HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	高純度アルギン酸ゲルを使用した半月板修復治療法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	金, 佑泳
Description	配架番号：2452
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13438号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74340
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Wooyoung_Kim_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　金　佑泳

審査担当者　　主査　教授　山本　有平
副査　教授　荒戸　照世
副査　教授　田中　真樹
副査　教授　生駒　一憲

学 位 論 文 題 名

高純度アルギン酸ゲルを使用した半月板修復治療法の開発
（Development of a surgical technique for meniscal wound repair using an ultra-purified alginate gel）

半月板は、大腿骨と脛骨の間の内・外側に存在する三日月型の線維軟骨組織であり、大腿骨から脛骨にかかる強大な荷重を分散する荷重緩衝作用、および膝関節の安定性保持作用を有する。半月板組織は、辺縁部以外は無血管領域であるため自己修復能に乏しく、損傷すると切除せざるを得ないことが多いのが現状である。しかし、半月板が失われると、時間の経過とともに関節軟骨損傷が起こり、最終的に変形性膝関節症が惹起される。しかし、半月板を再生させるための研究は極めて少なく、半月板同種移植、人工半月板、滑膜細胞移植など報告は散見されるが、本邦において臨床的に実用できる治療はまだ存在しない。

UPAL gel は、スキャホルドとして、未分化細胞に対して優れた細胞増殖能、軟骨分化誘導能を持つ。また動物の骨軟骨欠損モデルにおいても、骨髄間葉系幹細胞移植を併用することで良好な軟骨修復が得られ、このマテリアルは硝子様軟骨による軟骨修復を促進するのを呈した。これらの硝子様軟骨への研究結果に基づいて、本基材は半月板再生における人工マトリクスとしても用いることができる可能性があるとの仮説を立て検証した。そして、 in vivo 凍結解凍法（freeze-thaw method）を用いて損傷した半月板の修復組織をなしている組織、細胞が滑膜から由来したのを明らかにした。

審査にあたり、主査山本教授から研究で用いた UPAL ゲルは生体内で分解されるか吸収されるか、 UPAL ゲルは海藻から抽出したものであるが、それを人工的に製造することはできないか、細胞由来追跡実験において、UPAL ゲルを用いる必要があったかについて質問があった。 申請者は、 UPAL ゲルは生体内で分解(Biodegrade)するのであり、これまでアルギン酸を用いた研究の論文の中、それを人工的に合成したという論文は未だなかったし、半月板自体は自己修復能が弱いので、やむを得ず UPAL ゲルを使ったと回答した。　副査田中教授からは高脂血症の治療薬である Simvastatin を半月板組織の修復、再生に用いた研究を例として挙げてこれまで同一テーマの研究でその修復メカニズムを糾明した研究はないか、もしあればどう説明しているかについての質問があった。申請者はこれまでの研究たちも自分のマテリアルがどのメカニズムで組織の再

生を引き起こしたかについては半月板細胞又は滑膜が関与するだろうと推測するだけで詳しい説明はなく、本研究が半月板の修復メカニズムにあって、Intact な滑膜の役割を in vivo 実験で最初に明かした研究であると回答した。副査生駒教授からは術後動物の動きと疼痛の程度が評価できたか、モデリングとして円形欠損モデルはヒトの臨床症例とは距離があるのではないかについての質問があった。申請者は動物は術後直後には痛みのせいで動きたがらなかったが、2 週後からは普通の動きを回復したが、未だ実験動物の疼痛と動きの程度を定量的に評価する Criteria は確立してないと回答し、円形欠損モデルはウサギを用いた同一テーマの研究を比較、検討した結果として採択したのであると回答した。　副査荒戸教授からはモデルとして採択した円形欠損の重症度はどのくらいであるか、本研究の UPAL ゲルの濃度について、その濃度で行なった理由があるか、UPAL ゲルを用いて細胞由来追跡実験を行なった研究の結論が他の半月板研究にも適用できるかの質問があった。申請者は円形欠損は無処置では修復できないほどの損傷であり、本研究の円形欠損の直径 2mm は従来の円形損傷モデルの直径 1.5mm より大きくすることで自己修復させないようにしたと回答し、UPAL ゲル濃度については先行研究であった関節軟骨再生研究の頃比較して採択した濃度を今回の半月板再生研究に採択したのであると回答した。そして、UPAL ゲル自体はどんな外部細胞成分もなく、損傷部を埋めている UPAL ゲルに遊走する細胞は本来の生体から由来するのであり、UPAL ゲルはこの細胞たちを留まらせるだけなので、他の半月板再生研究にも適用できると回答した。

この論文は、従来から修復困難とされている半月板損傷に対する治療成績を向上させるのみならず、修復の主な担い手が滑膜であることを明かしたことで向後、半月板の再生医療及び組織工学の研究に重要な方向を提示すると期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。