

令和 4 年 4 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K17020

研究課題名(和文) バイオ3Dプリンタによるヒト脂肪幹細胞小口径血管の研究

研究課題名(英文) Small-diameter vessels of human adipose stem cells by bio 3D printer

研究代表者

上 蘭 健一 (Kenichi, Kamizono)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50707180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：3Dプリンタを用いた脂肪幹細胞を用いた小口径人工血管の作成に関しては研究責任者が大学以外の病院勤務であり、コロナ感染症での制限もあり、動物研究施設の使用が困難であった。ラットへの数例の再生血管移植を行ったが、血管開通までは至らなかった。代替研究として3Dプリンタを用いた頭蓋骨・顎骨・四肢骨の組織再建における術前シミュレーションを積極的に行なった。これらの知見を学会発表3回、論文2編で報告している。臨床応用に関しては「頭蓋・顎顔面骨の再建・形成におけるコンピュータ支援製造の有用性の介入研究」としてARO次世代医療センターのプレ審査を受けたが、審査費用が研究費予算を超えたため、取り下げとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コロナ感染症等に伴い、血管構築に関する3Dプリンタでの研究は不十分であったが、顎・頭蓋・四肢骨の3Dモデルを用いた再建支援を大きく研究を進めることができた。臨床において患者様に機能的・構造的な再建が提供でき、学術的な発表ができた。論文作成は2編であったが、第48回日本マイクロサージャリー学会学術集会2021年12月でのシンポジウム口演やASRM 2020 America とThe World Society for Reconstructive Microsurgery 2022, Mexicoと2回の海外シンポジウムでの発表を行い、社会的にも成果を発表する機会を得た。

研究成果の概要(英文)：Regarding the creation of small-diameter artificial vessels using adipose stem cells using a 3D printer, the investigator was working at a hospital other than the university, and there were restrictions due to COVID-19, making it difficult to use the animal research facility. Several cases of regenerated vascular grafts were performed in rats, but the development of vessels was not reached. As an alternative to the above study, we actively performed preoperative simulations of tissue reconstruction of the skull, jaw, and limb bones using a 3D printer. These findings are reported in three conference presentations and two articles. Regarding clinical application, it was pre-examined by the ARO (Center for Advanced Medicine and Clinical Research of Kyushu University) as "intervention study of the usefulness of computer-aided manufacturing in the reconstruction and formation of skull and maxillofacial bone", but it was withdrawn because the examination cost exceeded the research budget.

研究分野：3Dプリンタ 遊離組織移植

キーワード：3Dプリンタ 遊離組織移植 頭蓋・顎骨再建 小口径血管 シミュレーション 脂肪幹細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 自動細胞培養装置(Automatic 'Cyfused' Cell-pro system ver 1:以下 ACP-1) でスフェロイド作成を行い、ヒト幹細胞から小口径構造体まで基本的に全自動で作成する予定であった。
- (2) 四肢の難治性潰瘍をはじめとした、閉塞性動脈硬化症や重度下肢虚血を伴う広範囲の組織欠損に対する小血管を介在させた遊離組織移植の開発を行う予定であった。
- (3) 様々な組織再建における 3D プリンタの研究を行う予定であった。

2. 研究の目的

- (1) コロナ渦での基礎実験が進まないことに伴い、栄養血管の延長を行える薄型穿通枝皮弁による研究を行っていた。
- (2) 広範囲の下腿の軟部組織欠損に対して遊離皮弁での被覆の工夫を行う。
- (3) 3D モデルとして ACP-1 を使用していたが、使用コストが高額であり、実験環境の変化により、より安価に 3D モデルを作成する事での有用性や、種々のシミュレーションに対応するなど 3D プリンタの研究を行なった。

3. 研究の方法

- (1) 薄型皮弁の安全性を報告及び指導した。薄型皮弁の特徴や血管延長などのメリットに関して研究を行う。
- (2) 従来の方法では下腿切断となる可能性が高い下腿の内因性及び外傷での軟部組織欠損に対して、遊離皮弁での早期被覆により救肢した症例を検討する。
- (3) 研究の代替として 3D プリンタを用いた頭蓋骨・顎骨・四肢骨の組織再建における術前シミュレーションを積極的に行なった。

