

博士学位論文審査要旨

2015年2月13日

論文題目：生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた基礎研究

学位申請者：高森 秀樹

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 萩原 明於

副査： 生命医科学研究科 客員教授 卜部 諭

副査： 独立行政法人物質・材料研究機構 グループリーダー 小林 尚俊

要 旨：

従来困難であった臨床課題の解決のために、再生医療の手法を用いた新規手術用医療機器の開発が求められている。本研究では、臨床的安全性が未確定な改変細胞や増殖因子を用いず、最も安全な再生医療技術とされる「細胞周囲環境調節により組織再生を促進する機能性足場」に注目し、次の3つの生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた研究を行った。

①「胸腹腔鏡手術用の新規癒着防止材の開発研究」では、従来開発されていなかった胸腹腔鏡手術用の癒着防止材をゼラチンフレックにより実現した。すなわち、熱架橋により癒着防止バリアとしてのゼラチンゲルの分解速度を制御することで、優れた癒着防止効果を発揮させ、更に組織学的に従来の癒着防止材より組織再生機能にも優れることを明らかにした。

②「生体吸収性縫合補強材と自動縫合器の併用による脆弱血管切離法の開発」では、未解決な臨床課題である脆弱血管の安全な切離法として、通常より大きいステープルと組織再生機能を持つ不織布を併用する血管切離法を大動物の実験で検討し、切離直後の物理的補強効果による出血防止効果に加え、切離17日後において不織布の組織再生機能による長期的補強効果も達成され、短期的および長期的な有効性と安全性を証明した。

③「組織再生足場の性能評価と組織補強材への応用」では、構造が異なるポリグリコール酸(PGA)不織布のそれぞれの癒着惹起性が、主にその分解性に起因することを示した。PGA不織布は組織補強を目的に広く外科手術で使用されるが、癒着惹起性が臨床上的課題である。これに対し、PGAの加水分解物による局所pH変化が炎症惹起原因となることに着目し、PGAの分解挙動と生体内での癒着惹起の関係を検討し、両者が強い因果関係にあること、組織再生機能に優れるメルトブローPGA不織布の癒着惹起性が低いことを明らかにした。

以上、本論文では、臨床的課題を解決するために、機能性足場を応用した医療機器を開発し、臨床的課題の解決手段を見出した。よって、本論文は、博士(理学)(同志社大学)の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2015年2月13日

論文題目：生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた基礎研究

学位申請者：高森 秀樹

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 萩原 明於

副査： 生命医科学研究科 客員教授 卜部 諭

副査： 独立行政法人物質・材料研究機構 グループリーダー 小林 尚俊

要 旨：

上記審査委員は、高森秀樹氏に対する総合試験を、2015年1月22日午後15時より口頭発表50分、質疑応答30分、口頭試問30分の構成で行った。総合試験において学位申請者は、提出された学位論文の内容や意義、研究の発展などに関する質問に対して的確に応答した。本論文では、動物実験や病理組織学といった基礎医学的実験手法に加え、材料の形態学的あるいは定量的解析といった工学的実験手法を用いるなど、多面的な観点で研究を実施している。更に臨床応用に向けて、臨床現場での術式や課題を踏まえた研究課題の設定や解決を行っている。これらのことから、研究の背景としての基礎医学の専門的知識に加え、生体材料学や臨床医学についての専門知識も有していることを示した。

研究内容を基にして在学中に、国際特許出願1件、国内特許出願7件、国際学術雑誌掲載論文は共著論文4編、学内紀要への共著論文6編、国際学会と国内学会の発表は発表演者1報、共著者9報を行っている。また外部からの競争的研究助成金1件（800万円、1年、研究成果最適展開支援プログラムA-STEP）を獲得している。

申請者は自コースの「特殊研究」を履修し、研究科内に設置されている授業科目から合計4単位以上修得している。語学試験「英語」は入学時に合格している。さらに、海外の共同研究先における研究発表およびディスカッションの実施、国際学術雑誌への投稿論文の内容より、申請者は研究遂行上必要な語学力を有していることが確認された。よって、総合試験の結果は合格と認める。

博士學位論文要旨

論文題目： 生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた基礎研究

氏名： 高森 秀樹

要旨：

現在、解決が困難であった臨床的課題に対し、様々な医療機器が世界中で開発されつつある。これら新規開発中の医療機器のなかでも、特に生体吸収性材料からなる医療機器は、胸腹腔鏡手術などの先進的な手術手技の高度化に伴う臨床的課題を解決する有用な手段として、新規開発が期待されている。この生体吸収性医療機器は、生体内で分解吸収されるので、異物反応による有害事象のリスクは低い。一方、体内で分解吸収されるにつれて、刻々と医療機器の性質が変化するため、臨床的な有効性や安全性の確保は、初期に加え、使用後の長期に渡り重視される。

