

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第681号	氏名	河島毅之
審査委員会委員	主査氏名	駒阿勉	
	副査氏名	波野豊	
	副査氏名	油布邦夫	
論文題目			
<p>Aortic valve neocuspidization with in-body tissue-engineered autologous membranes: preliminary results in a long-term goat model          (生体内組織形成術による自己組織膜を用いた大動脈弁再建術：ヤギ長期生存モデルにおける予備試験結果)</p>			
論文掲載雑誌名			
Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery			
論文要旨			
<p>【目的】自己心膜を用いた大動脈弁再建術(Aortic valve neocuspidization; AVNeo)は、良好な成績が示されているが、問題点もあるので、生体内組織形成術(iBTA)により作成したシート状組織体(バイオシート)を用いて成ヤギに対してAVNeoを行い、その成績を自己心膜と比較検討した。</p> <p>【方法】6頭の成ヤギより、iBTAによりバイオシートを得た。厚さ0.20-0.35 mmの均一な部分を使用し、同一のヤギに対してAVNeoを行った。術後6ヶ月(N=3)、12ヶ月(N=3)にそれぞれ心臓超音波検査および組織学的評価を行った。対照として、グルタルアルデヒド処理した自己心膜を用いて4頭のヤギに対してAVNeoを行い、12ヶ月後に同様の評価を行った。</p> <p>【結果】全てのヤギが予定期間生存できた。両群とも術直後の大動脈弁口通過最高血流速度は高値となったが、経過とともに低下した。術後6ヶ月において、バイオシートの弁機能は維持され、弁輪への癒合、弁尖方向への細胞浸潤、左室側への弾性線維の形成といった自己組織化の反応が見られた。12ヶ月後、それらの構造は退縮することなく維持され、9弁尖中1弁尖にごく少量の石灰化を認めるのみであった。しかし、全ての症例で1つの弁尖に損傷を認め、それに伴う中等度から重度の大動脈弁逆流を認めた。一方、自己心膜は3/4例で中等度から重度の大動脈弁逆流を認め、12弁尖中9弁尖に高度の石灰化を認めた。</p> <p>【考察】本研究にてバイオシートは術後6ヶ月では弁機能が維持され、自己心膜にはない自己組織化の兆候を認めたが、12ヶ月後に破損に伴う大動脈弁逆流を呈した。この原因として、6ヶ月モデルと12ヶ月モデルで使用したiBTAの器材が異なっていたため、それがバイオシートのコラーゲン密度の差を生じ、密度の小さい12ヶ月モデルで破損を生じた可能性が考えられた。一方で、術後12ヶ月で自己心膜に生じたような高度の石灰化は認めなかったが、これは、バイオシートが拒絶反応を生じない自己組織であることに加え、グルタルアルデヒドによる架橋を必要としないことが一つの要因と考えられた。</p> <p>本研究は、バイオシートはグルタルアルデヒド処理した自己心膜と比べ、自己組織化及び抗石灰化において優れており、心臓血管外科診療の治療成績向上に寄与する可能性が示唆された。          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 ①・論	第 <b>681</b> 号	氏名	河島毅之
審査委員会委員	主査氏名	駄阿勉	
	副査氏名	波野豊	
	副査氏名	油布邦夫	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各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"> <li>1. 生体内組織形成術のヒトの治療での応用例はあるか。</li> <li>2. Biosheet群と自己心膜群で、手術の難易度や手術の生体への侵襲度において、結果に影響を及ぼすような差はあるか。</li> <li>3. Biosheet群と自己心膜群で、結果に差を及ぼしそうな健康状態に差は有るか。あるいは差が無いことを示すような検討を行ったか。</li> <li>4. Fig.2では、術直後のVmax, Mean PG, AR gradeのいずれにおいても、統計学的有意差はないものの差が有るように見える。差が有るとすればその原因は何か。また、その差は結果に影響を及ぼし得る因子となり得るか。</li> <li>5. 12ヶ月後の弁の機能に、Biosheet群と自己心膜群の間に差が無い。これは、Biosheet群で石灰化が著しく少ないことや自己組織化がメリットとしての結果に結び付いていないように思えるがどのように考えるか。</li> <li>6. Biosheet群に1例死亡例があるが、これは、Biosheet群の安全性に問題がある可能性を示唆するのか。</li> <li>7. 自己組織膜で作成した大動脈弁の自己心膜弁より優れた点はどのようなものか。</li> <li>8. 自己組織膜の作成時間は2ヶ月としてある。我々が行うペースメーカー術後のカプセルは時間がたつほど強くなる印象があるため将来的には作成時間の検討をすべきではないか。</li> <li>9. バイオシートの厚さは0.20-0.35mmとあるがヒトの大動脈弁の厚さもほぼ同じか。</li> <li>10. 自己組織膜を取り出してから手術するまで1週間空くがこの期間はどのような保存や作業をしていたか。また、自己心膜弁のグルトアルデヒド処理とはどういうものか。</li> <li>11. 自己組織膜群は人工弁術直後の大動脈弁血流速は2.5-4.5とばらつきがあるが、これはなぜ生じるか。また、自己組織膜群は平均圧較差も術直後ばらつきがあるが6か月群と12か月分で偏りがあったのか、ランダムか。</li> <li>12. 術直後の人工弁の状態にばらつきがあるが、ヤギへの大動脈弁移植術を行った術者は一人か、複数人か。</li> <li>13. 弁の厚さと最大弁血流速が術直後の検査では相関が強いが、6か月後や12か月後の弁ではどうか。</li> </ol> <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 河島 毅之

