

審査の結果の要旨

氏名 石山 典幸

本研究は、細胞膜類似構造を有し、優れた生体適合性を発揮する高分子材料、2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) ポリマーを含有するハイドロゲル (MPCゲル) を応用した理想的な組織癒着防止材を開発するため、至適な生成条件の規定、動物モデルにおける癒着防止効果の評価、さらに癒着防止のメカニズムの検討を試みたものである。MPCゲルは、MPC、ブチルメタクリレート、ビニルフェニルボロン酸の共重合体、poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-*co*-*n*-butyl methacrylate-*co*-*p*-vinylphenylboronic acid) (PMBV) ポリマーの水溶液と生体適合性ポリマー、ポリビニルアルコール (PVA) の水溶液を使用する2液混合型のハイドロゲルである。本研究では、下記の結果を得ている。

1. 生体内の湿潤環境を模した PBS 内、ラット皮下埋植モデルにおいて MPC ゲルが経時的に解離すること、安定した物理的特性を少なくとも 3 週間保持すること、が示された。また、*in vitro*、*in vivo* で MPC ゲル生成の至適条件を検索し、PMBV、PVA 水溶液の至適混合濃度が、それぞれ 5.0%、2.5%であることが示された。

2. 上記と同一の条件で生成した MPC ゲルをラット、ウサギの腱損傷モデルに用い、MPC ゲルが縫合した腱組織の治癒を阻害することなく、効果的に腱周囲の癒着を防止することが示された。また、ウサギの腱損傷モデルでは MPC ゲルの局所投与効果を経時的にも検討し、術後 3 週まではゲルが残存し 6 週では消失すること、術後 3、6 週で腱癒着が有意に防止されること、術後 1、3、6 週でゲルによる腱治癒の阻害はみられず、術後 6 週ではむしろ腱最大破断張力の有意な増強がみられること、が示された。この腱破断張力の増強は、サイトカインや成長因子がゲルに妨げられることなく持続的に損傷部に到達したことや、癒着防止により腱の可動性が改善し適度な力学的ストレスが加わったことなどに起因するものと考えられた。以上の結果から、MPC ゲルは創傷治癒過程の最初の 3 週間術野にとどまり、治癒を妨げることなく癒着を防止すること、ゲルが解離した後も新たな癒着が形成されることなく、損傷部の治癒もはかれること、が示された。

3. MPC ゲルの癒着防止メカニズムと生体内での安全性を検討するため、細胞培養を利用した新規の実験系を確立し、癒着形成に働く線維芽細胞の移動性と生存性に対する MPC ゲルの影響を検討した。この結果、MPC ゲルが線維芽細胞の通過を抑制すること、細胞の生存性に影響を与えないこと、が示された。このことは、MPC ゲルが物理的バリアーとして細胞の侵入を阻止し、細胞を侵襲せずに癒着形成を抑制すること、MPC ゲルが生体にとって安全な材料であることを示唆する結果と考えられた。

MPC ゲルは、ナノメートルレベル (直径およそ 400-800 nm) の小孔からなる蜂巢状の微細構造を有し、組織癒着の形成に働く損傷組織外からの線維芽細胞 (直径およそ 8-10 μm)

以上)の侵入は阻止するが、組織の修復に働くサイトカインや液性因子の通過は許容する。また、PMBV と PVA の水溶液を混合し、術野にあわせた量を局所へ注入することで対象組織をしっかりと被覆することができ、臨床現場での手技が簡易となる。さらに、生体細胞膜の類似構造を有するため、生体内で異物反応を惹起しない。これらの特質を考えあわせると、MPC ゲルは、これまでの研究開発が克服し得なかった、治癒の阻害、炎症反応、材料辺縁部での癒着形成、取り扱いや固定の難しさなどの諸問題を解決する画期的な新規治療法となり得ると考えられた。

以上、本論文は MPC ゲルの生体環境下での経時的変化、動物腱損傷モデルにおける優れた局所投与効果という新たな知見に加え、これまでの組織癒着防止材研究では不十分であった癒着防止メカニズムの解析も含むものであり、独自のマテリアルを基盤とした新規の癒着防止材開発を推進する研究成果と言え、学位の授与に値するものと考えられる。