

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D705	氏名	大月康弘
論文題目	Regeneration of emphysematous lungs using gelatin sheets that release basic fibroblast growth factor		

(論文要旨)

(1) 背景

肺気腫は主に喫煙が原因で発症し、肺泡が破壊されることで肺胞径が拡大する疾患である。2020年には全世界の死因として第3位の疾患であるが、現在は抗コリン薬やβ刺激薬、吸入ステロイドでの対症療法による症状改善が治療の主体であり、根治的治療は肺移植しか無い。我々は過去に動物実験でFibroblast growth factor family(FGF)の一種であるBasic FGF(bFGF)を徐放するゼラチンビーズを肺気腫モデル犬の肺動脈末梢に塞栓させることにより微小血管の増生・肺泡構造の再生・酸素化の改善を証明した。しかし、循環動態悪化の可能性がある肺動脈へのビーズ塞栓を臨床応用することは倫理・安全性の問題から困難であり新たな投与方法が必要と考えた。臓側胸膜直下には豊富なリンパ網が発達しているため臓側胸膜にbFGF徐放シートを貼付することで血管新生を誘導して、肺泡構造の再生が得られるのではないかと仮説を立て本研究に至った。

(2) 方法

15頭のビーグルを用意した。5頭に左下葉切除を行いnormal group(n=5)とした。

10頭に、我々が過去に世界で初めて報告したエラストーゼを両下葉に気管支鏡下投与する方法で、両下葉肺気腫モデル犬を作成した。エラストーゼ投与4週間後に10頭の内、5頭に左小開胸を行いbFGF徐放ゼラチンシートを臓側胸膜に貼付してbFGF+ groupとした。残りの肺気腫モデル犬5頭には生理食塩水を含有したゼラチンシートを貼付しbFGF- groupとした。シート貼付後4週間で貼付した左下葉を摘出した。右下葉も同時に摘出してemphysema groupとした。図1に研究プロトコルを示した。肺気腫の評価は平均肺胞径(Mean liner intercept)を用いて比較した。

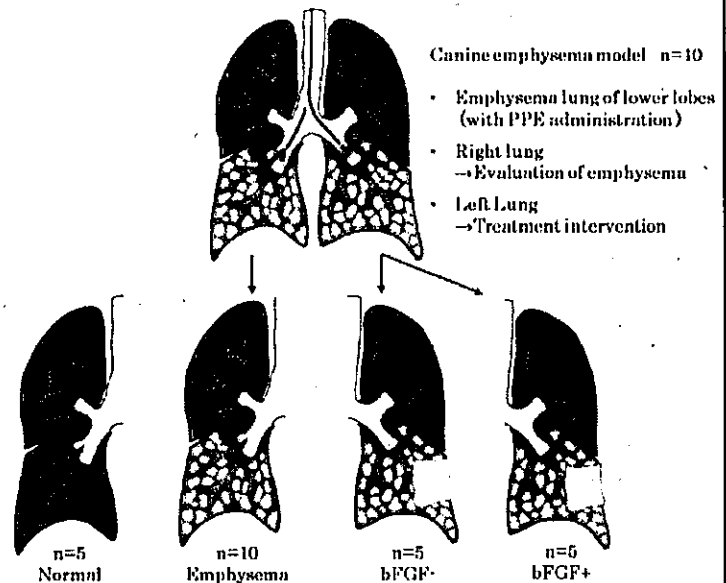


図1: 研究プロトコル

また微小血管の増生は第八因子による免疫染色を用いて単位面積あたりの血管総数を比較した。

(3) 結果

MLIはEmphysema群がNormal群より有意に高値(177.7±36.76 vs. 61.96±7.346 μm; P=0.00001)でありエラストラーゼにより肺気腫が完成された(図2)。

bFGF+群がbFGF-群と比較して有意に低値であり肺泡構造の再生を証明した。(110.0±24.38 vs. 208.9±33.08μm; P=0.0006) (図3)。

