

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09473

研究課題名(和文)食道ESD後難治性狭窄に対する自家細胞移植を用いた狭窄予防効果に関する研究

研究課題名(英文) Stenosis prevention using autologous cell transplant for refractory stricture after esophageal ESD

研究代表者

櫻井 直 (Sakurai, Tadashi)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40451570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)後に生じる難治性食道狭窄を予防する目的で、生体吸収ステント留置、自家細胞移植、および両者を組み合わせた手法の効果を検討した。ステント留置のみでは狭窄発症を遅らせることはできたが狭窄予防効果は認めなかった。また、ステントを粘膜切除部に長期に留置するには縫合やクリップなどの工夫が必要なが判明した。自家細胞移植は、上皮化を早める効果は若干認めしたが、狭窄予防には至らなかった。両者を組み合わせた方法でも、ステントの固定、留置が安定しないこともあり、明らかな狭窄予防効果は認めなかった。今後、ステントの固定法を工夫し、効果を確かめることが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討では、ESD後の難治性狭窄の予防法の確立には至らなかったが、今後の課題が明らかとなった。これらの課題を解決し、狭窄予防法が確立されれば、これまでESD適応外とされてきた全周性病変や長径が大きい病変もESDで治療可能となる。手術をはじめとする侵襲の高い治療法を回避し、ESDを行うことで患者さんのQOLの維持、早期の社会復帰が可能となるため、その意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：To prevent the refractory esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (ESD), we investigated the effects of bioabsorbable stent placement, autologous cell transplantation, and a combination of both methods. Stenting alone could delay the onset of stenosis, but no stenosis-preventing effect was observed. In addition, it was found that ingenuity such as sutures and clips was necessary for long-term placement of the stent at the mucosal resection site. Although autologous cell transplantation had some effect of accelerating epithelialization, it did not lead to stenosis prevention. Even when the both methods were combined, the fixation and placement of the stent were not stable, and no clear stenosis-preventing effect was observed. In the future, it is necessary to devise a method of fixing the stent and confirm the effect.

研究分野：消化器外科、消化器内視鏡

キーワード：ESD後難治性食道狭窄 自家細胞移植 生体吸収ステント

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道早期癌に対し内視鏡的に病変部を切除する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が広く行われている。侵襲の少ない治療法として非常に有用であるが、粘膜切除が3/4以上に及ぶ場合、難治性の食道狭窄が起こり、そのための経口摂取制限がQOLを著しく低下させる。この難治性食道狭窄は解決すべき大きな課題となっている。十分な狭窄予防が必要とされているものの確立した予防法が存在せず、現在はステロイド局所投与や頻回のバルーン拡張術などが行われている。しかし未だに満足な結果は得られていない。以前、我々は口腔内から採取した自家扁平上皮細胞を移植することにより早期に食道粘膜切除部が治癒することを明らかにし報告した。一方、近年、生体吸収性ステントが開発され、良性の食道狭窄に対する効果が報告され始めており、ほかの食道狭窄に対する臨床応用が模索されている。

2. 研究の目的

生体吸収性ステントは主に海外の研究で良性食道狭窄に対して良好な成績が報告されたが、食道ESD後の難治性狭窄について十分な効果は得られていないようである。自家細胞 (扁平上皮細胞、線維芽細胞) 移植を主とする再生医学的手法と生体吸収性ステントの両者を組み合わせた治療法で、食道狭窄を予防できることが期待できる。本研究は食道粘膜切除面に自家細胞移植と生体吸収ステント留置を同時に行うことで狭窄予防が可能か、その効果を明らかにし、臨床応用への基盤とすることを目的としている。

3. 研究の方法

コントロールモデルの作成: 全身麻酔下にブタの食道を長軸方向に約3cmあたり全周性に食道ESDを行う。14日後、食道造影と内視鏡観察を行った後、ブタを犠牲死させ食道を切除し肉眼的観察を行う。その後、パラフィン包埋しパラフィン切片を作成した後、Hematoxylin-Eosin染色し病理組織学的に食道の癒痕、線維化、狭窄を評価する。