このような観点を考慮して、本研究では、再生医療の技術、なかでも臨床的安全性が未確定な改変細胞や増殖因子の利用では無く、最も安全な再生医療技術とされる「細胞周囲環境調節により組織再生を促進する機能性足場」に注目し、次の3つの生体吸収性医療機器の臨床応用に向けた研究を行った。

本論文は5章から構成されており、各章の概要は以下のとおりである。

第1章 序論

生体吸収性材料および医療機器の一般的な説明と、本研究で用いた実験材料のゼラチンおよびポリグリコール酸の基本的性質について説明した。

第2章 胸腹腔鏡手術用の新規癒着防止材の開発研究

【要約：本研究では、従来開発されていなかった胸腹腔鏡手術用癒着防止材の開発をゼラチンフレークにより実現した。すなわち、熱架橋により癒着防止バリアとしてのゼラチンゲルの分解速度を制御し、形状をフレーク状とすることで、優れた癒着防止効果を発揮させ、更に従来の癒着防止材より組織再生機能にも優れることを明らかにした。】

現在、外科や婦人科の手術後に生じる術後癒着は大きな臨床的・社会的課題である。この課題に対する従来の解決手段は、癒着防止材を手術中に損傷部に貼付する方法であった。しかし現用の癒着防止材は、旧来の開腹手術での使用が前提であるため、最近の先進的手術の胸腹腔鏡手術での使用に適さず、その効果が非常に不十分である。このような胸腹腔鏡手術用の癒着防止材が存在しないという臨床的課題を解決するために、胸腹腔鏡手術用の癒着防止材としてゼラチンフレークを開発した。

胸腹腔鏡手術で従来品が使用困難な理由は、フィルムや布状という形状にある。胸腹腔鏡手術では視野や操作が著しく制限されるため、従来品の形状は操作性が悪く、正確な貼付の困難や材料の局所滞留の悪さ、貼付時の臓器損傷の危険、それによる癒着防止性能が不十分という欠点があった。これに対し、胸腹腔鏡手術でも簡便かつ正確・安全に使用でき局所滞留性に優れ、従って十分な癒着防止機能を発揮する癒着防止材の形状として、フレーク形状を新規に着想した。

ゼラチンフレークでは、癒着防止バリアとして機能する不溶性ゲルの局所滞留性、酵素的加水分解による重量減少速度を制御により癒着防止効果を発現すること、またラットの動物実験でゼラチンフレークの有効散布量とその優れた癒着防止効果、従来品よりも優れた炎症軽減効果と腹膜中皮再生効果を組織学的に明らかにした。更にゼラチンフレークの腹腔鏡手術での操作性と癒

着防止効果を、大動物の腹腔鏡下手術のモデル実験で検証し、腹腔内の湿潤環境という悪条件下でも専用撒布デバイスで正確・安全な撒布が可能で腹腔鏡手術で優れた操作性を示すこと、予備的検討で腹腔鏡下の使用で優れた癒着防止性能を示す事が示唆された。

以上本章では、この新規形状の癒着防止材を検討し、基礎物性の検討と動物を用いた胸腹腔鏡手術で優れた癒着防止性能を明らかにし、優れた臨床的有用性が示唆される結果を得た。

第3章 生体吸収性縫合補強材と自動縫合器の併用による脆弱血管切離法の開発

【要約：脆弱な血管を腹腔鏡手術用自動縫合器で切離する場合、現用の方法では大出血の危険性が伴うので、安全に切離する方法は大きな臨床的課題である。この課題に対し、通常よりも大きいステープルの自動縫合器と生体吸収性不織布を併用すれば、優れた出血防止効果と自己組織による補強、すなわち術後出血等の有害事象を防止することを、イヌを用いた実験で明らかにした。】

動脈硬化をきたした動脈などの脆弱な血管を腹腔鏡下手術で切離する場合、現用の腹腔鏡手術用自動縫合器や金属クリップでは、金属ステープルや金属クリップによる脆弱血管への応力集中のため血管壁が損傷され、術中、術後に血管壁破綻→大出血等の有害事象が生ずる危険性がある。この解決のために、通常よりも大きいステープルの自動縫合器と生体吸収性不織布を併用する方法を提案し、その有用性と安全性をイヌ腎動静脈および腹部大動脈、下大静脈を用いて評価した。大きいサイズのステープルは脆弱血管への過度な圧迫を軽減し、更に併用した生体吸収性不織布は脆弱な血管壁の補強材として作用すると同時に緩衝材として脆弱血管への外力を緩和し、その結果、血管壁破綻を防ぎ出血を防止することに成功した。更に組織再生促進機能を有する構造を持つ不織布であるため、ステープル近傍の脆弱血管上には自己組織が不織布により早期に形成され、長期にわたる補強効果が実現されていることが示された。このように切離直後の短期的な物理的補強効果による出血防止効果のみならず、切離後の長期的評価でも不織布の組織再生機能による長期的補強効果も達成されるという、有効性と安全性が証明された。上記の健康なイヌの動静脈での実験結果から、臨床で大きな課題となっている動脈硬化による脆弱な動脈の切離の際の本方法の有用性について考察し、通常用いられる自動縫合器や金属クリップの使用が危険な重度の動脈硬化性変化を伴う動脈でも、本方法では安全に切離可能であると結論された。

