

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 山本 直宗

〔題名〕

Allogenic multilayered fibroblast sheets promote anastomotic site healing in a rat model of esophageal reconstruction

(他家積層線維芽細胞シートによるラットの食道縫合部の補強効果)

〔要旨〕

消化管の縫合不全は致命的な転帰を辿る重篤な術後合併症である。これまで様々な予防法が試されてきたが、未だ有効な予防法は確立されていない。当科では、積層線維芽細胞シートを実験動物の皮膚潰瘍や体腔内臓器(気管支断端切離部・脾切離部)に移植し、創傷治癒が促進することを報告してきた。しかし、同じ体腔内臓器である消化管縫合部の創傷治癒を促進するかは未解明だった。

そこで、ラットで食道縫合モデルを作製し、他家積層線維芽細胞シートを移植することで縫合部の創傷治癒が促進するかを検証した。

積層線維芽細胞シートは過去に報告済みの方法で作製した。食道縫合モデルはラットの食道を切離し、4点結節縫合による再吻合を行うことで作製した。コントロール群(食道の切離/縫合のみ)と他家シート群(食道の切離/縫合後、他家積層線維芽細胞シートを前壁/後壁に1枚ずつ計2枚移植)に分け、移植後3日目と5日目に犠牲死させ、縫合部の耐圧能や縫合不全率を評価した。また、縫合部の組織学的解析(Azan染色、CD31免疫染色)およびqPCR解析(collagen I型/III型、VEGF)を行った。

移植後5日目において縫合部の耐圧能は他家シート群で有意に高値だった(251.3 mmHg vs. 164.6 mmHg, $p = 0.014$)。縫合不全率は他家シート群で低率だったが有意差は認めなかった(1/12 (8.3%) vs. 5/12 (41.6%), $p = 0.15$)。組織学的解析では他家シート群でAzan染色陽性の範囲が広く、縫合部でのコラーゲン量の増加が示唆された($p = 0.018$)。また、CD31陽性の範囲が広く、縫合部での血管新生が示唆されたが有意差は認めなかった($p = 0.08$)。縫合部のqPCR解析では、他家シート群でcollagen I型/III型のmRNA発現が増加していた($p = 0.049$, $p = 0.042$)。

ラットの食道縫合モデルでは、他家積層線維芽細胞シート移植によって縫合部の耐圧能が上昇した。また、統計学的有意差を認めなかったものの縫合不全の発生率を低下させた。縫合部のコラーゲン量の増加や血管新生によって縫合部が補強される可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 8月 16日

報告番号	医博甲第1684号	氏名	山本 直宗
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	白澤 文吾	
	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。)			
Allogenic multilayered fibroblast sheets promote anastomotic site healing in a rat model of esophageal reconstruction (他家積層線維芽細胞シートによるラットの食道縫合部の補強効果)			
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。)			
Allogenic multilayered fibroblast sheets promote anastomotic site healing in a rat model of esophageal reconstruction (他家積層線維芽細胞シートによるラットの食道縫合部の補強効果)			
掲載雑誌名 American Journal of Translational Research			
第 15 巻 第 5 号 P.3217 ~ 3228 (2023 年 5 月 掲載・掲載予定)			
著者 (全員を記載) Naohiro Yamamoto, Koji Ueno, Masashi Yanagihara, Hiroshi Kurazumi, Yuya Tanaka, Atsunori Oga, Mototsugu Shimokawa, Eijiro Harada, Toshiki Tanaka, Kimikazu Hamano			
(論文審査の要旨)			
<p>消化管の縫合不全は致死的な転帰を辿る重篤な術後合併症である。これまで様々な予防法が試されてきたが、未だ有効な予防法は確立されていない。申請者らの教室では、これまで、積層線維芽細胞シートを実験動物の皮膚潰瘍や体腔内臓器(気管支断端切離部・脾切離部)に移植し、創傷治癒が促進することを報告してきた。しかし、同じ体腔内臓器である消化管縫合部の創傷治癒を促進するかどうかは未解明だった。そこで、申請者らはラットで食道縫合モデルを作製し、他家積層線維芽細胞シートを移植することで縫合部の創傷治癒が促進するかどうかを検証した。</p> <p>積層線維芽細胞シートは過去に報告された方法で作製した。食道縫合モデルはラットの食道を切離し、4点結節縫合による再吻合を行うことで作製した。コントロール群(食道の切離/縫合のみ)と他家シート群(食道の切離/縫合後、他家積層線維芽細胞シートを前壁/後壁に1枚ずつ計2枚移植)に分け、移植後3日目と5日目に犠牲死させ、縫合部の耐圧能や縫合不全率を評価した。また、縫合部の組織学的解析(Azan染色、CD31免疫染色)およびqPCR解析(collagen I型/III型、VEGF)を行った。</p> <p>移植後5日目において縫合部の耐圧能は他家シート群で有意に高値だった(251.3 mmHg vs. 164.6 mmHg, $p = 0.014$)。縫合不全率は他家シート群で低率だったが有意差は認めなかった(1/12 (8.3%) vs. 5/12 (41.6%), $p = 0.15$)。組織学的解析では他家シート群でAzan染色陽性の範囲が広く、縫合部でのコラーゲン量の増加が示唆された($p = 0.018$)。また、CD31陽性の範囲が広く、縫合部での血管新生が示唆されたが有意差は認めなかった($p = 0.08$)。縫合部のqPCR解析では、他家シート群でcollagen I型/III型のmRNA発現が増加していた($p = 0.049$, $p = 0.042$)。</p> <p>これらの一連の実験により、ラットの食道縫合モデルでは、他家積層線維芽細胞シート移植によって縫合部の耐圧能が上昇すること、統計学的有意差を認めなかったものの縫合不全の発生率を低下させることが分かった。また、縫合部のコラーゲン量の増加や血管新生により、縫合部が補強されている可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、ラットの食道縫合部に対する積層線維芽細胞シート移植の有用性を明らかにした論文であり、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			