

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 673 号	氏名	岡本啓太郎
審査委員会委員		主査氏名	河野寛司 
		副査氏名	藤木稔 
		副査氏名	衛藤剛 
<p>論文題目</p> <p>Three-month outcomes of aortic valve reconstruction using collagenous membranes (biosheets) produced by in-body tissue architecture in a goat model: a preliminary study (生体内組織工学によるコラーゲン膜(バイオシート)を用いた大動脈弁再建術のヤギモデル3ヶ月成績について:予備研究)</p> <p>論文掲載雑誌名</p> <p>BMC Cardiovascular Disorders</p> <p>論文要旨</p> <p>大動脈弁再建術において、バイオシートを弁組織として用いることが可能かを、成ヤギを用いて検証した。成ヤギの背中に鋳型を埋め込んで作成したバイオシートを用いて大動脈弁再建を行なった4例と、Ozaki法によりグルタルアルデヒド固定自己心膜で同再建術を行なった4例について、超音波検査による術後の弁機能と、施術3ヶ月後の病理組織学所見の比較を行なった。両群とも再建直後に大動脈弁閉鎖不全症はなかった。3ヶ月後には左室-大動脈弁圧格差は両群でほぼ同じであったが、バイオシート群の2例、自己心内膜群の2例で軽度または中等度の大動脈弁閉鎖不全症を認めた。組織学的検索では、大動脈閉鎖不全症を生じたバイオシート群の2例は、1例に弁縫合部のcutting、他の1例に感染性心内膜炎を生じていた。バイオシート再建弁の表面性状は自己心膜再建弁との違いを認めなかったが、組織学的にはバイオシートの方がα-SMA陽性細胞の侵入を多く認め、また基部縫合部が境界不明瞭になっており、大動脈組織と同化していた。これらの所見から、バイオシートは大動脈弁として機能し、自己弁に同化する可能性があることが示されたと結論づけている。臨床応用に向けて、今後は例数を増やし、長期生存モデルでの観察が必要としている。</p> <p>本研究は、大動物を使用した大動脈弁再建術に関する研究の初報告であり、得られた知見の意義は大きいものとする。このため審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第673号	氏名	岡本啓太郎
審査委員会委員	主査氏名	河野憲司 	
	副査氏名	藤木 稔 	
	副査氏名	藤 剛 	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 鋳型を埋め込んでバイオシートを得るまでの期間妥当性について述べよ。 2. バイオシート群における α-SMA 陽性細胞数、分布の特徴、仮性内膜同化について述べよ。 3. α-SMA 陽性細胞と fibroblast との関連について述べよ。 4. 本研究を臨床応用可能にするまでにクリアすべき事項を系統的に述べよ。 5. グルタルアルデヒド固定の意義：わかりやすく再度説明してください。 6. 項目5の手法の課題は何か？ Growth adaptability がどれくらい低下するか。 7. コントロールとしてバイオシート群でのアルデヒド処理群は不要か？ 8. 短期成績ととらえたときに3か月目評価の妥当性。長期についてはどうか？ 9. Vivoの前に素材の評価は必要なかったのか？ 伸縮性、強度、厚さ、密度、均一性など。 10. 動物の体重は大事な要素か？ 40 kgと50 kgでどう違うのか？ 11. 予備実験の結果はどうだったか？ 12. Surgical quality が重要であるが、術者は一人か？ 13. バイオシートに面（表、裏）はあるのか。Roughかsmoothか？文献的にはsmoothを左室面にするとある。 14. マクロとARの症例は一致するのか？ 違うならARの原因はなにか？ 15. 血管新生について異常な血管新生は見られなかったか？ 16. マテリアルの強度、伸縮性について文献13で述べられているが、時間軸としてはこちらが先なのは？ するとthereforeという表現は違和感あり。 17. バイオシートを70%アルコールで処理する理由は何か？ 18. Fig.6で自己心内膜とバイオシートの厚さが異なるが何故か？ 19. 大動脈側から弾性線維の侵入はなかったか？ 20. 筋線維芽細胞と考えられる α-SMA 陽性細胞の増成は通常の組織修復過程でも見られる所見であるが、再建大動脈弁の修復過程での出現はどのような意味があるか？ 21. "healing endocarditis"と記載しているが、組織所見の記載には治癒過程を示唆する所見はなく、むしろ初期像と考えるがいかか？ 22. バイオシート内にスキップして出現する α-SMA 陽性細胞巢はバイオシート内の間葉系幹細胞からの分化の可能性はあるか？ 23. バイオシート群の4例中2例に生じたcuttingやendocarditisの原因の解釈が主観的であるように思うが、いかか？ <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位を取得有資格者と認定した</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること

学 位 論 文 要 旨

氏名 岡本 啓太郎

論 文 題 目

Three - month outcomes of aortic valve reconstruction using collagenous membranes (biosheets) produced by in - body tissue architecture in a goat model: a preliminary study
(生体内組織工学によるコラーゲン膜 (バイオシート) を用いた大動脈弁再建術のヤギモデル 3 ヶ月成績について : 予備研究)

要 旨

背景と目的

自己心膜はこれまで幅広く、肺動脈や大動脈弁といった心臓内構造物として使用されてきた。大動脈弁再建術の尾崎法は 10 年以上の優れた臨床成績がある。生体内組織工学(iBTA)は異物に対するカプセル化現象に基づいた技術で、自己の人工組織として使用され得るものである。これまで研究レベルでは、人工血管としてバイオチューブ、人工弁としてバイオバルブが心臓血管組織として用いられた。また、膜組織としてバイオシートは角膜や横隔膜、食道、気管の修復材として用いられたことがあった。これらの研究では、組織再生、自己修復及び成長性についての可能性を示していた。そこで、この技術を用いたバイオシートは大動脈弁組織の代わりになる可能性を持っていると考えた。本研究では、成ヤギで大動脈弁再建術において、グルタルアルデヒド固定なしのバイオシート群とグルタルアルデヒド固定した自己心膜群を比較することで、バイオシートが大動脈弁組織として用いることが可能かを検証した。

研究対象及び方法

成ヤギの背中に鋳型を埋め込んで2ヶ月後に摘出し、バイオシートを得る。4例のバイオシート群はバイオシートを大動脈弁葉の形に切り取り、大動脈弁輪縫着する再建術を行い、3ヶ月生存させる。また、コントロールとして自己心膜群も自己心膜を大動脈弁葉の形に切り取り、同様に再建術を行い、3ヶ月生存させる。再建直後と3ヶ月後に弁機能を超音波検査法で観察し、3ヶ月後の摘出組織の病理組織評価を行う。

結果

全症例が3ヶ月生存した。再建直後ではバイオシート群と自己心膜群はともに大動脈弁閉鎖不全症は認めなかった。3ヶ月後は両群ともに超音波検査法では左室-大動脈弁圧格差はほぼ同程度であった。しかし、バイオシート群では2例に大動脈弁閉鎖不全症を認めた。病理組織ではそのうちの1例は弁縫合部にcuttingが生じていた。また、もう1例は感染性心内膜炎を呈していた。

バイオシートは表面がとても滑らかで、内皮細胞を含んだneointimaで一部が覆われていた。自己心膜も同様の所見を認めていたが、バイオシートの方が α -SMA陽性細胞が多く、大動脈基部から弁葉の3分の1まで覆われていた。基部縫合部では自己心膜は組織を明瞭に区別ができたが、バイオシートでは境界が不明瞭になっていた。バイオシートは自己心膜に比べると、大動脈基部組織に同化しているようだった。

考察および結語

バイオシート群では、1例に弁縫合部にcuttingが生じていた。バイオシートは自己心膜と同様に取り扱い易く、技術的な差はなかった。バイオシートは長期の耐久性として、強度が十分に足りなかった可能性がある。そこで、バイオシートの基材の網目パターンによって強度が変わることに着目しており、今後は十分に強度があるシートを選択できる研究をする予定にしている。

病理組織学的にバイオシートは自己心膜に比べると、 α -SMA陽性細胞が多く、大動脈基部組織に同化しているようだった。バイオシートは全て自己組織から成り、機械弁や生体弁と比較すると、自己組織化や成長性の可能性がある。しかし、まだ例数が少ないため、今後は例数を増やし、長期生存モデルも必要である。本研究はバイオシートを大動物の大動脈弁再建術に用いた初の研究であり、バイオシートが大動脈弁として機能し、自己弁に同化する可能性を示した。