

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	數佐 洋美
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Strong adhesiveness of a new biodegradable hydrogel glue, LYDEX, for use on articular cartilage (自己分解性を有する生体接着剤 LYDEX の関節軟骨に対する接着性の検討)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	青山	裕彦
審査委員	教 授	木村	浩彰
審査委員	教 授	横田	和典
〔論文審査の要旨〕			
<p>現在、臨床で使用されている生体接着剤の多くはフィブリン糊であるが、近年、自己分解性を有する、食品添加物由来の二液混合型生体接着剤 (LYDEX) が京都大学の玄らによって開発され (2007)、臨床への実用化に向けて様々な報告がなされている。LYDEX はアルデヒドデキストランとポリリジンの二液を混合することによってシッフ反応を起こしゲル化する生体接着剤である。アルデヒドデキストランは馬鈴薯などに含まれているでんぷんや、デキストランにアルデヒド基を導入したものである。ポリリジンは防腐剤として使用される食品添加物のひとつである。現在臨床で使われているフィブリン糊は血液製剤の一つであり、肝炎ウイルスなどの感染の危険性、接着力が弱いこと、高価であることといった問題があるが、この LYDEX は、食品や、すでに使用が認められている食品添加物を原料としていることが最大の特徴である。我々はこの LYDEX の軟骨損傷治療への応用をめざし、その、関節軟骨に対する接着力と毒性を評価した。</p> <p>まずミニブタの大腿を用いて引っ張り試験を行った。LYDEX を用いた L 群 (N=5) とフィブリン糊であるボルヒール®を用いた F 群 (N=5) とで比較した。引っ張り試験機の下段にミニブタの大腿骨顆部あるいは脛骨の顆部を軟骨が上になるように、挟み、固定した。軟骨面を乾いたガーゼで軟骨を傷つけないように優しく拭き、可能な限り湿気を除去した後、LYDEX を塗布し、コラーゲン膜を乗せ、100 g の重しを乗せて 5 分間接着させた。この</p>			

際、コラーゲン膜が実際に接着している範囲をマーカーで印をつけ、接着面積を測定した。張力負荷速度、毎分 10mm にて初期張力を測定した。初期張力を接着面積で割ることで接着力とした。L 群では $1.5 \pm 0.4 \text{ N/cm}^2$ 、F 群では $0.4 \pm 0.2 \text{ N/cm}^2$ であり、L 群は F 群に比べて有意に接着力が大きく、LYDEX はフィブリン糊に比べて約 3.8 倍の接着力があるといえた。

次に、12 週 SD ラットの関節軟骨に LYDEX を用いてコラーゲン膜を貼った。対照実験として、ラットの関節を展開するもそのまま閉じたシャム手術を行った。膝関節を内側アプローチにより展開し、乾いたガーゼで可能な限り湿気を除去し、LYDEX を約 0.3ml 用いてコラーゲン膜を膝蓋溝に貼付した。5 分静置した後、5-0 ナイロンを用いて膝関節包を閉じた。一週間後、膝関節を切除し、評価した。

マクロ病理学的に、腫脹や熱感、発赤、感染は認められなかった。ヘマトキシリン-エオジン染色、サフラニン O 染色した組織標本を用いて、病理組織学的スコアリングを行った。滑膜組織で水腫、炎症性細胞浸潤、滑膜細胞増殖、肉芽組織形成、線維化、関節腔内滲出物の各項目を、大腿骨滑車溝と膝蓋骨ではパンプス形成や軟骨破壊、骨破壊の各項目を 0 点から 4 点で評価し、合計スコアで評価した。最大スコアは 48 点となる。病理組織学的スコアにおいて対照群との間に有意差はなかった。さらに、II 型コラーゲン、TNF α 、IL-6 に対する免疫染色を行ったが、対照群との違いは認められなかった。

玄らは 2007 年に牛皮を用いて接着力試験を行っており、LYDEX がフィブリン糊に比べて 4 倍の接着力があることを報告している。Araki らは LYDEX をビーグル犬の肺の空気漏出部に塗布する実験を行い、術後 6 か月で線維症なしに正常肺組織が修復されていたと報告し、Takaoka らは眼球表面の羊膜移植による再建で LYDEX を使用し、従来の縫合による方法と比較して炎症反応に有意差はないと報告している。

今回我々は、関節軟骨とコラーゲン膜の接着試験を行い、LYDEX がフィブリン糊に比べて 3.8 倍の接着力があること、さらに関節軟骨に対して毒性が認められないことを示した。一方、実際の関節軟骨は平坦ではなく丸い形状をしているため、LYDEX を均一に塗布することが難しい。また今回の実験では接着面を乾いたタオルでふくことによって湿気を低減できたが、実際に生体に貼るときには湿気の低減は困難と考えられる。これらの問題を解決し、LYDEX の実用化が実現すれば、整形外科領域における、軟骨損傷等の治療法のさらなる発展が期待できる。例えば、自家培養軟骨移植術では、コラーゲン膜や骨膜で移植片を覆って固定しているが、LYDEX を用いれば、移植片を移植部位に直接貼付することが可能になるのである。

以上の結果から、本論文は新たに開発された生体接着剤の関節軟骨損傷治療への適用が有効であることを示しており、このことは整形外科に資すること大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が数佐洋美に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。