

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08245

研究課題名(和文)人工子宮・人工胎盤システム管理下胎児治療(開腹手術)の安全性の検討

研究課題名(英文) Investigation of the safety of fetal surgery managed the artificial uterus/placenta system

研究代表者

齋藤 昌利 (SAITO, Masatoshi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00451584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠ヒツジを用いて人工胎盤・人工子宮システム上での胎児外科的治療の安全性を検討するため、現状行われている子宮内での胎児の腹部外科手術を模した群(コントロール群)と、人工胎盤・人工子宮システム上で胎児の腹部外科手術を行う群(人工子宮・人工胎盤群)を設定し、それぞれ5例ずつ施行し比較解析を行った。

人工胎盤・人工子宮システム上で胎児腹部外科手術を行った群(人工子宮・人工胎盤群)では、子宮内で胎児の腹部外科手術を行った群(コントロール群)に比べて、より安全に手術を行えることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児の形態異常症に対する外科的治療は、妊娠中に子宮内で行う方法か、出生後に行う二択しかないが、妊娠中に子宮内で行う場合は、早産や子宮内胎児死亡などのリスクが非常に高く一般的であるとは言い難い。また、出生後に行う場合にも麻酔や手術中の人工換気などの観点から、妊娠満期まで妊娠を継続し胎児を成長させる必要があり、最適な治療時期を逃してしまう可能性が高い。

本研究で得られた成果は、胎児の形態異常症に対して全く新しい安全な外科治療方法の一つになり得、今まで救命できなかった胎児を救命できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the safety of fetal surgical treatment on the artificial placenta/uterus system using pregnant sheep, a group that imitates the abdominal surgery of the fetus in the uterus currently being performed, and the artificial placenta/uterus group for performing abdominal surgery on the fetus was set on the system, and 5 cases of each were tested for comparative analysis.

It was found that the group that underwent fetal abdominal surgery on the artificial placenta/uterus system can perform the operation more safely than the group that underwent fetal abdominal surgery in utero.

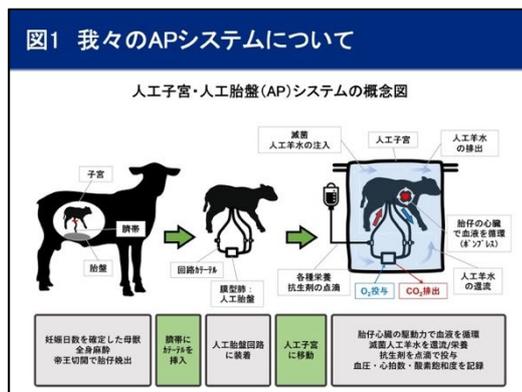
研究分野：医学 産科学 周産期医学 胎児生理学

キーワード：妊娠ヒツジ 人工子宮 人工胎盤 胎児手術

1. 研究開始当初の背景

周産期医療の現場では胎児形態異常症に出会うことは少なくない。これらの疾患は出生後に新生児の外科的治療を要するため、周産期管理や麻酔管理のリスクを鑑み、「妊娠週数を稼ぐ=子宮の中で胎児を大きくする」ことが求められる。しかしながら、この「妊娠週数を稼ぐ」ことは一方で「子宮内で形態異常や、それに付随する臓器機能不全が進行するのを見て見ぬ振りをする」ことに繋がり、ジレンマが存在している。

そこで、胎児形態異常症に対する「胎児治療」の選択肢の一つとして、まだ病状が不可逆的に進行する前に我々が開発した人工子宮・人工胎盤システム(図1)の中で麻酔をかけ、その後外科治療を施し、再び人工子宮・人工胎盤の中で養育することにより、上述したジレンマを解決できるのではないかと着想した。

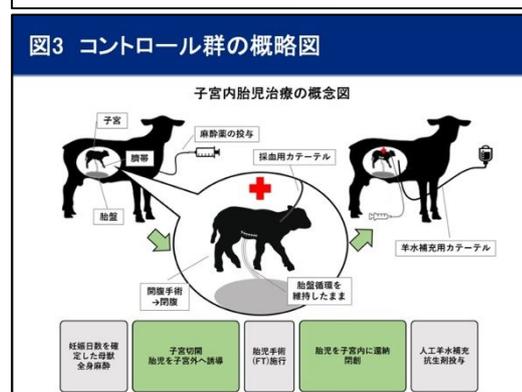
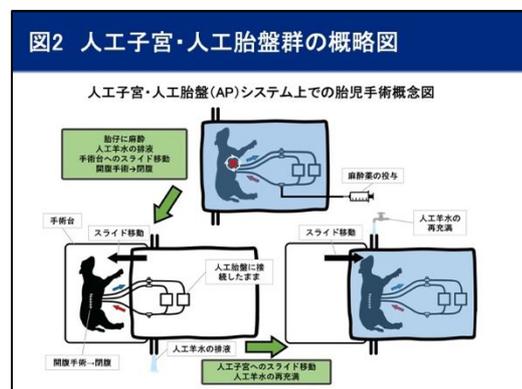


