

審査の結果の要旨

氏名 山本 諭

本研究は人工血管において安全性や開存性の向上を図るため、絹フィブロイン（Silk fibroin, SF）を利用した人工血管を開発・作成し、大型動物モデルにて人工血管におけるSF利用の特徴および効果を明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. イヌモデルにおけるSF利用人工血管の移植後変化の観察を行った。中口径（径6mm）のSF繊維基盤SFコーティング人工血管を作成し、イヌの腹部大動脈移植を行い（7-10cm 長）、移植人工血管について病理組織学的検査を含めた評価を行った。SF繊維基盤SFコーティング人工血管では移植後の組織層形成や生体組織の進展（器質化）が良好で、器質化を阻害したポリウレタン含有コーティング人工血管と比べて早期閉塞や遅発性血栓塞栓閉塞が少ないことが示された。

2. イヌの個体差の影響を除くため、同一個体に2種類の人工血管を移植して比較し、SF利用人工血管の器質化過程の検討を行った。2種類の中口径人工血管（各々置換全長の半分）を吻合して1本の複合人工血管とし、イヌの腹部大動脈移植を行った（全長7-8cm）。SFコーティングとゼラチンコーティング（ともにポリエステル繊維基盤）の複合人工血管検体から、SFをコーティング利用した人工血管では、膠原線維の進展・侵入は遅れるものの内皮細胞は早期に生着し、内腔層が薄く形成され器質化が進む傾向がみられた。また、SFを繊維利用した人工血管でも同様の器質化の特徴がみられた。さらに、SFを繊維かつコーティング剤として利用した人工血管ではコーティング剤としてのみ利用した人工血管より特性が増強される可能性が示された。

3. 小口径におけるSF利用人工血管の検討を行った。小口径人工血管（径3.5mm）を用いてイヌの総頸大動脈移植を行った（5cm 長）。異常拡張をしない人工血管において、ポリエステル繊維製人工血管はSFをコーティング剤で利用しても全5例が1週間未満に閉塞したのに対し、SF線維製SFコーティング人工血管では15例中8例で1か月以上開存した。一方で、早期閉塞を免れたSF利用人工血管でも、内膜肥厚が原因となって数ヶ月後に閉塞した。

4. 以上により、SF利用人工血管では、内皮細胞が早期に生着して、一定の条件下で内腔層が薄く形成される特徴があることが示された。また、小口径人工血管において、早期閉塞を少なくできる可能性が示された。人工血管にSFを利用することで、内皮細胞の生着剤としての役割を付与でき、内腔面積を広く確保できて、抗血栓性・開存性の向上につながる可能性が示唆された。加えて、人工血管外側の生体組織被覆を促進させ、長期にわたる人工血管の安定性向上につながる可能性が示唆された。

以上、本論文は大型動物モデルにおいて、SF を利用した人工血管の移植後変化の観察・評価から、人工血管における SF 利用には内皮細胞の早期生着、薄い内腔層形成、外側の生体組織被覆の促進という効果があることを明らかにし、SF 利用により人工血管の安全性、開存性、安定性の向上につながる可能性を示した。本研究により SF を利用した人工血管開発の基となる系統的な所見が得られ、SF の特性を生かした優れた人工血管の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。