

## 論文審査の結果の要旨

氏名：三宅悠介

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：An experimental study of wound healing after applying a gelatin-based hydrogel sheet to the resected part of rat submandibular gland

（ラット顎下腺切除部にゼラチンベースハイドロゲルシートを用いた創傷治癒の研究）

審査委員：（主査） 教授 磯川 桂太郎

（副査） 教授 外木 守雄 教授 浅野 正岳

教授 米原 啓之

唾液腺炎や唾石症などの疾患あるいは外傷や放射線治療などで変性、萎縮、壊死に陥った唾液腺組織の治療法に関してのエビデンスは、未だ十分には示されていない。このため、実験動物の唾液腺に、導管結紮、外科的切除あるいは放射線やレーザーの照射などの侵襲を加え、その後の萎縮と再生過程を明らかにするための病理組織・免疫組織化学的な研究が現在も積み重ねられている。外科的部分切除後の再生では、導管断端部あるいは介在部導管の上皮細胞の分裂・増殖によって腺房細胞が新生されると考えられている。しかし、新生を担う細胞の増殖や分化が生じる時系列・範囲と、侵襲の種類・強度とがどのように関連するかについては依然不明な点が多い。免疫組織化学的な局在パターンが示されている成長因子についても、治療目的での投与を至適化させる量的及び時空間的な情報に関わる基礎研究は少ない。近年開発されたゼラチンベースの徐放用ハイドロゲルシートはこうした研究に役立つと考えられる。

そこで、著者は成長因子の局所投与・徐放実験に先行する基礎研究として本研究を企画した。すなわち、実験的侵襲を加えるための規格化した外科的施術の下で成長因子を含まない徐放シートを埋入した場合、唾液腺組織において時空間的にどのような変化と再生が生じるのかを病理組織学的に検討した。ラット顎下腺の尾側中央に生検トレパンを用いて直径3 mmの円形切除部を形成し、ここに同じ大きさの徐放シートを移植した。移植3, 5, 7, 10, 14, 21日後に顎下腺を摘出し、通法に従ってパラフィン切片を作製し、病理組織学的な観察のためにヘマトキシリン-エオジン染色を、また、腺房細胞とその成熟度の視認のために分泌顆粒を赤染させる過ヨウ素酸シッフ染色を行った。また、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の特異抗体による免疫組織化学的染色によって、侵襲部位における萎縮・再生過程での細胞増殖活性の分布や変化を検討した。

その結果、以下の結果を得た。

1. 徐放シートは、埋入後サイズが徐々に減少し、7日目までに当初サイズの約1/3となり、10日目にはほぼ完全に消失していた。シートを埋入した円形切除部の周囲には、病理組織学的な所見に基づいて萎縮領域と壊死領域がみられ、その外周に異常を認めない唾液腺組織が観察された。
2. 萎縮領域においては、腺房細胞の萎縮および数の減少が認められ、細胞数の減少は施術後7日目において最も顕著であった。しかし、10日目以降になると、腺房細胞が次第に再生、増加することが判明した。壊死領域においては、施術後7日目に導管様構造物とともに扁平上皮細胞巢が出現し、10日目には新生腺房細胞が出現し、その数は21日目に至るまで徐々に増加した。しかし、壊死領域では、萎縮領域とは異なって、領域全体に及ぶほどには再生されるに至らなかった。
3. 細胞の増殖活性の上昇を示すPCNA陽性の組織化学的反応は、施術後7日目に導管様構造物および上皮細胞巢における細胞で確認され、その後は、新生腺房細胞においてもPCNA陽性反応が確認されるようになった。

以上の結果は、規格化した施術による円形切除部に徐放シートを移植するという新たな実験手技とその切除部への徐放シート材の埋入という侵襲が、唾液腺組織に引き起こす病理組織学的変化を明らかにしたものであり、成長因子等の徐放性投与実験を今後展開していく上での基本情報を提供することから、唾液腺研究ならびに関連する歯科臨床の分野に寄与するものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和2年3月11日