

氏名	上村 暁子		
学位の種類	博 士 (農学)		
学位記番号	博 甲 第 9086 号		
学位授与年月日	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 生命		
審査研究科	環境科学研究科		
学位論文題目	Study on the Prevention of Postoperative Pleural Adhesion: Development of an Insoluble Hyaluronic Acid Membrane Using Surface Water Induction Technology (開胸術後癒着防止への探求: 表層水誘導技術を用いた不溶化ヒアルロン酸膜の開発)		
主査	筑波大学教授	博士 (学術)	中島 敏明
副査	筑波大学教授	理学博士	中村 幸治
副査	筑波大学教授 (連携大学院)	博士 (理学)	伊藤 弓弦
副査	流通経済大学教授	工学博士	王 碧昭

## 論 文 の 要 旨

小動物の外科手術において、術後の胸部癒着を防止するための防止剤は高い需要があるにもかかわらず、未だ開発途上である。これまでに先行研究において、グリセリンを保水剤とした表層水誘導技術が高い胸部術後癒着防止効果を持つことが報告されている。しかし、グリセリンは溶血性がある等、安全性に対する懸念があるため、著者はより安全性の高いヒアルロン酸を保水剤として、同技術を用いた胸部術後癒着防止剤の開発を行うこととした。術後癒着防止剤は癒着が形成される術後約1週間、分解されることなく切開部に留まる必要がある。ところが、ヒアルロン酸製剤の分解速度制御因子と分解過程は未解明の部分が多かった。

第1章において、著者は術後胸部癒着防止剤についてのこれまでの知見と問題点、またヒアルロン酸を保水剤とした表層水誘導技術の開発の意義について総合的に論じている。

第2章で、著者は酸処理によって不溶化したヒアルロン酸膜を用いて、その分解速度の制御因子および分解過程を明らかにすることを試みた。ヒアルロン酸ナトリウムを不溶化処理し、不溶化処理時間が異なる3タイプの被験膜を作製した後、それぞれの分子構造をFT-IRを用いて分析した。さらに、擬似体液中での被験膜の経時的な形状変化についても評価した。その結果、不溶化処理時間を変化させることで、被験膜の膨潤率と分解開始までの時間が制御可能であることが判明し、分解過程を決定づけていることを明らかにした。

第3章において、著者は開発した被験膜による胸部術後癒着防止効果、炎症性や異物反応についての検討を行った。検討にあたり、近年その利用が拡大している胸腔鏡手術を用いて、手術時の操作性についての検証も同時に行っている。その結果、被験膜は胸腔内に問題なく挿入可能であり、手袋が濡れてい

ても操作性は変わらなかった。その結果、実験群（被験膜挿入）の癒着スコア中央値は0（癒着なし）であり、コントロール群（被験膜なし）の癒着スコア中央値は2.5（軽度～中等度の癒着）であった。肉眼的所見では、実験群で炎症反応はみられず、病理組織学的にも被験膜に対する明らかな炎症反応、異物反応は認められなかったことから、被験膜は胸腔鏡手術において有用であることが示された。

第4章において、著者は手術後の胸部癒着の有無について、より負担の少ない非侵襲的な検出の方法について検討を行った。具体的には犬を被検体として超音波検査装置を用いたLung sliding (LS)の観察による胸部術後癒着の非侵襲的検出方法を検討した。胸膜癒着が存在する例（12ヶ所）のLSスコア（4段階）中央値は1.5であり、胸膜癒着の存在しない521ヶ所のLSスコア中央値は3.0であった。LSは癒着部位で顕著に減少しており、超音波検査後に開胸下で確認した胸膜癒着発生部位とLSスコア低下部位は一致していた。本検査法による胸膜癒着検出は、感度100%、特異度87.7%であった。この結果から、本法は犬における胸膜癒着の有無と、その部位特定に有用であると考えられた。

## 審 査 の 要 旨

本研究をとおして、著者は長らく未解明であったヒアルロン酸製剤の分解について、酸処理の効果の一端を解明した。また、作成した被験膜は犬の胸部術後癒着防止に有効で、かつ高い安全性と手術時の高い操作性を有していることを明らかにした。さらに、術後の継続的な観察・再手術時における胸膜癒着の有無について、負担の少ない非侵襲的検出方法を確立した。これらから、著者は小動物の外科手術において、胸部術後癒着防止剤としての有用な素材の開発とその有用性の非侵襲的検出方法確立にとどまらず、ヒアルロン酸製剤の臨床応用に対するこれまでにない利用方法を開拓できたと評価できる。

平成31年1月21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に論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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