

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09482

研究課題名（和文）生殖機能獲得を目指した同性・異性間子宮卵巢同時移植の研究

研究課題名（英文）Investigation of intersexual transplantation of uterine and ovaries

研究代表者

難波 祐三郎（Namba, Yuzaburo）

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：00335605

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：子宮卵巢移植モデルの確立を目指して手技の詳細、問題点の確立から開始した。雌ラットは雄ラットよりも体格が一回り小さく血管吻合やドナー採取に難渋した。手術時間を短縮するため、ドナー側・対側の子宮動静脈、卵巢動静脈のみで血流確保した場合の血流を短時間・長時間で評価、結果として片側の子宮動静脈及び片側子宮のみを挙上し移植を行うこととした。しかし、自家組織のみでの子宮移植の長期経過で安定した血流を確保可能な確立が低く、異性で構造が異なる雄ラットへの安定した組織移植は困難と考えられた。最終的に良好な結果を出すに至らず終了している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回研究成果として良好な子宮卵巢移植の動物モデルを作製出来ていれば、性別適合手術時にトランス男性患者から摘出した子宮を、子宮移植を求める患者へ移植することで、子宮移植のドナー候補を増やすことが可能となる、トランス女性やアンドロゲン不応症などの患者に付属器と同時に移植することでの妊娠を期待することも可能となる、といった意義に繋がったかもしれないが、今回の研究では良好な結果を得られず終了している。

研究成果の概要（英文）：We aimed to establish a uterine and ovaries transplantation model. First, we attempted to establish the details of operative procedure. Female rats are generally smaller than male rats, thus we had difficulty in the vascular anastomosis and harvesting the grafts. In order to shorten the operative time, we evaluated the blood flow of the grafts in the short and long terms in various ischemic situation. As a result, we decided to perform unilateral uterine transplantation with ipsilateral uterine arteries and veins. However, it was very difficult to maintain the blood flow in the long-term course even after autologous transplantation. Therefore, we considered it also hard to accomplish the good long-term course of intersexual uterine transplantation.

研究分野：形成外科学

キーワード：子宮移植 子宮卵巢移植 性同一性障害 異性間移植

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自らの拳児を願うロキタンスキー症候群をはじめとした子宮性不妊の患者に対して、子宮移植の一般化は近づいているが、ドナーは高齢の母親などが選択されることが多く、その選定には大きな壁が存在する。一方、当施設では性同一性障害患者への性別適合手術として子宮卵巣摘出術を行っており、現状それらは全て廃棄されている。性別適合手術として摘出される臓器は基本的に疾病のない条件の良い状態であり、当施設からは安定して条件の良い子宮及び卵巣を提供できる可能性を秘めている。

### 2. 研究の目的

将来的な子宮移植の一般化に向けて、ラット子宮卵巣同時移植モデルを確立し、阻血時間や虚血または鬱血などの術後合併症を見据えた動物実験により、子宮卵巣組織の生着、及び生着後の妊娠性への影響を明らかにすることである。更にはトランス女性の性同一性障害患者や遺伝的に男性であるアンドロゲン不応症患者といった異性間での子宮卵巣移植実現化を視野に入れた移植モデルでの検証も行う。

### 3. 研究の方法

研究の進め方は下記の如く行うこととした。

- (1) 雌ラットの解剖確認
- (2) スーパーマイクロサージャリーを用いた血管吻合の訓練、及び血管の選択
- (3) 血流制限による移植組織の変化の確認、及び吻合部の決定
- (4) 自家組織移植の手技確立、及び自家組織移植完了後の短期・長期での血流評価
- (5) 異性間での組織移植手技の確立
- (6) 異性間での組織移植完了後の短期・長期での血流評価

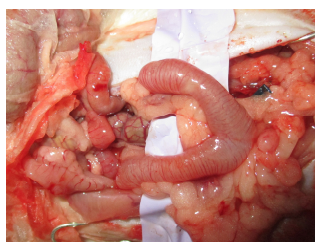
### 4. 研究成果

上記の研究方法の段階に沿って記載する。

- (1) まず実際の雌ラットの子宮・卵巣周囲の解剖を確認することから開始した。特に子宮卵巣周囲の血管走行には十分に注意して確認を行った。研究開始前に想定していた以上に卵巣動静脈、子宮動静脈が細かったため、損傷せずに短時間で確保するために、詳細な確認を心掛けた。



