

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	三 木 史 恵
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	田 中	守
	産婦人科学	青 木 大 輔	解剖学	久保田 義 顕
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：青木 大輔	
			試問日：平成31年 2月 4日	

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：The orientation of a decellularized uterine scaffold determines the tissue topology and architecture of the regenerated uterus in rats
(ラット子宮再生において脱細胞化骨格の方向が再生子宮の組織極性を規定する)

子宮性不妊症の治療として子宮再生療法が求められている。そこで脱細胞化技術を用いた子宮の再生療法について実験的検討を行った。脱細胞化骨格を移植する際の移植骨格の方向性の影響を検討した結果、脱細胞化骨格の漿膜面内膜面を逆向きに移植すると異所性腺管や筋層走行異常など構造異常が増えることが明らかとなり、移植骨格の方向性が重要である事が明らかとなった。

審査では、まず脱細胞化の方法について問われた。脱細胞化の方法としては、高圧凍結をはじめとする機械的刺激による膜破壊や薬剤による細胞破壊などがある中で、今回は蛋白変性を最小限に抑えるようSodium Dodecyl Sulfate (SDS)を使用したと回答された。再生組織の方向性を決める要因、特に子宮内膜の単層円柱上皮が浸潤する足場について問われ、足場であるECM (Extracellular Matrix) が細胞侵入に影響を与え、ECMの密度が疎な内腔側を中心に腺管が形成された。再生組織の方向性をきめる要素として基底膜の構成分子であるラミニンが上皮細胞の管腔形成誘導を促した一因である可能性が想定されると回答された。Correct群とReverse群の再生機序、異所性腺管の由来、血管新生について問われた。再細胞化においてまず内腔上皮細胞が移動し上皮細胞層を形成するという報告があることから、Correct群は水平方向に細胞移動したのに対し、内腔上皮が不連続なReverse群は異所性腺管を漿膜付近に形成した。これは隣接する細胞の浸潤が主たる経路であるがそれ以外の可能性も想定されると回答された。またReverse群でも一部正所性に組織構築されることから、ECMを足場として上皮が遊走するなど創傷治癒の過程と類似する部分もあると考えられた。Graftを用いないControl実験や脱細胞化小腸移植に関して問われ、Graftを用いない子宮再生は既報で報告しており、子宮が縮小するため不妊となったと回答した。一方、脱細胞化小腸移植では1例の妊娠をみとめ、Reverse群でも妊娠を認めたことと合わせて考えると、脱細胞化組織の「スペーサー」的な要素が、妊娠というアウトプットには重要であったと考えられると回答された。脱落膜化マーカーとしてDesmin使用の妥当性、また内膜機能評価としての蛍光強度の意義について問われた。Desminはラットにおいては、非特異的ながら脱落膜化マーカーとして従来より使用されていること、またホルモンレセプターの発現が陽性かつ脱落膜化の程度が同じであれば正常内膜と同等の機能をもつと判断可能と回答された。

以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、実験的子宮再生治療における組織を再構築する過程で脱細胞化骨格の極性が重要な役割を果たすことを明らかにした点で有意義な研究であると評価された。