

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	稲葉 佑
論文審査担当者	主査	外科学	志水 秀行	
	内科学	福田 恵一	小児科学	山岸 敬幸
	解剖学	久保田 義顕		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	福田 恵一
			試問日	2019年11月11日
<b>(論文審査の要旨)</b>				
論文題名：Transplantation of a decellularized mitral valve complex in pigs (脱細胞化僧帽弁複合体のブタへの移植手術)				
<p>現在、臨床応用されている僧帽弁位人工弁は、僧帽弁複合体（僧帽弁尖・腱索・乳頭筋）の連続性が維持されないことが原因で術後心機能が低下する懸念がある。術後心機能を維持するためには腱索機能を有する人工弁が有用と考えられるが、現時点ではそのような人工弁は存在しない。本研究では、ブタ心臓に対して脱細胞化技術を用いて僧帽弁複合体を作製し、大動物（ブタ）に移植し、移植グラフトの生理的、組織学的評価を行なった。</p> <p>審査では、まず、脱細胞化組織を用いることの意義について問われた。脱細胞化組織は生体由来の組織として、三次元立体構造、血管構造を維持すること、免疫原性が低いことなどが特徴であり、化学的に合成される細胞外マトリックスとは異なりマトリックス内にGrowth Factorなどのタンパク成分が温存され、組織再生に有利な可能性があることと回答された。他研究機関の脱細胞化僧帽弁の研究との違いを問われ、灌流脱細胞法を用いている点で新規性があり、乳頭筋や弁輪なども脱細胞されることで、より免疫原性が低く生体親和性が高いグラフトの作製が可能で優れていると回答された。臨床応用に向けて、今後検討すべき課題については、長期耐久性のある、患者に合わせた様々なサイズのグラフトを作製する必要があること、また、自己組織化により成長するグラフトが作製できればさらに発展性があると回答された。</p> <p>次に脱細胞グラフトの血栓化の有無について問われた。脱細胞グラフトは心内膜も除去され、表面に様々なタンパクが露出しているために血栓化傾向があり、本研究でも一部血栓付着が認められた。今後の研究や臨床応用の際には、自己血管内皮が再被覆するまで一時的に抗血栓療法を使用することで、血栓を予防するのが望ましいと回答された。本研究でブタを使用した理由について問われ、解剖学的にヒト僧帽弁に類似していることから、将来的にヒトへの応用が期待できるためと回答された。移植弁の組織学的解析、特にSmooth muscle actinの染色パターンが典型的でない点について指摘されたが、明確な回答には至らなかった。</p> <p>最後に、僧帽弁や腱索の組織学的特徴について問われた。血管がない組織であり、本研究で短期的には血管新生が起きていないことが回答された。正常な弁組織では弁間質細胞が血管新生を抑制する因子を分泌し、弁組織を維持しているが、脱細胞後は弁間質細胞がないため、長期的に観察すると弁や腱索内部に血管新生が生じ、弁の脆弱化や破壊が起こる恐れがある。そのため臨床応用に向けて長期的な観察を行う必要があり、また、弁間質細胞など弁の機能を補う細胞が予め培養されている弁を作ることで、より耐久性の高い弁の開発に繋がる可能性があることなどが指摘された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、脱細胞化僧帽弁の移植手術の短期的な有用性が示され、新たな生体由来の僧帽弁の開発へと繋がる点で有意義な研究であると評価された。</p>				