生体吸収性ステント留置群: コントロール群と同様に全周性に食道ESDを行った後、生体吸収性ステント (BD stent) (UK Medical, United Kingdom) を留置する。

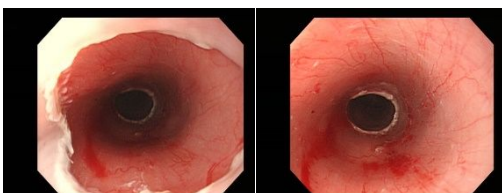
自家細胞移植群: 全身麻酔後、口腔内歯肉をメスで鋭的に採取し、洗浄後、2.5% ディスパーゼ溶液等で処理し扁平上皮細胞、線維芽細胞を単離、培養シート化する。ESD後、残存する粘膜下層に自家細胞シートを内視鏡観察下に移植する。しかし、実験を進めていくうちに、培養シートを十分な量確保することが難しいことが判明し、以降は細胞を内視鏡的に散布する方法に切り替えた。

自家細胞移植+生体吸収性ステント群: 自家細胞移植の後に生体吸収性ステントを留置する。各群の狭窄予防、治癒効果を比較検討する。

4. 研究成果

(1) ESD後、食道狭窄を来すコントロール群を作成し、評価した。

(図1 左ESD直後、右14日後の狭窄)



(2) 生体吸収性ステント留置のみでは狭窄の発症そのものは遅らせることができるが、予防することはできないことが明らかになった。また、ステントを狭窄が生じていない粘膜切除部位に固定することが難しく、脱落も課題となった。ステント留置後にクリップや縫合による固定

が必要なことが判明した。

(3) 自家細胞移植群は当初、培養シートを作成して張り付ける予定であったが、十分な量を作成することができなかつたため、自家細胞を内視鏡下に散布する方法とした。粘膜切除後の上皮化は若干早めることが分かったが、狭窄を改善するほどには至らなかつた。

(4) 自家細胞移植+ステント留置は、固定そのものは可能だが、プタモデルでは早期に経口摂取を開始しなければならないこともあり、多くの症例で14日後には脱落してしまっていた。結果として、明確な狭窄予防効果を証明するに至らなかつた。

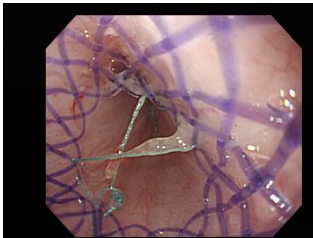


図2 自家細胞移植後にステントを縫合固定



図3 狭窄予防効果は明らかではなかつた（切除標本の肉眼的所見）

以上より、本方法の臨床応用の可能性はあるものの、解決すべき課題が明らかとなった。今後、以下の2点について更なる検討が必要である。

(1) 十分な量の自家細胞の確保と培養シートの作成、ほかの細胞を用いた再生医学的手法
自家細胞を内視鏡的に散布する方法では十分な量の細胞を局所に供給できているか不明な点がある。口腔粘膜からの扁平上皮細胞、皮膚からの線維化細胞などを培養、シート化しておいて、それを張り付ける形での自家細胞移植が望まれる。シート作成までの時間短縮や効率よい細胞分離法などの確立が望まれる。さらに、羊膜細胞や Muse 細胞など、再生医療において新規の細胞が応用されつつあり、これらの検討も強く望まれる。

(2) 生体吸収性ステントの固定、圧着
通常、ステントは狭窄部に留置するため、位置がずれることはないが、狭窄を来す前の段階での留置法を確立することが必要である。限られたサイズ径を大きくすること、バルーンによる内腔側からの圧着などが考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	亀井 尚 (Kamei Takashi) (10436115)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	佐藤 千晃 (Sato Chiaki) (60646800)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	丸山 祥太 (Maruyama Shota) (90746348)	東北大学・大学病院・医員 (11301)	
研究分担者	谷山 裕亮 (Taniyama Yusuke) (00622987)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	