



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on developing a water-soluble polymer bearing adjacent cation-aromatic sequence as a novel embolic material [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	金, 芝萍
Description	配架番号 : 2757
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15439号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89942
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	JIN_Zhiping_review.pdf, 審査の要旨



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 芝萍

主査 教授 工藤 與亮
審査担当者 副査 准教授 山崎 美和子
副査 教授 藤山 文乃

学 位 論 文 題 名

Studies on developing a water-soluble polymer bearing adjacent cation-aromatic sequence
as a novel embolic material

(新規塞栓物質としてのカチオン-アロマ配列隣接型水溶性高分子の開発に関する研究)

脳動静脈奇形や脳動脈瘤などに対する血管内塞栓療法には液状塞栓物質が広く用いられているが、マイクロカテーテルとの固着や有機溶媒使用などの課題がある。本研究では正に帯電した高分子ポリマーを水様性の液状塞栓物質として用い、負に帯電した血球やタンパク成分を凝集させて塞栓を形成するという新しい機序の液状塞栓物質の研究開発が行われた。4種類のポリマーが合成されたが、いずれも1分以内に血液と急速に相互作用し、安定な血液ゲルが形成され、Rheometerによって粘弾性を示すことが明らかとなった。ポリマーのカテーテル注入抵抗やカテーテルとの固着性も低く、血管内塞栓療法に適切な特性を有することが示された。生体適合性試験では有意な毒性を認めず、ラットの大腿動脈を用いた模擬塞栓術において安定した血栓が形成されることが発表された。

審査にあたり、副査の山崎美和子准教授から、血栓と血液ゲルの違いについて質問がなされた。これに対し申請者は、Rheometerによって区別が可能であり、血栓は弾性であるのに対し、ポリマーによって形成された blood gel は粘弾性であると回答した。また、ヒトへの臨床応用の際には血中のコレステロール値や服薬している薬剤、pH、温度など、様々な要因が関与するが、本塞栓物質による血栓形成にどのような影響が出るか、および実験を行った大腿動脈と実際の動脈瘤ではどのような違いが想定されるかという質問がなされた。申請者は、ポリマーは基本的に安定性が高く、周囲環境によってあまり影響されないが、周囲環境の変動については本学にはX線透視施設がないため詳細な実験が困難であり、今後の検討課題であると回答した。さらに、今回開発された物質で形成された blood gel はカテーテルに付着しないと記載があるが、付着していないと判断された根拠を質問した。申請者は、ポリマーとカテーテルの固着性のテストも行っており、商品化されている Onyx18 と比較しても付着性はかなり低いと回答した。

次に、副査の藤山文乃教授から、今回開発されたポリマーが水溶性であり、塞栓物質形成のメ

カニズムが表面電荷によるものから、時間とともにその特性が変化する可能性はないのか、もし変化した場合、他の血管の凝固系・線溶系に影響を与えるなど副作用の懸念はないか、最終的な目標が脳血管系への応用だとすると血管側副路への影響も慎重に検討する必要があるのではないかと質問があった。申請者は、前述の質問と同様に、ポリマーは基本的に安定性が高いが、質問された状況についてはX線透視施設がないため詳細な実験が困難であったため、今後の検討課題であると回答した。また、生体適合性の試験ではCD3陽性細胞の存在が言及されているが、画像が低倍率すぎて、どの細胞がCD3陽性なのか識別できないという指摘があった。申請者は、画像を追加することを検討すると回答した。さらに、この手法の安全性が確立された場合、肝細胞癌などに対する塞栓術などへ応用することは可能かどうかという質問があった。申請者は、今回のポリマーは脳神経外科領域で開発されたものであるが、将来的には全身領域にも応用可能と考えていると回答した。

最後に、主査の工藤與亮教授から、凝固性の試験結果は1分後以降が提示されているものの、実際の凝固はもっと早い段階で始まっているのではないかと質問があった。申請者は、その通りであり凝固開始は即座に生じているものの、1分以内の定性的・定量的評価を安定して行うことが困難であったため、1分後以降の結果としてまとめたと回答した。また、検討した濃度が30mg/ml、40mg/ml、50mg/mlであり、濃度幅が狭いという指摘があった。申請者は、ポリマーの性質として濃度を幅広く検討するよりも、体積と合わせた総量として凝固能を検討するのが適切と考えていると回答した。さらに、血液ゲルや血栓の長期的安定性、pH依存性、神経毒性についての質問があり、回答者はポリマーや血栓は基本的に安定であり神経毒性も想定されていないが、今後の検討課題でもあると回答した。最後に、臨床応用や製品化についての質問があり、申請者は現段階では初期検討であるものの、将来的にはGLP試験や臨床試験、薬事取得などを考えていきたいと回答した。

上記のように、全ての質問に対して申請者は適切に回答した。研究の立案、統計解析、結果の解釈について、また今後の研究への展望ならびに臨床応用についても十分な理解と考察が得られていると考えられた。

本論文の成果は、将来的に脳神経外科領域に限らず、全身をターゲットにした新しい機序の液状塞栓物質としての臨床応用が期待される。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単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。