ）を行った。また、ラット腹直筋膜下に 3 種類の照射量の RXgel を移植し、7 日目および 14 日目に標本を採取し、生体内での分解性や周囲の細胞増殖について解析した。これらの結果により、照射量が多くなるほどゲル硬度が増すために、線維芽細胞が潜り込みにくく、生体内で分解にかかる時間が長くなることが定量的に示された。また、RXgel の分解とともに筋線維芽細胞のマーカーである α SMA が周囲に増加することも明らかとなった。これらの事実から、新しい足場素材とし

て期待される RXgel が照射量に応じて調整可能な生分解性を持っていることが確認され、増殖期の器質化に寄与する筋線維芽細胞が RXgel の分解される過程で発現し、器質化が進むことが示唆された。

第 2 章では、第 1 章の結果を受けて RXgel で人工血管をコーティングし、周囲組織器質化を促進するかどうか検証した。PET と ePTFE という二つの主な人工血管材料のうち、本研究では ePTFE を選択した。本実験では、2 種類の照射量それぞれで 2 種類の厚みのコーティングを施した 4 種類の RXgel コーティング ePTFE 人工血管を作成した。それらをラットの腹直筋膜下に移植し、移植後 14 および 28 日後の器質化を無コート ePTFE 人工血管と比較した。人工血管周囲の器質化促進を評価するため、 α SMA と 3 型コラーゲン (Col-III) による染色を行った。RXgel でコーティングした ePTFE 人工血管は無コート群より α SMA および Col-III の発現率が増加していた。本研究では、 α SMA の発現により増殖期の早期に中心を担う筋線維芽細胞の増殖を確認し、線維増殖の初期に 1 型コラーゲンより優位である Col-III の増加を定量的に解析することで、RXgel が ePTFE 人工血管周囲の器質化を有意に促進することを確認できた。無コートの ePTFE 人工血管とは異なり、RXgel コーティング ePTFE 人工血管は移植後 28 日で α SMA および Col-III の豊富な肉芽組織に覆われていた。この事実は RXgel が ePTFE 人工血管周囲の器質化を促進する有望な材質であることを示している。

本研究では、ガンマ線架橋ゼラチンハイドロゲルである RXgel が筋線維芽細胞の豊富な肉芽組織を増殖させ、RXgel で ePTFE の外表面をコーティングすることで人工血管周囲の器質化を促進することをラットモデルで示した。本研究の成果は既に特許出願されて実用化を視野に入れられており、RXgel コーティング ePTFE 人工血管は器質化不良が関与する人工血管漿液腫や人工血管感染などの移植後合併症を減少させることが期待される。

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。