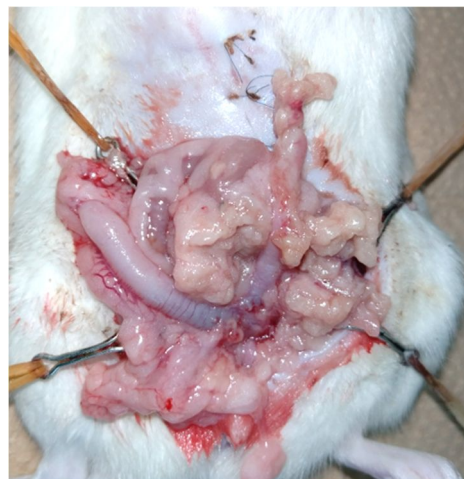
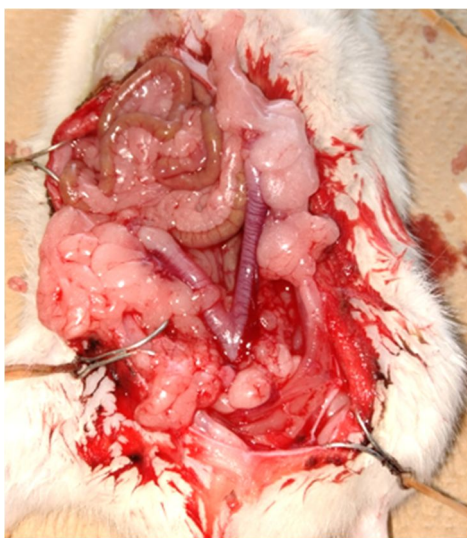
全例腹部正中切開でアプローチ。



双角子宮と附属器の解剖位置を確認。 両側の子宮附属器ごと摘出した状態。

- (2) スーパーマイクロサージャリーの技術を用いても卵巣動静脈、子宮動静脈の全てを吻合するには最低4回の血管吻合を要するため、更には術野確保の観点・手術時間短縮の観点からも、対象とする吻合血管を限定することとした。血管配置、血管径から吻合の難易度を比較して、子宮動静脈のみを吻合することとした。子宮動静脈のみであれば血管配置に左右差はないが、将来的に卵巣動静脈を使用することを考えた場合に血管走行から見た剥離の容易さ、血管吻合における手勝手の良さから、ラットの双角子宮のうち左側を使用することとした。当初は細い子宮動脈が攣縮の影響で確認も困難になりやすかったため、血管剥離、子宮卵巣を拳上の作業で細かくキシロカインをかけて攣縮を解除するように注意した。また、子宮動静脈を外腸骨動静脈の本幹に端側吻合することを計画していたが、そのような背景もあり、スーパーマイクロサージャリーの技術を用いても難渋しやすいことから、より安定して血管吻合を行いやすいように子宮動静脈から連続する総腸骨動静脈近位まで含めて血管を剥離して、端端吻合の形で移植を行う方針とした。

- (3) 上記の手技だと、いずれにせよ侵襲が大きいため術後週単位での生存率が下がる形となった。そのため低侵襲で短時間手術による血流状況を見るため、同時並行で血管の切離・吻合を行わず、子宮の栄養を行う左右の子宮・卵巣動静脈を適宜結紮しつつ、結紮直後・1~2週間後の子宮・卵巣血流も確認する手技を行うこととした。子宮動静脈を切離・吻合して左の子宮卵巣自家移植を行った場合、左の子宮動静脈以外の栄養血管を結紮した場合は、それぞれ生存数の違いでサンプル数に差はあるものの、共に吻合直後~10分後まで、左右の子宮合流部~左の子宮卵巣吻合部近くまでは血流が維持されたが、右の子宮卵巣は鬱血気味、左の卵巣は血流低下して白色の状態であった。再開創時も概ね共に左子宮体と比較して、右側子宮+卵巣、及び左卵巣は明らかな血流低下を認めた。この結果から同種ラットへの移植条件として、短時間かつ低侵襲での手術を終わらせるために、卵巣を含めずに子宮動静脈を茎として左の子宮体部のみを移植することとして雄ラットへ、左の総腸骨もしくは大腿動静脈に端端吻合し、子宮の片側端を腹腔外に出す方向で手技を予定することとした。



- (左) 左右の卵巣動静脈、左の子宮動静脈、及びその他子宮卵巣に流入する血管を結紮して右の子宮動静脈のみでの栄養とした5分後の状態。左の子宮は既に鬱血している。  
(右) 左と同一症例の術後8日目の状態。左の子宮付属器・及び右の卵巣は血流乏しく、右の子宮のみ血流確保されており、蠕動を維持されている状態。

- (4) 生着の評価法としてまずスマートフォン向け小型赤外線サーモグラフィカメラであるFLIR ONEを使用して子宮栄養動脈をそれぞれクランプした後の血流確認を試みたものの、各種条件を整理・調整しても子宮以外の周囲血流も敏感に感知しすぎてしまい、詳細な血流評価には不向きであった。そのため、別に血流評価機器を使用して同様に評価を試みたが、やはりこれも同様に設定の問題もあったかもしれないが評価困難であり、また周囲環境などの細かい条件設定に難渋することから断念した。実際の移植後組織評価は、過去の報告も参考にして肉眼的な色調・張り、ピンプリックによる血流評価(実臨床で主に使用される簡便で比較的信頼性のある評価法)、移植後組織の切片作成による顕微鏡的評価で行うこととした。しかし、自家組織のみでの子宮移植の長期(数日~1週間後)確認時で安定した血流を確保可能な確立が低く、また自家組織のみの手術でも対象ラットの長期生存を確保出来る確率も低く、異性であり腹腔内の構造が異なる雄ラットへの安定した組織移植そのもの、及び術後の長期生存確保が非常に難しいと考えられた。最終的に良好な結果を出すに至らず研究を終了している。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------