

ブタ摘出肺肺癭モデルを用いた疎水化タラゼラチンとポリエチレングリコール系架橋剤から成る新規手術用シーラント剤の前臨床的評価

著者	山岡 賢俊
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9198号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00156677

氏名	山岡 賢俊		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 9198 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	ブタ摘出肺肺癆モデルを用いた疎水化タラゼラチンとポリエチレングリコール系架橋剤から成る新規手術用シーラント剤の前臨床的評価		
主査	筑波大学教授	博士 (医学)	平松 祐司
副査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森島 祐子
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	三好 浩稔
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	岡本 史樹

論文の内容の要旨

山岡氏の博士学位論文は、呼吸器外科領域の手術において最も頻度の高い合併症のひとつである気漏に対する治療手段として、新たにタラのゼラチンを主成分とするシーラント剤を開発し、既存のフィブリンシーラントと比較して、その気漏閉鎖効果や組織追従性、組織学的特徴に関する実験的検討を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

【背景と目的】呼吸器外科領域の手術に際し、気漏は最も頻度が高い合併症のひとつであり、現在様々なシーラント剤が気漏の治療や予防のために用いられている。著者は、冷水魚であるスケトウダラのゼラチン (Alaska pollock gelatin ; ApGltN) を炭素数 10 個のデカノイル基で疎水化したデカノイル化 ApGltN と 4 分岐型ポリエチレングリコール活性エステル体架橋剤を組み合わせ、これら 2 成分から構成される新たなシーラント剤を物質材料研究所と共同開発した。本研究ではブタ摘出肺を用い、現在汎用されているフィブリンシーラントと比較しながら、新たなシーラント剤の気漏閉鎖効果、組織追従性および組織学的所見に関する評価実験を実施した。

【方法】本論文において著者は、まず耐圧試験用にブタ摘出肺を用いて直径 10mm 大の円形の胸膜肺実質欠損モデルを作成し、人工呼吸器を用いて耐圧強度を評価した。胸膜欠損部にシーラントを噴霧した後徐々に気道内圧を上げ、気漏が出現する気道内圧を測定した。微小な気漏が出現した時点の気道内圧と、シーラントが大きく剥がれ大量の気漏が出現した時点の気道内圧とを記録した。また組織追従性試験として、ブタ摘出肺の胸膜表面にシーラント剤を噴霧し、厚さ 1 mm で 30 × 30mm (面積 900mm²) の正方形シーラント領域を評価用に設定した。人工呼吸器に接続し、気道内圧を手動的に肺の拡張限界まで上げ、シーラントと胸膜表面との間に隙間が生じた時点のシーラントの最大面積および気道内圧を記録した。さらに接着部位の組織学的評価を実施した。

【結果】著者は、気漏出現圧はフィブリンシーラント 24.9 ± 6.0 mmHg、ApGltN シーラント 34.7 ± 10.5 mmHg ($P=0.032$)、破裂圧はフィブリンシーラント 27.5 ± 5.9 mmHg、ApGltN シーラント 38.4 ± 9.4 mmHg ($P=0.024$) で、有意に ApGltN シーラントにおいて耐圧強度が高いことを示した。ApGltN

シーラントおよびフィブリンシーラントの最大追従面積はそれぞれ $2652.4 \pm 324.6 \text{ cm}^2$ および $1276.6 \pm 323.5 \text{ cm}^2$ で、ApGltN シーラントはフィブリンシーラントと比較して高い組織追従性を有することを示した。また著者は組織学的評価において、フィブリンシーラントではシーラント自体の破壊に加え、胸膜欠損部および周囲の胸膜とシーラントの間に空隙が観察されることを示したが、ApGltN シーラントでは胸膜欠損および周囲の胸膜の両方に密着して接着する事実を示した。

【考察と結論】フィブリンシーラントは生体親和性に優れ汎用性が高い反面、生体組織および臓器表面に対する界面強度が低いため十分なシーリング効果が得られないという課題がある。著者の実験結果は、ApGltN シーラント単独でも、現行のフィブリンシーラント+ポリグリコール酸シート法と同程度の耐圧強度があることを示した画期的なものである。また著者は、ApGltN シーラントの特徴として、調製が容易で迅速であり、手術中の精製や塗布操作の時間を短縮できることも示した。組織追従性はシーラントの能力を測る重要な要素であるが、従来のフィブリンシーラントが肺の通常面積比 1.4 倍の膨張までの追従にとどまったのに対して、ApGltN シーラントは通常の 2.9 倍までの肺膨張に追従し、高い追従性能が示されたと言える。組織学的にも ApGltN シーラントの高い接着性能が示され、これらを総括して著者は、ApGltN シーラントのゲル強度並びに界面接着力はフィブリンシーラントより高いと結論付けた。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、冷水魚であるスケトウダラのゼラチンを原材料とする新たなシーラント剤を物質材料研究所と共同開発し、ブタ摘出肺を用いて、既存のフィブリンシーラントと比較しながら新たなシーラント剤の気漏閉鎖効果、組織追従性および組織学的特徴を評価した。新しい ApGltN シーラントは高い耐圧強度と組織追従性を有し、組織学的にも高い接着性能を有することを示した。この結果は、新しい ApGltN シーラントが従来のフィブリンシーラントに比し、総合的に高い気漏修復効果を有することを示したものである。本研究は、今後 ApGltN シーラントが次世代の気漏修復用シーラントとして臨床応用されて行くための有用な基礎データをもたらし、気漏の管理・治療方針に新たな知見と選択肢をもたらし得る学術的意義の高いものである。

平成 31 年 1 月 15 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。