

氏 名 大 田 信 一

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 5 6 0 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 0 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 Degradable Gelatin Microspheres as an Embolic Agent: an
Experimental Study in a Rabbit Renal Model

(分 解 性 ゼ ラ チ ン 粒 子 の 塞 栓 物 質 と し て の 応 用 : ウ サ ギ を 用 い た 基 礎 的
検 討)

審 査 委 員 主 査 教 授 松 末 吉 隆

副 査 教 授 谷 徹

副 査 教 授 永 田 啓

論文内容要旨

※整理番号	565	(ふりがな) 氏名	大田 信一
学位論文題目	Degradable Gelatin Microspheres as an Embolic Agent: an Experimental Study in a Rabbit Renal Model (分解性ゼラチン粒子の塞栓物質としての応用：ウサギを用いた基礎的検討)		
<p>【目的】 分解時間や粒子径を自由に設定することができるゼラチン粒子を作製し、ウサギの腎動脈に対して塞栓物質として使用した場合の塞栓効果や分解性について血管造影および病理学的上より検討した。</p> <p>【方法】 血管造影手技：動物実験計画は、滋賀医大動物実験委員会に承認され、滋賀医大動物取り扱い規約に基づいて行った。ゼラチン粒子の分解時間は自由に設定できるが、今回は血管外組織であるマウスの皮下組織において7日で分解するものを使用し、3種類の粒子径、グループ1：35～100μm、グループ2：100～200μm、グループ3：200～300μmのものを作製した。対象は体重2.5～3.0kgの日本雌ウサギ16羽24腎を用いた。全身麻酔下でウサギの右大腿動脈をカットダウンし、血管造影手技に基づいて4Fr sheathを挿入し、腎動脈を選択した後、血管造影を施行した。その後、3種類の内いずれかの径のゼラチン粒子5mgを2mlの非イオン性造影剤50%濃度に混ぜてTAEを施行した。それぞれのグループで2羽づつ、直後・3日後・7日後・14日後に血管造影を施行した。同じ腎臓で経時変化を観察できたウサギもあった。</p> <p>分析：最後の経過観察の血管造影直後に、犠牲死させて、腎臓を外科的に摘出した。腎血管造影はX線フィルムで評価した。血管造影は主に造影不良域の大きさに注目し、腎皮質の大きさが約7mmであることから、径が7mmより小さなものを小とし、7mmより大きなものを大とした。</p> <p>摘出腎は冠状断にし、HE染色を行った。病理学的な分析は腎実質の虚血性変化を二次的な血管壁の変化に注目した。またゼラチン粒子の塞栓レベルにも注目し、小葉間動脈・弓状動脈・葉間動脈に分類して評価した。ゼラチン粒子の分解は、以下の4グレードに分類して評価した。グレード0：粒子は元の円形もしくは軽度の空洞を認める。グレード1：サイズが小さくなり、粒子内の中等度の空洞を認める。グレード2：粒子のサイズ変化や空洞形成が著明である。グレード3：粒子を認めない。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

血管造影上の塞栓効果：経過観察の血管造影では全例に腎末梢に楔状の造影不良域を認めた。グループ1では6例中4例で7mm以下の小さな造影不良域を認めたが、2例は7mmを超える大きな造影不良域を認めた。グループ2では6例中1例で小さな造影不良域、2例で大きな造影不良域、3例でどちらも含んだ造影不良域を認めた。グループ3では全例で大きな造影不良域を認めた。

病理学上の塞栓効果：グループ1では主に小葉間動脈に到達しているのに対して、グループ3では葉間動脈に到達していた。3日後以降では大きい粒子のグループも小葉間動脈まで達していた。グループ1の中には凝集した粒子が葉間動脈を塞栓しているものが認められた。3日後以降で、全ての例に腎実質の梗塞が認められたが、これらの梗塞領域は、塞栓された動脈の灌流領域と一致していた。3日後以降では全例で粒子が塞栓している血管壁に多数の白血球浸潤を認めた。時間経過とともに、血管壁に線維化も認められた。

血管造影上の分解時間：14日の経時変化を追えたのは5例あるが、2例で塞栓血管の再疎通が確認された。

病理学上の分解時間：2例を除いて、残存粒子が確認された。しかし、3日後では全例グレード0、7日後では全例グレード1、14日後では6例中4例でグレード2、1例でグレード3であり、経時的な粒子の分解が確認された。

【考察】

作製したゼラチン粒子には、いずれの径でも十分な阻血効果があることがわかった。また、粒子の大きさによって、塞栓部位が異なり、小さい粒子ほど、より末梢の動脈まで到達することがわかった。しかし、小さい粒子でも大きな梗塞を生じることがあったが、これは凝集した粒子が中枢の動脈を塞栓しているためである。この原因として、小さい粒子は、ゼラチンという物質の特性や粒子の表面チャージにより影響されやすく、凝集しやすいためと思われる。これを避けるために、小さな粒子を使用する場合は、十分量の水で粒子をよく分散させてから投与する必要があると思われる。

ゼラチン粒子の血管に対する反応は、白血球の浸潤と線維化が認められたが、これは現在、塞栓物質として使用されているジェルフォームで報告されているものと同様であった。

今回の実験からは正確なゼラチン粒子の分解時間はわからなかった。しかし、経時的にゼラチン粒子の分解が確認され、血管内で十分に分解されていくことがわかった。さらに血管内では皮下などの血管外に比べて、ゼラチンの分解時間が延長することがわかった。これは、皮下ではゼラチン分解酵素が容易にゼラチン粒子に接触できるのに対して、血管内ではゼラチン粒子が血管を閉塞してしまい、血流が途絶え、酵素が接触し難いためではないかと思われる。

【結論】

ゼラチン粒子はいずれのサイズでも分解吸収性塞栓物質として応用可能である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	565	氏名	大田 信一
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>Transarterial Embolization (TAE) は腫瘍や出血に対する有効な治療法で、ゼラチンや PVA などの塞栓物質を用いた研究や臨床応用が進められている。本研究では、再生医療で薬剤や成長因子を徐放する足場として用いられている吸収性材料であるゼラチン粒子に着目し、異なるサイズのゼラチン粒子をウサギの腎動脈に対して塞栓物質として使用した時の塞栓効果や分解性について血管造影検査と病理学的所見から検討した。</p> <p>その結果、血管造影上の所見として全例に楔状の造影不良域を腎末梢に認め、その範囲は粒子径の大きさに比例していた。病理学的所見では全てに腎実質の梗塞所見を認め、小さな粒子径の群では小葉間動脈を塞栓し、大きな粒子径では葉間動脈レベルを塞栓していた。病理学的所見で経時的な粒子の分解が確認され、一部の症例で塞栓血管の再開通を認めた。</p> <p>本研究は、臨床に使用されている粒子径より小さな径の吸収性塞栓物質を用いてウサギモデルにて腎実質に阻血を生じさせることに成功した。さらに、本研究で用いたゼラチン粒子は、抗癌剤の徐放が可能で悪性腫瘍に対する低侵襲治療法として臨床での応用が期待される。</p> <p>以上の研究は、吸収性塞栓物質（ゼラチン粒子）の生体内での有効性を確認したもので、悪性腫瘍、出血性疾患の低侵襲治療の発展に重要と考えられ、博士（医学）の授与に値するものと判定された。</p>			
(平成 20 年 2 月 4 日)			