

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 岩本 圭亮

### 〔題名〕

Autologous transplantation of multilayered fibroblast sheets prevents postoperative pancreatic fistula by regulating fibrosis and angiogenesis.

(積層線維芽細胞シートの自家移植は線維化と血管新生を惹起して、術後膵液瘻を予防する)

### 〔要旨〕

術後膵液瘻は膵臓手術後の重篤な合併症である。これまで多くの予防法が検討されたが、十分な効果は得られておらず、発症率は減少していない。我々の研究室では長年、難治性皮膚潰瘍に対する細胞シート移植を研究し、有効な創傷治癒効果を報告してきた。細胞シート移植は他臓器の創傷治癒にも有効である可能性が予想され、膵液瘻に対する予防法になりうると着想した。本研究では動物の術後膵液瘻モデルを用いて、積層線維芽細胞シートの自家移植による膵液瘻の予防を検証した。

ラットを全身麻酔下に開腹し、膵管とその周囲の膵組織を切開してラット膵液瘻モデルを作製した。ラット尾より線維芽細胞を単離し、培養して積層線維芽細胞シートを作製した。自家積層線維芽細胞シートを膵管とその周囲の膵組織切開部に移植し、細胞シート移植による膵液瘻の予防効果を経時的な腹水及び血清中膵酵素値の測定、膵組織の免疫組織化学、定量的PCR法を用いて評価した。

ラット膵液瘻モデルでは術後に腹水中膵酵素値が上昇し、病理組織学的には広範囲の膵組織に炎症と壊死所見を認めた。膵液瘻の発症と膵組織の損傷が示唆された。積層線維芽細胞シートの自家移植により腹水中膵酵素の上昇と膵組織の炎症性変化は有意に抑制され、正常な構造を保つ膵組織が広範囲に温存された。対照群である細胞活性を持たないシートを移植した群と比較して、細胞シート移植群では切開部周辺に線維化と血管新生が惹起されていた。特に切開部付近の膵管はコラーゲン線維で充填、被覆されており、膵液の漏出を抑制する上で重要な機序であったと示唆された。これら線維化と血管新生を介して膵臓への障害が抑制されたと考えられた。

以上から、動物モデルにおいて積層線維芽細胞シートの自家移植は膵液瘻を十分に予防し、膵組織を保護することが示された。上記細胞シートの自家移植は術後膵液瘻を予防する有効な方法となり得ることが示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和4年1月6日

報告番号	甲 第 1638 号	氏 名	岩本 圭亮
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	濱野 公一	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Autologous transplantation of multilayered fibroblast sheets prevents postoperative pancreatic fistula by regulating fibrosis and angiogenesis (積層線維芽細胞シートの自家移植は線維化と血管新生を惹起して、術後膵液瘻を予防する)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Autologous transplantation of multilayered fibroblast sheets prevents postoperative pancreatic fistula by regulating fibrosis and angiogenesis (積層線維芽細胞シートの自家移植は線維化と血管新生を惹起して、術後膵液瘻を予防する)			
掲載雑誌名 American Journal of Translational Research 第13巻 第3号 P. 1257 ~1268 (2021年3月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨) 術後膵液瘻は膵臓手術後の重篤な合併症である。これまで多くの予防法が検討されたが、十分な効果は得られておらず、発症率は減少していない。我々の研究室では長年、難治性皮膚潰瘍に対する細胞シート移植を研究し、有効な創傷治癒効果を報告してきた。細胞シート移植は他臓器の創傷治癒にも有効である可能性が予想され、膵液瘻に対する予防法になりうると着想した。本研究では動物の術後膵液瘻モデルを用いて、積層線維芽細胞シートの自家移植による膵液瘻の予防を検証した。 ラットの膵管とその周囲の膵組織を切開してラット膵液瘻モデルを作製した。ラット尾より線維芽細胞を単離し、培養して積層線維芽細胞シートを作製した。自家積層線維芽細胞シートを膵管とその周囲の膵組織切開部に移植し、細胞シート移植による膵液瘻の予防効果を経時的な腹水及び血清中膵酵素値の測定、膵組織の免疫組織化学、定量的PCR法を用いて評価した。 ラット膵液瘻モデルでは術後に腹水中膵酵素値が上昇し、病理組織学的には広範囲の膵組織に炎症と壊死所見を認めた。膵液瘻の発症と膵組織の損傷が示唆された。積層線維芽細胞シートの自家移植により腹水中膵酵素の上昇と膵組織の炎症性変化は有意に抑制され、正常な構造を保つ膵組織が広範囲に温存された。対照群である細胞活性を持たないシートを移植した群と比較して、細胞シート移植群では切開部周辺に線維化と血管新生が惹起されていた。特に切開部付近の膵管はコラーゲン線維で充填、被覆されており、膵液の漏出を抑制する上で重要な機序であったと示唆された。これら線維化と血管新生を介して膵臓への障害が抑制されたと考えられた。 本研究は、動物モデルにおいて積層線維芽細胞シートの自家移植が膵液瘻を十分に予防し、膵組織を保護することを示し、膵液瘻の予防に対し線維芽細胞シートの自家移植の有用性を明らかにした論文であり、学位論文として価値あるものとして認めた。			