2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒツジ胎仔を用いて人工子宮・人工胎盤システム管理下での胎児治療の可能性と安全性を病理学的・血清学的・生化学的に明らかにすることである。

3. 研究の方法

ヒツジ胎仔を用いて人工子宮・人工胎盤システム管理下で胎仔の開腹/閉腹手術を行う。コントロール群としては妊娠日数を合致させた妊娠ヒツジを用いて、従来の胎児治療法を模して子宮内において胎仔の開腹/閉腹手術を行う群を設定した。人工子宮・人工胎盤群では妊娠104日に帝王切開にて胎仔を娩出後、人工子宮・人工胎盤にて2日間生育させ、その後、全身麻酔をかけ一時的に人工羊水を排出したのち開腹/閉腹手術を行った(図2)。コントロール群では、妊娠106日に子宮を小切開し臍帯を切離することなく胎仔の開腹/閉腹手術を行った(図3)。両群とも腹部の手術後に定期的に採血を行い血清学的・生化学的検討を行った。また、両群ともに、妊娠108日に胎仔を安楽死させ病理学的検索に供した。病理学的検索では手術部位の皮膚の筋繊維芽細胞の増殖(図4)を、また胎児脳への影響を確認するため星状膠細胞(アストロサイト)、乏突起膠細胞(オリゴデンドロサイト)、小膠細胞(ミクログリア)を免疫染色にて観察した(図5)。



4. 研究成果

人工子宮・人工胎盤群、コントロール群においてそれぞれ5頭ずつプロトコルを遂行することができた。コントロール群では胎児手術を行う際に手術部位を子宮切開部に近づける操作が必要になるため、開腹/閉腹手術を行う直前の血液ガス分析において、人工子宮・人工胎盤群に比較して有意に悪い項目が存在した(図6)。また、人工子宮・人工胎盤群では開腹/閉腹手術を挟んで心拍数、血圧、人工胎盤回路流量などのバイタルは非常に安定しており、開腹/閉腹手術によるバイタル変動は認めなかった(図7)。さらに、開腹/閉腹手術後の血液ガス分析ではpH、HCO₃⁻、Base excess、ヘモグロビン、ヘマトクリット値に有意差を認めた(図8)。報告書記載現在、両群の血液検体による生



学的検索、手術部位の皮膚組織、脳組織検体による病理学的検索を現在進行形で行なっており（図9）現時点では人工子宮・人工胎盤群においてより良好な結果が得られ始めている。これらの研究結果は今後、国内外の学会にて発表を行う予定である。

人工子宮・人工胎盤研究自体が世界においてほとんど行われていない研究であること、本研究テーマである人工子宮・人工胎盤システム管理下での胎児治療の安全性検討が世界で初めての検討であることより、本研究から得られた成果は国内外において非常にインパクトが大きいと言える。今後、人工子宮・人工胎盤がヒトにおいて実用化される場合には、本研究のような胎児治療の選択肢が新たに一つ増えることが予想され、これまで救命や後遺症を残さない治療ができなかった形態異常を有する胎児をより安全な状態で救える可能性がある。

図7 人工子宮・人工胎盤群のCase summary

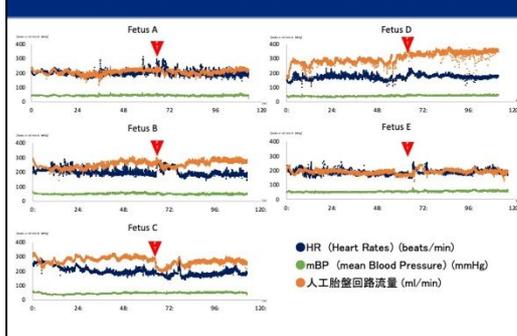


図9 脳の病理学的検索準備状況

Figure 9 shows a brain specimen on the left and four resulting slices (a, b, c, d) on the right. The brain is numbered 1 through 9, indicating the dissection path.