## 論 文 題 目

Aortic valve neocuspidization with in-body tissue-engineered autologous membranes: preliminary results in a long-term goat model

(生体内組織形成術による自己組織膜を用いた大動脈弁再建術:ヤギ長期生存モデルにおける予備試験結果)

## 要 旨

【目的】自己心膜を用いた大動脈弁再建術(Aortic valve neocuspidization; AVNeo)は、現在術後10年間の良好な成績が示されている。その一方で若年者への使用を考慮した際に、再手術における心膜確保の問題や成長に伴う coaptation 減少の可能性が懸念され、自己心膜の耐久性に関しても不明な点が多い。そこで我々は、鋳型を皮下に埋植することで起こるカプセル化反応を利用し自己移植用組織体を作成する生体内組織形成術(iBTA)に着目し、iBTAにより作成したシート状組織体(バイオシート)を用いて成ヤギに対してAVNeoを行い、その長期成績を自己心膜と比較検討した。

【方法】6頭の成ヤギにバイオシート作成用の鋳型を皮下に埋植し、約2ヶ月後に鋳型を取り出し、バイオシートを得た。バイオシートの厚みを光干渉断層撮影にて測定し、厚さ0.20-0.35 mmの均一な部分を使用し、同一のヤギに対してAVNeoを行った。術後6ヶ月(N=3)、12ヶ月(N=3)にそれぞれ心臓超音波検査を行い、組織学的評価を行った。対照として、グルタルアルデヒド処理した自己心膜を用いて4頭のヤギに対してAVNeoを行い、12ヶ月後に同様の評価を行った。

【結 果】全てのヤギが予定期間生存できた。両群とも術直後の大動脈弁口通過最高血流速度は高値となったが、経過とともに低下した。術後6ヶ月において、バイオシートの弁機能は維持され、弁輪への癒合、弁尖方向への細胞浸潤、左室側への弾性線維の形成といった自己組織化の反応が見られた。12ヶ月後、それらの構造は退縮することなく維持され、9弁尖中1弁尖にごく少量の石灰化を認めるのみであった。しかし、全ての症例で1つの弁尖に損傷を認め、それに伴う中等度から重度の大動脈弁逆流を認めた。一方、自己心膜は3/4例で中等度から重度の大動脈弁逆流を認め、12弁尖中9弁尖に高度の石灰化を認めた。

【考 察】本研究にてバイオシートは術後6ヶ月では弁機能を維持され、自己心膜にはない自己組織化の兆候を認めたが、12ヶ月後に破損に伴う大動脈弁逆流を呈した。この原因として、6ヶ月モデルと12ヶ月モデルで使用した鑄型の設計が異なっていたため、それがバイオシートのコラーゲン密度の差を生じ、密度の小さい12ヶ月モデルで破損を生じた可能性が考えられた。一方で、術後12ヶ月で自己心膜に生じたような高度の石灰化は認めなかった。これは、バイオシートが拒絶反応を生じない自己組織であることに加え、グルタルアルデヒドによる架橋を必要としないことが一つの要因と考えられた。しかし、その要因に関しては未だ不明な点もあり、更なる研究が必要である。

【結 語】バイオシートはグルタルアルデヒド処理した自己心膜と比べ、自己組織化及び抗石灰化において優れている可能性が示唆された。その一方で、バイオシートの品質に関してはより厳密なコントロールが必要であり、その厚み、密度の最適化、均質性の改良が必要である。