

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08786

研究課題名(和文)胆管疾患に対する生体吸収性胆管代替物を用いた新規低侵襲治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new minimally invasive treatment for bile duct disease using a bioabsorbable bile duct substitute

研究代表者

宮澤 光男 (Miyazawa, Mitsuo)

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学成田病院・教授

研究者番号：20200165

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胆管欠損部位に胆管再生を可能とする生体吸収性胆管代替物(Bioabsorbable bile duct substitute: BBDS)の開発を目指した。具体的には、BBDSを用い、肝門部領域胆管癌手術の低侵襲化を目指し、Y字(肝門部胆管を想定)に胆管を再生させること、さらに内視鏡的に胆管欠損部を修復させることが可能かを検討し、胆管系疾患に対する新規低侵襲治療法を開発した。本研究の3年間に於いて、本研究で用いたBBDSは、胆管を再生させるscaffoldとしては最適であり、近未来において、使用可能と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、外科治療の方向性は機能温存および低侵襲にあるが、肝外胆管欠損の治療法は、乳頭部機能を廃絶した胆管腸再建が通常行われ、機能温存の方向にはない。この研究により、本研究で用いたような生体吸収性胆管代替物を用いることにより、胆管疾患部を切除後、その欠損部を復元する手術の可能性が示された。このような手術により、近未来には、肝胆膵手術の低侵襲化および機能温存を図ることが可能となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a bioabsorbable bile duct substitute (BBDS) that can directly repair bile duct defects and regenerate bile ducts at the site. Specifically, we will use BBDS to regenerate the bile duct in a Y-shape (mimicking the left and right hepatic ducts) with the aim of making surgery for cholangiocarcinoma in the hepatic hilus area less invasive, and we will also endoscopically repair bile duct defects. We investigated whether it is possible to treat bile duct damage during laparoscopic cholecystectomy, and developed a new minimally invasive treatment method for biliary diseases. During the three years of this study, using this BBDS, it became possible to regenerate Y-shaped bile ducts without stricture up to an early stage (about 1 month). The BBDS used in this study is optimal as a scaffold for regenerating bile ducts, and is thought to be usable in the near future.

研究分野：消化器外科

キーワード：胆管再生 胆管代替物 生体吸収性材料 胆管損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1. 近年、早期の食道癌、胃癌、大腸癌においては、ESD により治癒可能であることが示され、その低侵襲性から施行症例数は非常な勢いで増加している。しかし、これらの手技は難易度が高く、合併症も高率（出血0 - 10%、穿孔0 - 5%）であり、開腹移行例や死亡例も報告されている。
2. 現在、外科治療の方向性は機能温存および低侵襲にあるが、肝外胆管欠損の治療は、乳頭部機能を廃絶した胆管 腸再建が通常行われ、機能温存の方向にはない。この再建法では、逆行性胆管炎が起り理想的ではなく、他の治療法が求められている。肝門部領域胆管癌の外科的治療においては、術死率が高く、低侵襲治療法が求められている。
3. 現在、ESD によって穿孔した場合、あるいは穿孔の可能性がある場合には、保存的治療が第一選択で、ESD 後禁食、抗生物質投与が行われているが、軽快せず腹膜炎、胸膜炎を併発する症例も存在する。ESD 後にこのような合併症が生じた場合の理想的治療法は、内視鏡的に消化管内から消化管壁の穿孔部を積極的に閉鎖する治療法であるが、穿孔部を狭窄させずに閉鎖する材料が無く、さらにその手技が開発されていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胆管欠損部に生体吸収性胆管代替物（Bioabsorbable bile duct substitute: BBDS）を移植し、その部位に胆管を再生させる新規低侵襲治療法の開発である。現在、外科治療の方向性は機能温存および低侵襲にあるが、肝外胆管欠損の治療法は、乳頭部機能を廃絶した胆管 腸再建が通常行われ、機能温存の方向にはない。この再建法では、逆行性胆管炎が起り理想的ではなく、他の治療法が求められている。本研究では、胆管欠損部を直接修復可能で、その部位に狭窄なく胆管再生が可能な胆管再建用BBDSの開発を目指す。具体的には、BBDSを用い、肝門部領域胆管癌手術の低侵襲化を目指し、Y字（左右肝管を模倣）に胆管を再生させること、さらに内視鏡的に胆管欠損部を修復させること（腹腔鏡下胆嚢摘出術時の胆管損傷治療を想定）が可能かを検討し、胆管系疾患に対する新規低侵襲治療法を開発する。

