HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ポリグリコール酸シートと塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道狭窄に対する新規予防法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	西村, 友佑
Description	配架番号：2817
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15688号
Issue Date	2023-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91345
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NISHIMURA_Yusuke_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　西村　友佑

主査　　教授　武冨　紹信
審査担当者　副査　　准教授　夏賀　健
副査　　准教授　和田　はるか

学 位 論 文 題 名

ポリグリコール酸シートと塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道狭窄に対する新規予防法の開発

(Application of polyglycolic acid sheets and basic fibroblast growth factor to prevent esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs)

本研究で申請者は、ブタを用いた食道内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD ; Endoscopic submucosal dissection)の術後モデルに対してポリグリコール酸シートと塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF ; basic fibroblast growth factor)の併用による狭窄予防効果を検討した。

全身麻酔下で 20-25 kg のブタの下部食道に全周性、長軸 3 cm の ESD を行いモデルを作成し、コントロール群、PGA シートを単独で使用する群(PGA 群)、PGA シートに bFGF を含有させて併用する群(PGA + bFGF 群)の 3 群で検討した。評価項目としては、食道粘膜狭窄率と病理学的評価を行った。結果としては、PGA + bFGF 群ではコントロール群と比較して有意に狭窄が予防された。病理学的な検討では、PGA 群ならびに PGA＋bFGF 群で、コントロール群と比較してαSMA や Calponin-1 の発現が抑制されていた。PGA＋bFGF 群では全体が均一でムラのない線維化が生じたことも示した。

さらに申請者はラット歯根膜由来間葉系幹細胞を用いた in vitro の実験を行った。線維芽細胞の分化を誘導する条件においても、bFGF を添加することで維持条件と比較して有意にαSMA の発現が抑制され、Calponin-1 についても同様の傾向がみられた。1 型コラーゲンをコードする COL 1a1, 1a2 についても同様で、特に 1a1 の発現は有意に抑制された。蛍光染色でも線維束や Calponin-1 の発現が bFGF によって抑制されており、これらの結果から、bFGF の持つ抗線維化作用がブタ実験の結果につながったことを示した。

審査にあたり、まず副査の夏賀准教授より、フィブラストスプレーは組み換え型ヒト線維芽細胞増殖因子であるが、組み換え型の作成にあたって混入した bFGF 以外の物質が結果

に影響した可能性がないか質問があった。申請者は、添付文書上抗線維化作用を有すると考えられる物質は bFGF のみしか記載がなく、bFGF の作用であると考えている旨を回答した。

次に、ラットの歯根膜由来の間葉系幹細胞は、食道 ESD モデルを模倣するのに一般的なものであるのか質問があった。申請者は、この細胞は TGF-β1 の刺激の有無で線維芽細胞への分化が厳密にコントロールされており、食道 ESD 後の線維化を mimic するのに用いやすいと考えたと回答した。

副査の和田准教授からは、bFGF は筋線維芽細胞への分化を誘導させるのではと質問があった。申請者は、線維芽細胞増殖因子という名前が混乱を招きやすいが、実際には線維芽細胞の中に存在する幹細胞への栄養因子であり、幹細胞を増殖させるのに関与するが線維化を直接的には引き起こさない旨を回答した。

主査の武冨教授からは、bFGF 単独群を設定しなかった理由について質問があった。申請者は、既知の PGA シートへの上乗せ効果を評価するため PGA 群との比較を優先したが今後は bFGF を単独で散布した群も検討すると回答した。また、コントロール群にフィブリン糊を散布していない理由について、申請者は、既報でフィブリン糊自体には狭窄予防効果がないと報告されており、コントロール群は ESD 後の創部に何も施さない群と設定した旨を回答した。最後に、臨床応用に向けた課題について質問があった。申請者は、病理学的評価の結果を待たずに、癌のあった部位に bFGF を投与して良いかがネックになるが、患者背景などを含めたリスクベネフィットを総合的に考え、使用も考慮すべきと考えている旨を回答した。

本研究の基礎論文は現在投稿中であり、国際学会において高く評価され、今後の食道 ESD 後の狭窄予防の新規治療法になることが期待される。

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。