4. 研究成果

- (1) 2021 年に第 48 回日本マイクロサージャリー学会学術集会において、部分的薄型前外側大腿皮弁の安全性の検討の発表指導を行った。本方法での正着率が 98.7%であることを報告した。また、2022 年メキシコでの The World Society for Reconstructive Microsurgery (WSRM) において薄型皮弁の栄養血管の延長などのメリットを含めた内容を Pearls for harvesting alternative flaps in head and neck reconstruction. のシンポジウムセッションで口演予定である。
- (2) 2017 年に第 5 回重度四肢マイクロサージャリーミーティングにて経皮的心肺補助(PCPS)に伴う下腿壊疽を救肢した 1 例及び、2018 年の第 45 回日本マイクロサージャリー学会にて血管型ペーチェット病を有する両側下腿 Gustilo3b 開放骨折の 1 例を報告し、四肢への遊離組織移植の研究報告を行なった。
- (3) 2022 年の第 65 回日本手外科学会学術集会において 3D プリンタを用いた Wrap around flap における移植骨の骨切りシミュレーションの工夫を発表した。また、頭蓋・顎顔面骨の再建・形成におけるコンピュータ支援製造の研究の研究を行なっている。2020 年にシンセス社の Tru match が CAS (computer-assisted surgery) として保険適応となったが、作

製期間、直前修正の難しさ、複数切除パターンへ対応できない、などの問題点があり、下顎悪性腫瘍への応用は限定的となっている。当院では迅速な骨再建が必要な場合や Tru match 作製後に変更が必要な場合などに独自のCuttingガイドを作製し、実体模型として使用し、総合的な判断で顎骨再建を行なっている。Cuttingガイドに関しては基礎研究を行なっている段階である(図 1-5)。これらの研究を進めるにはシステムの開発費に加え倫理審査費用が必要となる。本研究は今後の発展性が十分に見込めるため、今後の研究費の継続が必要と考えられる。

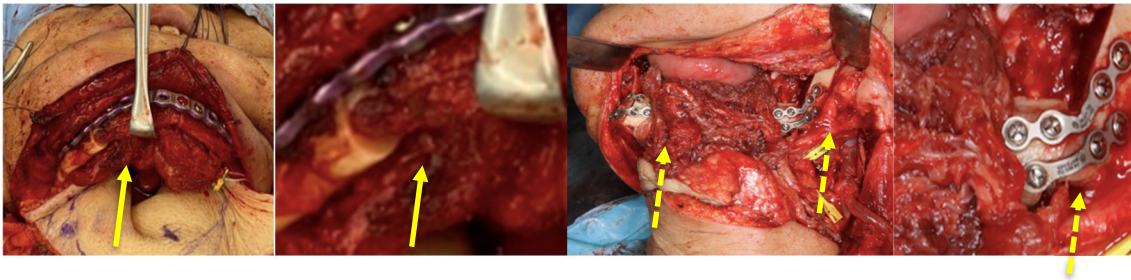


図 | 1 | 2 | 3 | 4

図 1、2 (CAS 未使用例、図 2 は拡大)、3、4 (CAS 使用例、図 4 は拡大) : CAS(Tru Match System: シンセス社)を使用しない場合、目分量で骨切りを行うため、移植骨間に隙間ができてたり(矢印実線)、骨形態のバランスが悪かったりする。しかし、CAS を用いることで、接合面積が広く(矢印点線)、バランスがとれた骨形態の再現が可能となる。



