

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	高 取 祐 作
論文審査担当者	主 査	内科学	矢 作 直 久	
		東京医療センター	樺 山 幸 彦	
	内科学	緒 方 晴 彦	内科学	金 井 隆 典
	外科学	北 川 雄 光		
学力確認担当者：			審査委員長：緒方 晴彦	
			試問日：2023年 2月 6日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名： Potential of temperature-response collagen-genipin sol as a novel submucosal injection agent for endoscopic resection: Acute and chronic phase study using living animals (消化管内視鏡治療における粘膜下層局注製剤としてのゲニピン加加温硬化性コラーゲン・ソルの可能性：生体動物を用いた急性期および慢性期実験)				
<p>我々は、架橋剤として天然素材由来食品添加物であるゲニピンを添加したコラーゲンを用いて、新規の内視鏡治療用粘膜下層注剤（以下ゲル）を開発し、生体ブタを用いてその有効性と安全性を評価した。ゲルは既存の粘膜下層注剤と比較し、少量で内視鏡治療が可能であった。また、治療部の創傷治癒においては、血管新生や線維芽細胞の過剰な発現を抑制する可能性があることが示された。</p> <p>審査では、初めに試験デザインについて、経験の少ない医師を対照とした試験やより客観的な指標を設定するべきではないかという指摘があった。次いで、安全性評価でヒアルロン酸を対照としなかった理由を質問された。内視鏡治療でヒアルロン酸が生理食塩水と比較し創傷治癒を促進するという報告はないため、生理食塩水のみと比較対照したと回答された。また治療結果から、ゲルではなく生理食塩水を用いた内視鏡治療でも十分ではないかと質問された。本邦で市販されている送水機能付きナイフが必ずしも普及していない国も存在し、頻回の局注は針による血管の損傷やデバイスの入れ替えによる手技時間のロスも問題となってくるため、少ない量で良好な粘膜膨隆を維持できる製剤の開発が切望されていると回答された。また商品化のプロセスについても質問された。現在は非臨床フェーズであり、生物学的安全性試験を立案中であること、ティアアップ企業がほぼ絞られてきており、局注剤のみならず粘膜欠損部の被覆や穿孔閉鎖剤としても国内・国際特許を取得済みであり、生物学的安全性試験が完了すれば直ぐに臨床試験に入れる段階であることが回答された。次に、切除時のハードルとなる繊維化に対する有用性について質問された。今回は検討していないが、実臨床では繊維化の程度によってヒアルロン酸などを注入して剥離ラインを想定することがあり、同様の使い方を物理的特性がより優れたゲルで行うことはメリットが高いと思われる、と回答された。また、粘膜下層繊維化の評価としてマッソン染色を行わなかった理由についても質問されたが、内視鏡分野の類似の研究で報告されていた方法を参考に、今回はαSMA染色を選択したと回答された。一方で、繊維化を抑制する事による消化管穿孔のリスクも検討すべき課題ではないかとの指摘もあった。さらに、有効性と安全性評価で異なる処置を行った理由を質問された。安全性評価では治療後の潰瘍面に製剤を残すことが重要であり、スネアを用いた切除はより通電時間が短く潰瘍面に製剤を安定して一定量を残せると判断したためと、回答された。また細胞毒性の評価についても質問されたが、まだ評価は不十分であり商品化のプロセスと並行して現在新たな実験を立案中であると回答された。最後に粘膜下層ではなく静脈注射となった場合の血栓リスクについて質問された。指摘の点についてはまだ検討できていないため、今後検討を予定すると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後検討すべき課題はあるものの、内視鏡治療における新規粘膜下層注剤を開発し、その有効性と治療時の安全性を示した有意義な研究であると評価された。</p>				