- 脳を左右に分割し、左脳を5mm間隔の冠状断で前後方向に分割。
- すべての切片において肉眼レベルで点状出血や壊死の有無を確認。
- 5mmスライス1個おきの4スライス(a,b,c,d)を選択。
- それぞれ5μmスライスで評価した。

図5 脳内グリア細胞の変化

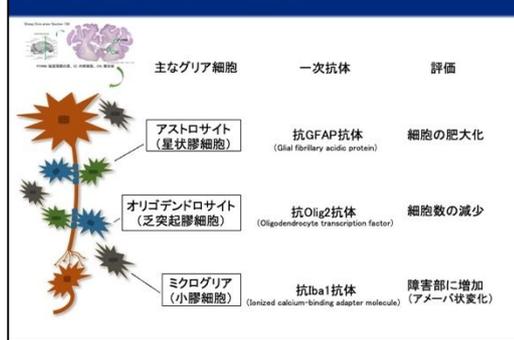


図6 両群のCharacteristics

Blood gas data at the start of FT				
Variables	AP group	IU group	Statistical test	P value
pH	7.412±0.0	7.195±0.0		.008
pCO2(Torr)	45.6±3.3	60.0±11.5		.032
pO2(Torr)	27.5±4.2	20.8±6.7		.151
HCO3-, mmol/L	27.9±2.0	21.6±3.9		.032
Base excess, mmol/L	2.9±1.8	2.9±2.2		.008
ClO2, nL/dL	3.6±0.6	3.6±1.0	Mann-Whitney's U test	1.000
Lactate level, mmol/L	28.2±7.4	51.0±6.8		.008
White blood cell, /μL	5180±3822.2	6980±5847.9		1.000
Hemoglobin, g/L	9.6±0.9	12.5±2.9		.151
Hematocrit, %	31.8 ± 3.3	42.9±10.2		.222
Platelet, /μL	12.1 ± 4.1	17.9±10.3		0.421

Comparison of detail data at necropsy				
Variables	AP group	IU group	Statistical test	P value
Number	5	5	-	-
Fetal therapy age (day)	106	106	-	-
Gestational age (day)	108	108	-	-
Sex(male/female)	3/2	1/4	χ2 test	.197
Body weight (g)	1167±0.15D	1396±0.45D	Welch's t test	.269
Brain weight (g)	25.9±1.45D	28.0±2.95D	Student's t test	.224
Weight-corrected brain weight (g/kg)	22.3±1.35D	20.9±3.75D	Welch's t test	.519

Values are represented as the group mean ± SD. P < .05 is considered as significant difference in value for the IU group.

図8 胎仔腹部手術後の血算、血液ガス推移

Blood gas data at the end of experiments			
Variables	AP group	IU group	P value
pH	7.466 ± 0.0	7.18 ± 0.1	.008
pCO2 (Torr)	46.5 ± 4.0	62.8 ± 14.5	.095
pO2 (Torr)	25.1 ± 4.5	21.6 ± 10.9	.222
HCO3- (mmol/L)	31.8 ± 1.3	23.1 ± 3.2	.008
Base excess (mmol/L)	7.6 ± 1.9	-6.8 ± 2.5	.008
ClO2 (nL/dL)	3.0 ± 0.5	3.0 ± 1.5	.841
Lactate (mmol/L)	19.4 ± 3.7	40 ± 17.8	.053
White blood cell (/μL)	7780 ± 4387.4	5700 ± 4651.0	.421
Hemoglobin (g/L)	8.8 ± 1.1	11.9 ± 1.9	.008
Hematocrit (%)	29.1 ± 3.8	40.5 ± 7.4	.034
Platelet (*10 ⁷ /μL)	12.1 ± 3.2	18.3 ± 7.6	.222

Values are represented as the group mean ± SD. P < .05 is considered as significant difference in value for the IU group.

IU群では有意差を持って代謝性アシドーシスを、AP群は有意差を持って貧血を認めた。

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	埴田 卓志 (HANITA Takushi) (30400360)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	星合 哲郎 (HOSHIAI Tetsuro) (10569560)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	渡邊 真平 (WATANABE Shinpei) (70509413)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	佐藤 信一 (SATO Shinichi) (30770359)	東北大学・大学病院・助手 (11301)	

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		
オーストラリア	The University of Western Australia		