図 5 : 保険適応となっている Tru Match System で作製期間、直前修正、複数切除パターンなどの問題で対応できない場合を想定し、オリジナルガイドの基礎研究を行なっている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ken-Ichi Kamizono , Sei Yoshida , Ryuji Yasumatsu , Hideki Kadota	4. 巻 Jan 15
2. 論文標題 Volumetric changes of transferred free anterolateral thigh flaps in head and neck lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasal Larynx	6. 最初と最後の頁 385-8146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.12.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Seita Fukushima , Noritaka Komune , Kenichi Kamizono , Nozomu Matsumoto , Kazutaka Takaiwa , Takashi Nakagawa , Hideki Kadota	4. 巻 Oct 2;29(10):
2. 論文標題 Use of negative pressure wound therapy to treat a cochlear implant infection around the auricle: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Wound Care	6. 最初と最後の頁 568-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12968/jowc.2020.29.10.568	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inatomi Y, Kadota H, Kamizono K, Hanada M, Yoshida S.	4. 巻 1.28
2. 論文標題 Securing split-thickness skin grafts using negative-pressure wound therapy without suture fixation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Wound Care	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12968/jowc.2019.28.Sup8.S16.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inatomi Y, Kadota H, Yoshida S, Kamizono K, Shimamoto R, Fukushima S, Miyashita K, Matsuo M, Yasumatsu R, Tanaka S, Fukushima J.	4. 巻 41-1
2. 論文標題 Utility of negative-pressure wound therapy for orocutaneous and pharyngocutaneous fistula following head and neck surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Head Neck	6. 最初と最後の頁 103-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjps.2019.11.018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadota H, Momii K, Hanada M, Kamizono K, Inatomi Y, Hisanaga K, Yoshida S, Ogaki K, Kiyoshima K.	4. 巻 39-3
2. 論文標題 Simultaneous deep inferior epigastric and bilateral anterolateral thigh perforator flap reconstruction of an extended perineoscrotal defect in Fournier's gangrene: A case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microsurgery	6. 最初と最後の頁 263-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/micr.30409.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上園健一、林 稔、沖野 尚秀、松原 友貴、安藤暢浩、雑賀厚臣、長田優衣、高橋研二、三川信之	4. 巻 37(4)
2. 論文標題 後頭頭蓋拡大術におけるMRIでの静脈洞とCTでの頭蓋骨の三次元透見合成画像の有用性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本頭蓋顎顔面外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 109-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32154/jjscmfs.37.4_109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Ken-ichi Kamizono, Sei Yoshida, Ryuji Yasumatsu, Hideki Kadota
2. 発表標題 Volumetric changes of transferred free anterolateral thigh flaps in head and neck lesions
3. 学会等名 American Society for Reconstructive Microsurgery Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上園健一、林 稔、沖野 尚秀、香月 健亮、山田 浩之、松原 友貴、安藤暢浩、雑賀厚臣、長田優衣、高橋研二、三川信之
2. 発表標題 後頭頭蓋拡大術における静脈洞と頭蓋骨の三次元透見合成画像の有用性
3. 学会等名 第63回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上園健一、嶋本涼、花田麻須大、吉田聖、門田英輝
2. 発表標題 血管型ペーチェット病を有する両側下腿Gustilo3b開放骨折の一例
3. 学会等名 第108回 九州・沖縄形成外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上園健一、久永佳奈、福嶋晴太、稲富裕佑、嶋本涼、吉田聖、門田英輝、安松隆治、中川尚志
2. 発表標題 頭頸部における陰圧閉鎖療法と洗浄処置
3. 学会等名 41回 頭頸部癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上園健一 梶井 健太 花田麻須大 吉田聖 門田英輝
2. 発表標題 下腿遠位への遊離組織移植における膝関節周囲の血管選択
3. 学会等名 第6回 重度四肢外傷マイクロサージャリー microsurgery meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kenichi Kamizono, Sei Yoshida, Hideki Kadota
2. 発表標題 Advantage and surgical pearl of thin ALT flap for head and neck reconstruction
3. 学会等名 The World Society for Reconstructive Microsurgery (WSRM) the 11th Congress in Cancun, Mexico, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上園 健一 沖野 尚秀 永野 義博 山田 香穂子 森田 裕紀 林 稔
2. 発表標題 3D立体モデルを用いたWrap around flapにおける移植骨の骨切りシミュレーション
3. 学会等名 第65回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------