

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09558

研究課題名(和文) 生体吸収性2層性尿管チューブ及び新規尿漏れ防止材による尿管組織の再生

研究課題名(英文) Ureter regeneration using bioabsorbable two-layered scaffold with a newly developed gel material to prevent urine leakage

研究代表者

吉田 哲也 (Yoshida, Tetsuya)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：60510310

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)：現在、最も汎用されている尿路再建方法として回腸利用尿路再建術が為されている。しかしながら、腸管を利用することにより様々な合併症が問題とされる。そこで、我々は尿管を再建する方法として生体吸収性の足場材料及び架橋アルギン酸やP(LA/CL)不織布を用いた。尿管吻合後3ヶ月の結果、尿管造影の結果6例中4例で軽度から高度の狭窄が認められていた。また、殆どの例で腎盂、腎杯の肥大があり、再生尿管の蠕動運動は正常に比べると弱かった。しかしながら、組織学的に尿管上皮と筋層構造の形成が一部で認められた。今後は、材料残存期間の短い材料とステントの併用の必要性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸管や他臓器を犠牲にしない新たな尿路・尿管再建を生体吸収性材料で実現することにより、これまで生体内組織のみで補うことのできなかつた組織を補填することができる。今回、尿管組織の上皮と筋層の形成を確認することはできたが、狭窄や腎肥大等が認められたため、今後改善の余地はある。しかしながら、合併症の改善が可能となれば、将来的には、尿管や膀胱、尿道を材料で再生することによって患者は自然排尿することができ、QOLの改善に繋がる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Currently, augmentation with gastrointestinal segments is commonly used for urological reconstruction, as regenerating natural urological tissue after resection is quite difficult. However, because augmentation carries a risk of short- and long-term complications, new methods for regenerating ureter without using gastrointestinal segments are desired. In this study, we revealed ureter regeneration using two-layered electrospinning P(LA/CL) material and alginate gel in a dog model. The new method of ureter reconstruction seems able to regenerate ureter with epithelium and smooth muscle, although some regenerated ureters became constricted after three months.

研究分野：泌尿器科学 尿路再建

キーワード：泌尿器科学 尿路再建 尿管再生 組織工学 再生医学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

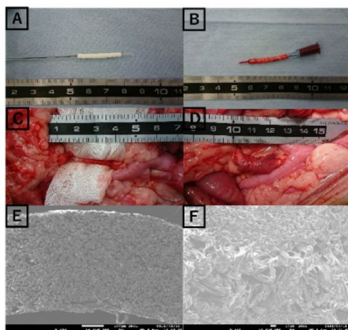
現在、最も汎用されている尿路再建方法として回腸利用尿路再建術が為されている。しかしながら、腸管を利用することにより様々な合併症が問題とされる。また、術中に広範囲の尿管損傷が生じると、尿管を再生することが非常に困難である。これまでに、脱細胞化材料や人工材料など様々な尿管再生方法を試みた報告があるが、狭窄が起こらず正常の尿管構造を再生できた報告は、これまでに無い。そこで、我々は尿管を再建する方法として生体吸収性の足場材料及び架橋アルギン酸や P(LA/CL)不織布を用いた。本研究では、繊維径と繊維間隔の異なる 2 層性の生体吸収性足場材料を尿管チューブとして血液のプレクロットを加えて、P(LA/CL)不織布と架橋アルギン酸を外層に覆い尿管に繋げた。

### 2. 研究の目的

尿管上皮層と筋層を持ち、正常の尿管構造と排尿機能的にも良好な尿管を、生体吸収性の 2 層性足場材料と脂肪由来幹細胞(ADSCs)や P(LA/CL)不織布、架橋アルギン酸を用いて再生することである。

### 3. 研究の方法

(1)エレクトロスピンニング法で 1 体型 2 層性足場材料を作製した。イヌの尿管を最大で 5cm 程度切除し作製した 2 層性尿管チューブを吻合する。この上に尿漏れ防止用の P(LA/CL)不織布を巻き、架橋アルギン酸を塗布する。2 週間後に尿管カテーテルを抜去して、最大 3 ヶ月まで評価を行った。



A:エレクトロスピンニングで作製した 2 層性 P(LA/CL)材料  
B:血液でプレクロットした材料  
C:切離尿管断端に材料で吻合  
D:外層に P(LA/CL)不織布と架橋アルギン酸  
E,F:材料の SEM 画像

(2)実験評価は、尿管吻合手術後 3 ヶ月に渡り、造影レントゲン検査で尿管機能・形態の確認：造影レントゲンを撮影し、尿管の機能・形態や尿管逆流症などの合併症の有無を確認する。

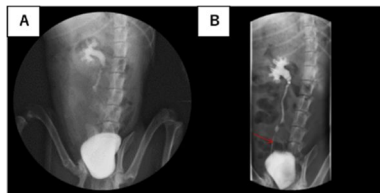
腎肥大の有無：尿管逆流症等の合併症による腎肥大が生じていないかどうかを確認する。

再生尿管の上皮層と筋層再生の確認：再生尿管の組織の上皮層と筋層を免疫染色により染色し、病理組織学的に確認するとともに、炎症反応や線維化の進行があるかどうかをスコア化し判定する。