図4に各群のHE染色病理所見を示した。

単位面積あたりの微小血管数はbFGF+群とbFGF-群に有意な差は認めなかった(12.20±3.007 vs. 5.35±2.3425; P=0.075)が、bFGF+群と肺気腫群を比較すると有意な血管増生を認めた(12.20±3.007 vs. 4.57±0.8896; P=0.012) (図5)。

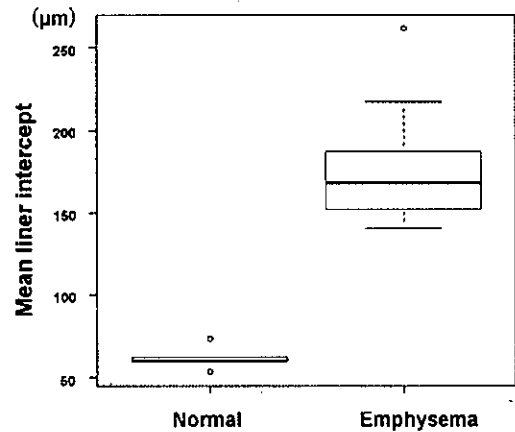


図2:Normal群と emphysema 群の Mean liner intercept

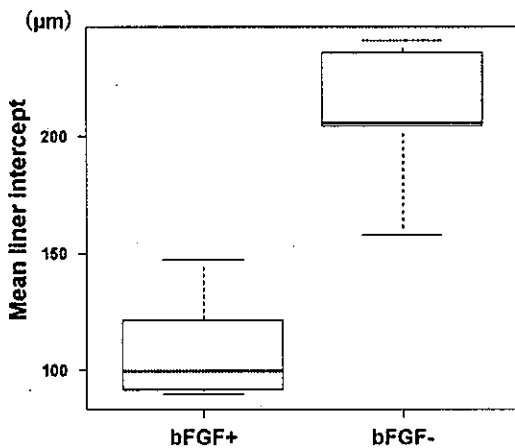


図3:bFGF+群と bFGF - 群の Mean liner intercept

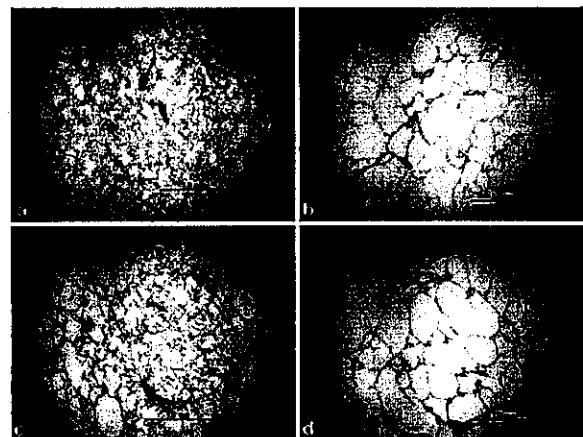


図4:各群の顕微鏡写真(HE染色 弱拡大)
a:normal b:emphysema c:bFGF+ d:bFGF-

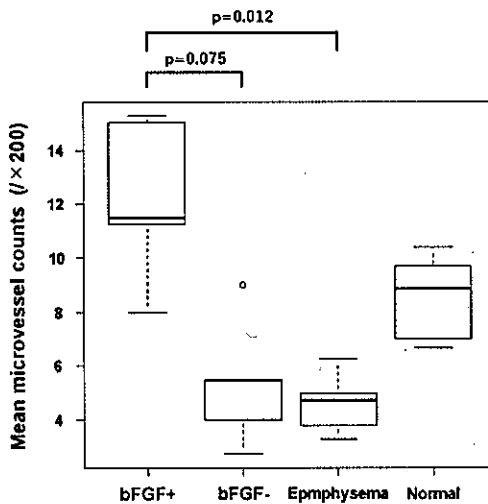


図5:各群の 微小血管数

(4) 結論

bFGF徐放ゼラチンシート臓側胸膜貼付によって肺気腫モデル犬の肺泡構造の再生と微小血管増生を証明した。

掲載誌名	Surgey today		
(公表予定) 掲載年月	2022年1月頃 掲載受理2021年11月 15日	出版社(等)名	the Japan Surgical Society
Peer Review	有 無		