

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 578 号		学位申請者	前田 英仁
審 査 委 員	主 査	大塚 隆生	学 位	博士 (医学)
	副 査	橋口 照人	副 査	中村 典史
	副 査	堀内 正久	副 査	東 美智代

Covering post-endoscopic submucosal dissection ulcers in miniature swine with hexanoyl (Hx:C6) group-modified alkaline-treated gelatin porous film (HAG) induces proper healing by decreasing inflammation and fibrosis

(内視鏡治療後胃潰瘍に対するヘキサノイル化アルカリ処理ゼラチンシート (HAG) の被覆は、炎症と線維化が抑制された適切な潰瘍治癒を誘導する)

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) による広範な消化管粘膜剥離後に生じる術後狭窄はいまだ完全に解決されていない問題となっている。今回の研究は、田口ら (Biomaterials 2015) が作成した、組織に対して高い接着性を有するとともにシート自体が血管新生能を有するヘキサノイル化アルカリ処理ゼラチンシート (以下 HAG シート) の胃 ESD 後潰瘍に対する作用を明らかにすることを目的とした。医用ミニブタ (6 ヶ月齢) を用いて、1) HAG シートの残存性評価、2) ESD 後潰瘍に対する HAG シートの影響を検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1) ESD 後 Day 3 および Day 7 の潰瘍底に HAG シートが残存していることを組織学的に確認した。

2-i) ESD 後潰瘍の面積について、HAG 群は、Control 群と比較し、Day 7 では有意に潰瘍の面積が大きかったが、Day 14 には HAG 群と Control 群に差はなかった。潰瘍辺縁の粘膜ひだの数は、HAG 群は Control 群と比較して少ない傾向であった。

2-ii) 粘膜下層の炎症の評価では、HAG 群において Control 群と比較し、炎症細胞および MPO 陽性細胞が有意に少なかった。しかし、Ibal 陽性細胞は、HAG 群が Control 群と比較し有意に多かった。

2-iii) 線維化の評価では、HAG 群が Control 群と比較し α -SMA 陽性領域が有意に減少し、Type I collagen 陽性領域が減少傾向であった。

2-iv) 血管新生においては、HAG 群が control 群と比較し VEGF 陽性細胞が有意に増加し、血管数が有意に増加した。VEGF と Ibal の二重免疫染色では、両者が陽性となる細胞を認め、M2 型マクロファージ が VEGF を発現していると考えられた。

2-v) 固有筋層の萎縮、線維化について、HAG 群は Control 群と比較し、潰瘍部 (U) と非潰瘍部 (UN) の固有筋層の厚さの比が有意に低く、線維化の程度 (AF score) も有意に低かった。

以上の結果から、HAG シートは、強固に潰瘍底に接着し、胃の内容物が潰瘍底に及ぼす物理的な傷害を防ぎ、粘膜下層や固有筋層への炎症の波及を抑制しただけでなく、血管新生を促進し、穏やかな潰瘍修復を誘導することが分かった。以上より、HAG シートは、ESD 後潰瘍の治癒過程において過度の瘢痕を防ぎ、適切な潰瘍治癒をもたらす可能性が示唆され、今後、ESD 後狭窄予防につながる可能性が高い素材であると分かった点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。