

氏 名 (本 籍) 松 林 景 二 (京都府)
学 位 の 種 類 博 士 (医 学)
学 位 記 番 号 博 士 第 4 5 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 1 5 年 9 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目 Improved Left Ventricular Aneurysm Repair with Bioengineered Vascular Smooth
Muscle Grafts.
(平滑筋生体再生グラフトを用いた左心室瘤外科的治療の検討)

審 査 委 員 主 査 教 授 谷 徹
副 査 教 授 松 末 吉 隆
副 査 教 授 山 本 学

論文内容要旨

※整理番号	452	(ふりがな) 氏名	まつばやし けいじ 松林 景二
学位論文題目	Improved Left Ventricular Aneurysm Repair with Bioengineered Vascular Smooth Muscle Grafts. (平滑筋生体再生グラフトを用いた左心室瘤外科的治療の検討)		
<p>【目的】</p> <p>近年、左心室瘤に対して左室 volume reduction ならびに左室 geometry の維持という観点から、endoventricular circular patch plasty (EVCPP) いわゆる Dor 手術がはば広く行われるようになってきた。しかし、EVCPP の問題点として経年的に左室の再拡大を来しうる事が報告されるようになった。そこで、我々は左室癒痕組織を切除した後、従来の EVCPP では非吸収性合成ポリマーを補填しているところへ、自己筋性生体再生グラフトを用いて置換することにより、左室の再拡大を予防し、心機能を改善しうるのではないかと考え、ラット虚血心筋症モデルを用いて検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>雄性ラット大動脈より採取し、培養した血管平滑筋細胞 (500 万個) を合成 PCLA (sponge polymer of ϵ-caprolactone-co-L-lactide reinforced with knitted poly-L-lactide fabric) パッチに播種し、さらに 2 週間培養を行うことで、筋細胞の再構築を促し、平滑筋細胞播種性 PCLA グラフトを作成した。同時に、同系ラットの左冠動脈前下行枝を近位部で結紮し、貫壁性心筋梗塞モデルを作成した。冠動脈結紮 4 週後に、平滑筋細胞播種性 PCLA グラフト (n=15) あるいは細胞非播種性 PCLA グラフト (n=12) を使用して、左室梗塞巣を完全に切除した後、左室パッチ形成・修復を行った。我々の方法と従来の EVCPP との大きな相違点は、使用するグラフト材質の他、対象がラットという小動物を使用し、体外循環補助下での手術が不可能であるために、パッチを縫着する位置が左室の内側ではなくて外側に縫着している点である。コントロール群として、シャムオペレーションのみを行った、冠動脈結紮 (心筋梗塞) 群 (n=14)、非冠動脈結紮 (非心筋梗塞) 群 (n=10) を設け、いずれも左室パッチ形成は行わなかった。経時的に心エコーを施行、最終的には摘出心における Langendorff 灌流によって、左心機能の評価</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。

を行った。さらに、移植したグラフトの生体内における組織学的および形態学的検索を行い、PCLA パッチ形成術後の左室リモデリングの評価を行った。

【結果】

左室パッチ形成術 8 週後を動物実験の最終ポイントとして、ラットの心臓を摘出した。平滑筋細胞播種性パッチ群は非播種性パッチ群と比較して、グラフト部分の厚さは保たれ ($p < 0.05$)、その面積も拡大せず保たれていた ($p < 0.003$)。平滑筋細胞播種性パッチ群のみ平滑筋細胞の局在する部分に著明なエラスチン組織の形成を認めた

($p < 0.001$)。心エコー評価による平滑筋細胞播種性パッチ群の左室収縮能は、細胞非播種性パッチ群 ($p < 0.002$)、心筋梗塞コントロール群 ($p < 0.0001$) に比して、有意な改善を認めた。左室容積は、平滑筋細胞播種性パッチ群で非播種性パッチ群より小さく保たれる傾向はあったが、パッチ形成両群間で有意差を認めなかった。パッチ形成両群とも心筋梗塞コントロール群に比して有意に ($p < 0.05$) 左室容積は小さかった。心筋梗塞後の左室心筋の伸展性において、有意差 ($p = 0.006$)こそ認めなかったが、平滑筋細胞播種性パッチ群は非播種性パッチ群と比べるとより改善している傾向を認めた。

【結論】

ラット心筋梗塞モデルに対して、細胞播種性あるいは非播種性 PCLA グラフトを用いて、EVCPP に準じた左室パッチ形成術を施行、心筋梗塞コントロールモデルと比較すると、いずれのグラフトを用いても、左室 volume reduction は可能で、左心機能は改善した。しかし、平滑筋細胞播種性グラフトを使用した左室パッチ形成・修復は、非播種性グラフトと比較して、左室の異常な伸展性・拡張性を抑制し、さらに左室機能を改善した。これは、平滑筋細胞が発現する細胞外マトリックスの再構築能、特にエラスチンの発現により、左室のリモデリングの抑止効果を発揮したことを示唆するものと考えられた。左室梗塞巣に対する外科的治療において、細胞播種を伴わない吸収性合成材料単独よりは、筋性生体再生グラフトを使用する方が、左室再拡大の防止、左室機能の保持に優れているものと考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	452	氏名	松林 景二
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、ラット心筋梗塞モデルにおいて平滑筋組織再生グラフトを用いて左室形成術を施行し、心機能評価ならびに形態学、組織学的定性・定量評価を行い、移植細胞のおよぼす効果を検討したものであり、得られた結果は以下の通りである。</p> <p>1) ラット心筋梗塞モデルに対して、生体吸収性パッチ (PCLA) を用いて、左室形成術を施行し、左室容積を減少し、正常な左室ジオメトリーを復元し得た、2) 左室形成術後、細胞播種パッチ群、非播種パッチ群ともに、グローバルな心機能を改善し、左室拡大を減少させた、3) 平滑筋細胞生着グラフトは、マトリックス形成に寄与し、移植パッチの拡大を防ぎ、左室壁厚を保持し、また、左室の elasticity を改善した、4) 移植細胞はグラフト内で生着し、左室リモデリングの進行を抑制したことにより、左室拡大の抑制効果があるものと考えられた。</p> <p>本論文は、ラット心筋梗塞モデルにおいて、新しい生体吸収性グラフトを用いて、瘢痕組織の切除を伴った左室形成術に初めて成功し、移植された細胞が左室リモデリング、ならびに左室拡大の進行を抑制することを示唆したもので、心臓外科領域における再生治療の有用なモデルになると考えられ、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>なお、本学位申請者は、平成15年8月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
(平成 15 年 8 月 28 日)			