

氏名(本籍)	平林国彦(長野県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,279号		
学位授与年月日	平成6年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	人工血管の器質化に及ぼす微細立体構造, ことに fibril length の影響		
主査	筑波大学教授	医学博士	深尾立
副査	筑波大学教授	工学博士	大島宣雄
副査	筑波大学教授	医学博士	柏木平八郎
副査	筑波大学教授	医学博士	草刈潤
副査	筑波大学助教授	医学博士	金子道夫

論 文 の 要 旨

〈研究目的〉

近年の人工血管の発達は著しいが、小口径の人工血管の術後長期開存率は未だにきわめて低い。人工血管の porosity (有孔度: 材料全体に占める穴の割合) は、人工血管が術後開存する際の重要因子であり、人工血管流面の新生内膜化に大きく関与しているが、その本質的な異議は明らかでない。本研究では、より良い人工血管の開発に寄与することを目的とし、新生内膜化が不良であるとされている expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 人工血管とポリウレタングラフトを用い、その微細立体構造、特に人工血管壁の微細結節間の距離 (fibril length) を porosity の指標とし、fibril length が人工血管全体の器質化に及ぼす意義を検討した。

〈実験方法〉

1. 4種類の異なる fibril length の ePTFE 人工血管と2種類のポリウレタングラフトの材料評価は、赤外分光度計と接触角計にて行なった。
2. Wistar ラットの腹部大動脈の一部を切除し、切除部を4種類の fibril length の ePTFE 人工血管(内径1.5mm, 長径5.0mm)に置換し(以後切除置換と略記する)、5週後の置換人工血管の器質化の違いを形態学的に検討した。形態学的検討は光学顕微鏡と走査型電子顕微鏡を使って行った。
3. 3種類の異なる fibril length の ePTFE 人工血管をラットの大網と皮下に植込み、移植部位別および fibril length 別の器質化の違いを形態学的に検討した。
4. 置換人工血管内面を覆う新生内皮細胞の起源を推測するために、人工血管外側を wrap して人工血管外側から内側への細胞成分の進入を阻害したグラフトと、2種類の fibril length のグラフトが直列

に繋がった composite グラフトを、ラットの腹部大動脈に切除置換し、置換グラフトの器質化の違いを形態学的に検討した。また器質化の重要構成成分である collagen の構成アミノ酸である hydroxyproline 量を測定した。

5. 人工血管の内側と外側とで pore size の異なるポリウレタン人工血管(グラフトの外側面の方が内側面より pore size が大きいグラフトおよび小さいグラフトの2種類)をラットの腹部大動脈に切除置換し、人工血管壁内外の pore size の差が新生内膜化に与える影響を形態学的に検討した。

〈実験結果〉

1. 赤外分光度計、接触角計で測定した結果は、各人工血管とも同一材料間では差がなかった。しかし、血液で人工血管内腔を処理した場合は、 $20\ \mu\text{m}$ の fibril length の ePTFE 人工血管ではほとんど血液が人工血管外側に漏出せず、接触角もほとんど変化しなかったが、 $90\ \mu\text{m}$ の人工血管では多くの血液が漏出し、接触角も明らかに減少した。

2. $60\ \mu\text{m}$ と $90\ \mu\text{m}$ の fibril length の人工血管の内面は100%新生皮細胞に被覆されていたが、 $20\ \mu\text{m}$ の fibril length の人工血管はほとんど被覆されず、 $40\ \mu\text{m}$ の fibril length の人工血管では70%が被覆されたもののほとんど fibril で被覆されていた。人工血管壁内部に内在する細胞の種類は、各人工血管で差がないが、 $90\ \mu\text{m}$ の fibril length の人工血管では中央部にて他の人工血管よりも紡錘形細胞が多かった。また、人工血管外側に存在する異物巨細胞は fibril length が長いほど多くなった。

人工血管壁器質化主要構成成分の collagen 量は、hydroxyproline 量測定結果から、fibril length が $60\ \mu\text{m}$ あるいは $90\ \mu\text{m}$ と長いグラフトでは、fibril length が $20\ \mu\text{m}$ あるいは $40\ \mu\text{m}$ と短いグラフトよりも有意に多いことが推察された。

3. 大網および皮下という植込部位では、人工血管壁内部の器質化に大きな差がなかった。

4. Wrapped グラフト (fibril length : $60\ \mu\text{m}$) では血流側のほぼ100%が新生内膜により被覆された。Composite グラフトでは fibril length が $30\ \mu\text{m}$ 側では新生内膜化はほとんどみられず、 $90\ \mu\text{m}$ 側では生体動脈との吻合側から半分が新生内膜化していた。

5. 人工血管内側面が外側面よりも pore size の大きいグラフトでは血流側のほぼ100%が新生内膜で被覆され、被覆状態も逆のグラフトよりも強固であったが、内膜下層に軽度の肥厚を認めた。

〈考察〉

ePTFE 人工血管の fibril length が、グラフトの器質化、特に人工血管血流面の新生内膜化に大きな影響を与えていることが明らかであった。しかし、新生内膜化は従来理解されていたように人工血管外側から毛細血管が侵入してもたらされるものではなく、人工血管と吻合した生体動脈から始まるものと考えられた。その際人工血管の微細間隙は、そこに呼込まれた fibroblast などの細胞が細胞外マトリックスである collagen などを産生分泌し、生体動脈側から伸びようとする新生内皮細胞に、分裂、増殖ができる場を与える役割を果たしていることが示唆された。

このような機序からみて、材質に ePTFE を使った人工血管では、血流面に新生内膜をつくりやすく、かつ人工血管外側の器質化(異物反応)が起きにくい fibril length は $60\ \mu\text{m}$ であった。

審 査 の 要 旨

小口径の動脈の代用となる人工血管の開発には多くの努力が重ねられてきたが、半永久的に臨床使用可能な製品は未だに作られていない。本研究で検討された人工血管は長さが僅か5ないし10mmであり、しかも生体内での人工血管置換観察期間は5ないし6週間という短期間に過ぎない。したがって、臨床応用可能な製品の開発にはまだまだ遠い段階にあるといえよう。しかし本研究は、wrapped グラフトとか composite グラフトといったユニークな発想の下に、製品を開発する上で最も重要な知見である人工血管血流面を新生内膜細胞が覆う機序を、人工血管壁の fibril length との関連で明らかとし、fibril length の最適条件を設定し得たことの意義は大きい。したがって、本研究は博士(医学)論文として妥当なものであると判定する。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。