

審査の結果の要旨

氏名 村川 知弘

本研究は、困難とされる気管再建に対する代用気管の候補として、同種凍結保存気管移植が臨床応用可能か否かを従来の報告を踏まえながら更に検証したものである。日本猿を実験モデルとした凍結保存気管移植実験、線維芽細胞を使用した細胞凍結保存実験、実際の臨床における組織バンク活動の現状に関する検討をそれぞれ行い下記の結果を得ている。

1. 日本猿をモデルとし、同種凍結保存気管移植 (cryoprotectant として DMSO を使用, program freezer にて凍結) を 3 頭に対して施行, 対象群として新鮮気管移植を 2 頭に, 単純凍結気管移植 (DMSO 非使用, program freezer 非使用) を 1 頭に対し施行した。移植術式を 5 軟骨輪長とした検討では, 同種凍結保存気管組織は気道狭窄を来すことなく生着可能であることが示された。また, 対象群では早期に高度の気道狭窄を呈しその原因としては rejection や組織 viability 低下が関与している可能性が示された。同種凍結保存気管移植群と対象群の比較より, 凍結保存が気管組織の immunogenicity を低下させること, immunogenicity の低下には気道上皮をはじめとする allo-APCs の凍結・解凍操作による組織からの脱落が関与している可能性が示された。
2. ヒト正常肺組織から分離・継代培養した線維芽細胞の細胞表面抗原発現変化に対し, 凍結保存・interferon-gamma の 2 因子がいかなる影響を及ぼすかを検討した結果, MHC である HLA-classI, HLA-classII, co-stimulatory molecule である ICAM-1 の発現・誘導にはいずれにおいても interferon-gamma のみ発現増強に関与する因子であり, 凍結保存は発現には影響を及ぼさないことが示された。同時に検討された proliferation index, stimulation index の検討においても凍結保存の影響は示されなかった。線維芽細胞表面抗原提示が凍結保存により減弱されないことが示され, stimulation index の比較的低値より凍結保存組織移植での rejection を惹起する主座は線維芽細胞ではなく dendritic cell などの APCs であることは推測されるが, 組織凍結保存で維持される線維芽細胞が rejection に関与する可能性が示された。凍結保存気管組織も凍結保存心臓弁組織などと同様に, 長期的に rejection による劣化を来す可能性があることが示された。
3. 気管組織に限らず凍結保存組織移植を臨床応用可能とするためには体系的組織バンクの存在が不可欠となる。本研究では, 組織移植に関する法的未整備という本邦の社会環境の中においても, 十分な informed consent のもとに心臓弁・血管組織と平行して気管組織の採取・保存が可能であり, 多組織バンキングが可能であることが示された。

以上、本論文は実験的・臨床的アプローチから、同種凍結保存気管組織移植が実際にヒトにおいて臨床応用可能であるか否かを検証し、臨床応用前段階として、霊長類での同種凍結保存気管移植組織生着と気管組織凍結保存バンキングが可能であることを明らかにしている。困難な気道再建手術における新たな可能性を示しており、気道再建手術術式の開発に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。