### 4. 研究成果

#### 尿管造影検査

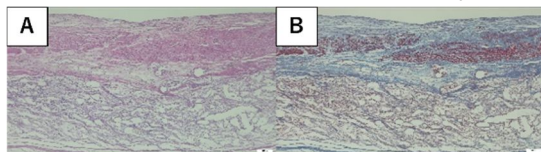
6 例中 4 例で軽度から高度の狭窄が認められていた。2 例は通過性が認められた。殆どの例で腎盂、腎杯の肥大があり、再生尿管の蠕動運動は正常に比べると弱かった。



A:腎盂尿管膀胱造影像  
B:狭窄部位(赤矢印)

#### 組織学的評価

通過性の認められた 2 例の再生尿管正中断面を HE 染色及びマッソントリクローム染色で染めた。外層の材料は残存していたが、内部への細胞浸潤や血管形成が認められていた。尿管筋層の再生も一部で認められていた。



A:尿管の正中断面の HE 染色画像  
B:尿管の正中断面のマッソントリクローム染色画像

尿管再生において尿管組織形成のための足場と尿が溢流しないような工夫が必要と考え、我々は P(LA/CL)の尿管チューブ及び架橋アルギン酸ゲルとの組み合わせを使用した。生体吸収性材料の繊維間隔は、再生組織形成において重要であることが先行研究で明らかとなっている。そこで、エレクトロスピニングで繊維間隔を調整した2層性の材料を作製し、イヌの尿管断端に吻合し、3ヶ月後に尿管造影と組織学的評価を行った。今回の結果から6例中4例で狭窄が認められたが、再生尿管部位で細くなっていることが殆どであった。尿管カテーテル抜去後に正常の尿管壁に比べて、外圧がかかっている可能性や材料残存期間が長いことため癒痕化してしまっている可能性が高いと考えられた。尿管は特に径が細く、血流などに比べると尿流は弱いことが、狭窄に起因している可能性が高いと考えられる。今後は、材料残存期間の短い材料を作製し、短期で再生の土台を完成させ、尿管ステントに Mg<sup>2+</sup>ワイヤー等を使用することで体内分解されながら狭窄を防ぐ2重のバリアによって尿管組織再生を行っていく必要性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kageyama S, Yoshida T, Kobayashi K, Wada A, Nagasawa M, Kubota S, Kusaba T, Jo F, Nakagawa S, Johnin K, Narita N, Kawauchi A	4. 巻 25
2. 論文標題 Prognostic nutritional index of early post-pembrolizumab therapy predicts long-term survival in patients with advanced urothelial carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13635.	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 該当する

1. 著者名 Kageyama S, Okinaka Y, Nishizawa K, Yoshida T, Ishitoya S, Shichiri Y, Kim CJ, Iwata T, Yokokawa R, Arai Y, Nishikawa Z, Soga H, Ushida H, Sakano Y, Naya Y, Wada A, Nagasawa M, Yoshida T, Narita M, Kawauchi A	4. 巻 18
2. 論文標題 Population based prostate specific antigen screening for prostate cancer may have an indirect effect on early detection through opportunistic testing in Kusatsu City, Shiga, Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2022.2599.	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 該当する

1. 著者名 Horii T, Jonin K, Kageyama S, Yoshida T, Kobayashi K, Minato H, Ueda J, Tsujimoto H, Hagiwara A, Ichikawa H, Kawauchi A	4. 巻 28
2. 論文標題 Regeneration of Functional Bladder Using Cell-seeded Amnion and P(LA/CL) Scaffolds.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue Engineering Part A	6. 最初と最後の頁 968-976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/ten.TEA.2022.0078.	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 該当する

1. 著者名 Horii Tsunehito, Tsujimoto Hiroyuki, Hagiwara Akeo, Isogai Noritaka, Sueyoshi Yu, Oe Yasumitsu, Kageyama Susumu, Yoshida Tetsuya, Kobayashi Kenichi, Minato Hiroshi, Ueda Joe, Ichikawa Hiroshi, Kawauchi Akihiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Effects of Fiber Diameter and Spacing Size of an Artificial Scaffold on the In Vivo Cellular Response and Tissue Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Applied Bio Materials	6. 最初と最後の頁 6924 ~ 6936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsabm.1c00572	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉田 哲也
2. 発表標題 オンデマンドクランプ RAPN における pentafecta 達成の予測因子
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井 常人, 萩原 明郎, 辻本 洋行, 影山 進, 吉田 哲也, 河内 明宏
2. 発表標題 生体吸収性PGA不織布の繊維径と繊維間隔の違いによる細胞浸潤と組織形成への影響
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会、第8回アジアバイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 影山 進, 和田 晃典, 吉田 哲也	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 250
3. 書名 ロボット体腔内回腸導管造設術	

〔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	堀井 常人  (Horii Tsunehito)  (70838458)	滋賀医科大学・医学部・教務補佐員    (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	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	萩原 明郎  (Hagiwara Akeo)  (90198648)	滋賀医科大学・医学部・客員教授   (14202)	
研究分担者	河内 明宏  (Kawauchi Akihiro)  (90240952)	滋賀医科大学・医学部・客員教授   (14202)	

	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
研究協力者	辻本 洋行  (Tsujiimoto Hiroyuki)  (20521272)	同志社大学・研究開発推進機構・嘱託研究員	

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