

博士論文の概要

(2014年 12月 1日 提出)

論文題目

臓器移植のための脱細胞化組織の作製とその生体適合性に関する研究

指導教員

藤里 俊哉



大学院 工学研究科
博士後期課程

生体医工学

専攻

申請者氏名

石野 直明



大阪工業大学大学院

概 要

臓器移植は、ある臓器が病気や事故によって、重度の機能不全に陥った場合の有効な治療方法の一つである。2010年、改正臓器移植法が全面施行されたが、このような法改正、あるいは医療技術の進歩によって、臓器移植を受ける患者数は年々増加している。しかし、依然として、臓器移植を希望する患者数はドナー件数を大きく上回っており、多くの患者は、移植を希望しても、すぐに臓器提供を受けることはできない。人工臓器の開発は、臓器移植の代替手段として、古くから多くの研究者が、精力的に研究を進めている。人工血管や人工弁は、本邦において、年間数万例の移植手術が行われており、人工臓器の開発は、一定の成果を上げている。しかし、ヒトの臓器の機能を完全に模倣した人工臓器は、未だ存在せず、臓器移植を必要とする患者すべてに、有効な人工臓器を提供することはできない。近年、iPS細胞などの幹細胞研究が盛んに行なわれ、臓器再生への応用が期待されている。しかし、細胞から、ヒトへの移植を想定した、立体的な臓器を構築することは容易ではなく、このような技術が確立されるのは、もうしばらく先のことだと思われる。

脱細胞化技術は、生体組織の複雑な立体構造を完全に模倣した人工臓器作製のための一つの手段として注目されている。脱細胞化組織は、ヒトや異種動物の組織から、拒絶反応の原因となる細胞成分を除去することによって作製される。これまで多くの研究チームが、脱細胞化組織の開発に取り組み、心臓、肺、肝臓、血管、角膜など、様々な臓器に応用され、その有効性が報告された。しかし、一方では、脱細胞化処理に使用されるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)などの界面活性剤が、レシピエント体内で細胞毒性を示すなどの副作用も報告されている。いくつかの研究チームは、界面活性剤を使用しない独自の脱細胞化法を編み出し、その有効性を報告している。

界面活性剤などのレシピエントにとって非自己の成分を使用することは、少なからず移植後の副作用が懸念される。そこで、著者は、レシピエントから採取した自己由来成分を用いて、脱細胞化組織を作製することが出来れば、生体適合性に優れた人工臓器を開発するための、一つの可能性を示すことができるのではないかと考えた。

本博士論文は、全六章で構成されている。**第一章**(諸言)では、臓器移植の歴史と現状の問題点、本研究を始めるに至った動機、および本研究の目的が達成された際の期待される成果についてまとめた。**第二章**では、レシピエント由来成分を用いた脱細胞化組織作製のための基礎検討として、ヒト血清の異種組織に対する脱細胞化能を検証し、血清による異種組織の脱細胞化を達成するための処理条件の最適化を図った。**第三章**では、ヒト血清の脱細胞化効率を既存法である SDS 処理法と比較することで、血清処理法の有効性を検証した。本章では、始めに、血清処理法と比較するための SDS 処理工程を検討した。そして、脱細胞化処理後の残存細胞成分や組織構造の変化を評価することで、血清処理法の有効性を検証した。**第四章**では、レシピエント血清で処理した脱細胞化組織の生体適合性評価をするために、近交系ラット皮下移植試験を行った。SDS 処理法で作製した脱細胞化組織や未処理の異種組織を移植した際の免疫拒絶反応および石灰化反応と比較することで、レシピエント血清で脱細胞化組織を作製することの有効性を検証した。**第五章**では、新たに開発された人工臓器の抗血栓性を評価するための実験系の開発に取り組んだ。本章では、始めに、ルシフェリンの発光現象を利用した *in vitro* 抗血栓性評価法の実用化へ向けた検証実験を行った。そして、血清処理法や SDS 処理法によって作製した脱細胞化人工血管の抗血栓性評価に応用した。**第六章**は、本研究の総括である。本研究は、レシピエントから採取可能な成分として、血清の脱細胞化能を検証し、血清処理法で作製した脱細胞化組織の生体適合性および抗血栓性評価を行った。ヒトやラット血清は、処理条件を検討することで、比較的短期間で異種組織を脱細胞化することができた。血清を用いた脱細胞化は、石灰化の抑制や、抗血栓性の改善など、多くの

概 要

解決すべき課題が浮き彫りになった. しかし, ラット皮下移植試験の結果において, レシピエント血清で処理した脱細胞化組織は, SDS 処理法と比較して, 移植後の拒絶反応を抑制する効果を示した. 今後, より一層の検討を行う必要があるが, 本研究は, 生体適合性に優れた人工臓器の開発において, 一定の成果を上げることができたと考える.