



Title	Successful tracheal regeneration using biofabricated autologous analogues without artificial supports
Author(s)	樋渡, 勝平
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95954
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	樋渡 勝平
論文題名 Title	Successful tracheal regeneration using biofabricated autologous analogues without artificial supports (自家細胞・組織のみから成る気管様構造体の作製と気管再生)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 気管は輪状靱帯や膜様部などの周囲組織により連続した馬蹄形の軟骨で構成される管状組織である。これまで組織工学を用いた代替気管や気管再生技術が取り組まれてきたが、多様な合併症を呈し、未だ確立した手法はない。本研究では、独自の細胞凝集化技術により軟骨輪を作成し、独自の生体内組織形成技術により軟骨輪を結合組織で被覆することで、強度を持った気管様構造体を作成した。次にこの気管様構造体をラットの頸部気管に同所性に移植し、代替気管としての有効性を評価する。さらに移植後の経時的な肉眼的・組織学的評価を行い、気管再生の可能性を示す。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 1. 48wellの細胞培養プレート内に径3mmのシリコン製の円柱と細胞自己凝集化を誘導する培養液を準備する。ラットの肋軟骨細胞を播種し培養と細胞自己凝集化を起こし軟骨輪を作成する。軟骨輪を芯棒とカバーからなる円柱の鋳型に組み込み、ラットの皮下に1ヶ月間埋植することで培養軟骨輪と結合組織が一体化した気管様組織体を作成した。この気管様構造体は肉眼的所見では軟骨輪は分解されることなく残存しており、病理学的所見でも軟骨の分解はなく、結合組織内には毛細血管の存在を認めた。強度解析を行ったところ、ラットの気管と同等の強度を示した。2. 次に3軟骨輪を有したこの気管様構造体をラットの頸部気管へ同所性・同種移植を行った。19例のラットで手術を完遂した。しかし、術後1日までに11例が死亡した。3例のみ術後1ヶ月以上生存した。術後早期の死亡例を剖検したところ、内腔の閉塞や移植片の逸脱は認めず、気道分泌物の貯留に起因する呼吸不全が原因と考えられた。3. 次に、生存例において移植した気管様構造体の経時的な肉眼的・組織学的評価を行った。術後1週後では移植片内に炎症細胞の浸潤は軽度であり血流を認めた。術後1ヶ月後では肉眼的には移植片の逸脱はなく、内腔は平滑であった。病理学的所見は、上皮が移植片内腔に吻合部から部分的に再生していた。移植後8ヶ月においても肉眼的に移植片の変形はなく、内腔は狭窄せず開存していた。移植片内腔に毛細血管の新生を認めた。軟骨組織は維持されていた。病理学的所見は移植片の全域に渡り上皮が再生し、杯細胞と線毛細胞を認めた。軟骨組織は維持し生着していた。 〔総 括(Conclusion)〕 細胞凝集技術による軟骨輪と自家結合組織を組み合わせ、気管様構造体を作成した。さらにこれを移植し長期生存を得ることができた。移植後、著しい変形や炎症や肉芽形成は認めなかった。培養した軟骨輪の構造は維持し生着した。移植片全域に渡り成熟した上皮細胞が再生された。これらのことから気管再生の可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 樋渡 勝平			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	奥山 宏臣
	副 査	大阪大学教授	新谷 康
	副 査	大阪大学教授	森下 豊一

論文審査の結果の要旨

気管は輪状靱帯などの周囲組織により連続した軟骨や膜様部で構成される。これまでさまざまな組織工学を用いた代替気管や気管再生技術が取り組まれてきたが、多様な合併症を呈し、確立された手法はない。本研究ではラットを対象とした独自の細胞凝集化技術と生体内組織形成技術を組み合わせ、気管様構造体の作製を行なった。この気管様構造体は、ラットの生体の気管と類似した強度を獲得した。さらにこの気管様構造体をラットに移植し長期生存を得ることができ、分解されることなく生着し、上皮の再生を認めた。

このように強度を有した気管様構造体を作製し、移植することで気管としての構造と機能を獲得した。本技術は気管再生において画期的な手法であり、気管悪性腫瘍や気管無形成症などによる気管欠損に対する治療に有用となりうることから学位の授与に値するものと認める。