第4章 組織再生足場の性能評価と組織補強材への応用

【要約：近年の外科手術の高度化に伴い、ポリグリコール酸（PGA）不織布には高度な要求性能として、生体内分解速度の制御、組織再生促進による長期的補強効果の賦与や癒着惹起性の軽減が、臨床的課題となりつつある。そこでこれら性能を、PGA不織布の構造の調節により達成することを目的に、新規開発のPGA不織布（MB fabric；繊維間距離が数十 μm ）を従来のPGA不織布（Usual fabric；繊維間距離が数百 μm ）と比較検討した。その結果、組織再生促進機能を繊維間距離の調節により制御出来ることが明らかとなった。またPGA酸不織布の分解性と癒着惹起効果の関連を検討し、PGA不織布構造の調節により、分解速度と癒着惹起性を調節可能であること、構造を調節したMB-fabricでは、炎症期間の短縮と癒着惹起軽減が達成されたことが示された。】

ポリグリコール酸（PGA）不織布は、従来は物理的な組織補強を主目的に広く外科手術で使用される医療機器であった。しかし近年の外科手術の高度化に伴い、更に高度な要求性能として、組織再生促進による長期的補強効果の賦与、癒着惹起性の軽減が、臨床的課題となりつつある。そこでPGA不織布の分解性、組織再生促進機能や癒着惹起性について、新規に開発したPGA不織布（MB fabric；繊維間距離が数十 μm ）を従来のPGA不織布（Usual fabric；繊維間距離が

数百 μm)と比較検討した。

動物の各種臓器に2種類の上記不織布を埋植し、経目的に病理組織学的な組織再生を検討した。その結果、繊維間距離が数十 μm では密な細胞成分と少ないコラーゲン線維から成る組織が早期に再生され、一方繊維間距離が数百 μm では疎な細胞成分と豊富なコラーゲン線維からなる組織が再生された。すなわち、組織再生促進機能を繊維間距離の調節により制御出来ることが明らかとなった。

PGA 不織布の分解性と癒着惹起効果の関連を検討した。PGA は加水分解により低分子量化し、その過程で生ずるグリコール酸などの酸性分解産物は炎症を惹起し、強固な癒着を引き起こす。この癒着惹起性の制御は大きな臨床的課題である。2種類の上記 PGA 不織布について、PBS 中での分解性と、ラット腹腔内での埋植時の癒着惹起性を評価し、PGA の分解挙動と生体内での癒着惹起の関係を検討した。PBS 中の分解性の検討で、Usual fabric に比較して MB fabric は早期に分子量低下と重量減少を生じ、また分子量低下に遅れて不織布重量減少と PBS の pH 低下を認めた。この PBS の pH 低下は、PBS 中の可溶化した低分子量分解産物によると考えられる。PBS の pH 低下は Usual fabric よりも MB fabric では早期に終了した。生体内でも PBS 中と同様に、PGA は非酵素的加水分解により分解されるため、MB fabric は生体内でも Usual fabric より分解が早いと考えられる。

上記の酸性分解物は、生体内では炎症惹起すなわち癒着形成に作用する。実際にラット腹腔内での埋植時の癒着惹起効果の検討では、Usual fabric に比較して MB fabric では早期に炎症が消退して腹膜再生が完了し、最終的な癒着も MB fabric では軽減されていた。以上の所見から、Usual fabric に比較して MB fabric では、生体内でも炎症を惹起する分解産物の溶出が早期に終わる結果、炎症も短期で終了し、炎症が短期で終わることで、腹膜中皮細胞が早い段階で現れ、腹膜を再生することで、それ以降の癒着形成が軽減できると考えられる。

これらの結果より、PGA 不織布構造の調節により、分解速度と癒着惹起性を調節可能であること、構造を調節した MB fabric では、炎症期間の短縮と癒着惹起軽減が達成されたことが明らかとなった。

第5章 結論

上記の3つの生体吸収性医療機器の基礎研究の結論をまとめた。本論文での成果は、現在の臨床的課題を解決するための新規医療機器開発に際し、非常に有用なエビデンスとなると期待される。