



Title	Regeneration Process of an Autologous Tissue-Engineered Trachea (aTET) in a Rat Patch Tracheoplasty Model
Author(s)	岩崎, 駿
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101447">https://hdl.handle.net/11094/101447</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	岩崎 駿
論文題名 Title	Regeneration Process of an Autologous Tissue-Engineered Trachea (aTET) in a Rat Patch Tracheoplasty Model (パッチ気管形成術のラットモデルにおける組織工学を用いた自己組織由来気管(aTET)の再生過程)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 短い気管病変に対する外科的治療に端々吻合やスライド形成術があるが、気道病変が全長の1/3を超える場合の有効な外科的治療は未確立であり、内ステントなどの姑息的治療で対応するほか手段がない。様々な気管グラフトが提案されてきたが、いまだ安全に長期生存の再現性を確認できたグラフトはない。先行研究において、組織工学を用いた自己組織由来気管(autologous tissue engineered trachea; aTET)を用いた全周性気管置換術を実施し、8ヵ月の生存と同モデルでの気道再生が確認できた。しかし、再現性は未確認である。全周性気管置換術は術後死亡率が高く、まずaTETによる気管形成術を実施し、気道環境下における組織再生の再現性およびその再生過程を検討することとした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
(1) 実験方法	
①aTETの作製 Lewis rat (250-400g, オス, 8週齢)から採取した肋軟骨細胞を、細胞凝集を促す特殊な液がコーティングされ、真ん中にシリコン製の円盤が置かれたシャーレに播種・培養させることで軟骨リングが形成される。軟骨リング3つをシリコン製の筒に装着して作成した基材をLewis rat (250-400g, オス, 8週齢)の背側皮下に6週間埋入し、摘出・トリミングしてaTETが完成する。	
②気管形成術 甲状軟骨から1-2軟骨輪尾側で、3軟骨輪分を開窓し(約2 x 4-5 mm)、同部にトリミングしたaTETを固定した。対照群として、グラフトに切離部の自己気管を用いた群(Auto)と、吸収性人工試料(ポリ乳酸-ポリカプロラクトン共重合体)を用いた群(PPc)を設定した。Auto群は、気管の開窓と同時に固定し直し、PPc群は吸収性人工試料のシートをそのまま開窓箇所8-0 Nylonで固定した。各群・各期間のモデル数は3匹ずつ、合計27匹のモデルを作製した。	
(2) 評価および結果	
①評価方法 観察期間を1, 3, 6か月に設定し、各群・各期間のモデル数を3匹、合計27モデルを作製した。評価は、Haematoxylin and eosin(HE)染色、Masson's Trichrome(MT)染色、Alcian blue(AB)染色、Von Kossa(VK)染色に加えて免疫組織染色( $\alpha$ SMA/CD68/ $\alpha$ Tublin)を実施した。	
②結果 術後死亡はなかった。1か月時点で構造破綻やリークをきたすような欠損孔はなく、外観および内腔には肉芽形成も認めなかった。HE染色で粘膜下の肥厚傾向がPPc群でみられ、向炎症傾向を示すCD68の所見と一致していた。また、不良肉芽形成を疑う $\alpha$ SMA所見も粘膜下の肥厚傾向の所見に合致した。これらはaTET群・Auto群ではみられなかった。また、PPc群の気道上皮再生は不良であった一方、aTET群・Auto群では6か月時点で気道上皮の再生が完全であっただけでなく、軟骨がviableな状態で維持されていた。Von Kossaでは、aTET群の術後6か月モデルで陽性が確認されたものの、構造破綻なく経過しており、強度と石灰化との関係性に関しては不明であった。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究から、気管グラフトの課題としてよく指摘されてきた、脆弱性・再生不良・炎症(拒絶反応)のいずれの課題もaTETでは解決し得る。臨床応用されているものであっても、気道という狭い内腔の維持が必要な部位では致命的なリスクをはらんでおり使用は避けるべきである。とくに小動物で実験では、術後の検査や処置は不可であり、気道サイズもとくに小さいため、よりリスクは高い。本研究は気管形成術であるため、今後は気管置換術を再実施のうえ組織再生の再現性を確認できれば、その後のスケールアップ、臨床応用へとステップアップし得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岩崎 駿			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	奥山 宏臣 署名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康 署名
	副 査	大阪大学教授	中井 竜一 署名
論文審査の結果の要旨			
<p>広範囲に認める気管病変に対して、根治治療は今もなお確立されていない。著者の所属教室において、その根治治療に利用できる可能性のあるグラフトを開発中であり、組織工学を用いた気管グラフトを全周性に移植した小動物によるモデル作製に成功している。しかし、その再現性については未確認であった。そこで本論文では、先行研究で用いた自己組織由来気管(以下、aTET)の組織再生の再現性を、気管形成術によるモデル作製によって確認している。自己気管の再移植モデル(以下、Auto群)と既に臨床応用されている吸収性人工試料の移植モデル(以下PPc群)と比較し、Auto群と同等の気道壁構造の再生速度に加え、PPcで確認された異物反応を呈さないことが、aTETで確認された。これらの結果から、aTETの気管グラフトとしての有用性が再現生をもって確認された。気道外科の分野および組織工学の分野いずれにおいても貴重な報告であり、学位論文に値する。</p>			