3. 研究の方法

1. 大動物（ブタ等）において、内視鏡的に食道、大腸のESD を施行し、粘膜欠損部に生体吸収性ステントと生体吸収性ポリマーとを貼付する実験を行う。生体吸収性ステントはポリプロラクトン：ポリ乳酸（75：25）で作製したものを、生体吸収性ポリマーシートは乳酸：カプロラクトン（50：50）のポリマーをポリグリコール酸の繊維で補強したものをを用いる。胆管を同定後、胆管の一部を切除し、その部分に生体吸収性ポリマーパッチを移植する。
2. 移植1, 2週後（内視鏡的に観察）、12週後に食道造影で画像診断学的な評価を加え、犠牲死させた後、移植部を摘出し肉眼的、組織学的に検討する。大腸に関しては、移植2, 12週後に犠牲死させ、移植部を摘出し、肉眼的、組織学的に検討する。
3. 大動物（ブタ等）において、肝門部領域胆管癌を想定し、生体吸収性ポリマーチューブ（人工胆管）をY字に形成し、この人工胆管により、Y字の胆管再生を検討する。

4 . 研究の成果

本研究における生体吸収性チューブを利用し、胆管をある程度、自由に再生させることが可能であるという、臨床応用に向けて期待の持てる結果を得ることができた。Y字の胆管再生においても、初期の研究は成功裏に終わり、肝門部領域胆管癌の低侵襲治療に寄与可能と考えられた。これらの結果を下記の論文として報告した。

1. **Miyazawa M**, Aikawa M, Takashima J, Kobayashi H, Ohnishi S, Ikada Y. Pitfalls and promises of bile duct alternatives: A narrative review. World J Gastroenterol 2022 October 21; 28(39): 5707-5722. DOI: 10.3748/wjg.v28.i39.5707 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)(IF:5.715)
2. Takashima J , **Miyazawa M** , Aikawa M , Suga H , Fujimoto D , Miura F , Taniguchi K, Matsutani N , Kobayashi H. Development of an artificial portal vein using bioabsorbable polymers. Surg Today 2022 doi: 10.1007/s00595-022-02555-y. Online ahead of print.PMID: 35842849 DOI: 10.1007/s00595-022-02555-y(IF:2.540)

今後、さらなる検討が必要と思われるが、これらの生体吸収性材料を用いた外科的、内科的低侵襲治療は、近未来治療として期待可能な結果であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 M Miyazawa, M Aikawa, J Takashima, H Kobayashi, S Ohnishi, Y Ikada	4. 巻 28
2. 論文標題 Pitfalls and promises of bile duct alternatives: A narrative review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 5707, 5022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v28.i39.5707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Junpei Takashima, Mitsuo Miyazawa, Masayasu Aikawa, Hiroataka Suga, Daisuke Fujimoto, Fumihiko Miura, Keizo Taniguchi, Noriyuki Matsutani, Hiroto Kobayashi	4. 巻 53
2. 論文標題 Development of an artificial portal vein using bioabsorbable polymers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 261, 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-022-02555-y. Epub 2022 Jul 17.	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮澤 光男、 合川 公康、 高島 順平、 小林 宏寿
2. 発表標題 腹腔鏡下胆道再建における狭窄予防法 人工胆管移植による胆管再生モデルよりの検討
3. 学会等名 第35回日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 合川 公康、 宮澤 光男、 渡邊 幸博、 岡田 克也、 渡辺 雄一郎、 高瀬 健一郎、 加藤 智敬、 岡本 光順、 小山 勇
2. 発表標題 生体吸収性素材の現状と医用への応用 生体吸収性材料を利用した臓器再生の可能性
3. 学会等名 第60回日本人工臓器学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 高島 順平, 小林 宏寿, 大西 俊介
2. 発表標題 胆道疾患に対する胆管代替物を用いた近未来治療法の開発
3. 学会等名 第58回日本胆道学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 高島 順平, 小林 宏寿, 大西 俊介
2. 発表標題 術後胆道狭窄の診断法および治療法の開発 生体吸収性材料を用いた胆管再生モデルよりの検討
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 高島 順平, 小林 宏寿
2. 発表標題 腹腔鏡下胆管-腸吻合部狭窄の組織学的評価法 人工胆管移植モデルによる検討
3. 学会等名 第34回日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 高島 順平, 大西 俊介
2. 発表標題 組織工学による人工臓器開発の最前線 広範囲の臓器復元にはtissue engineeringの技術が必要である 生体吸収性シートを用いた消化管再生
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮澤 光男, 合川 公康, 高島 順平, 大西 俊介
2. 発表標題 良性胆管狭窄治療の組織学的評価法 人工胆管を用いた胆管再生モデルよりの検討
3. 学会等名 第57回日本胆道学会
4. 発表年 2021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
研究分担者	大西 俊介 (Ohnishi Shunsuke) (10443475)	北海道大学・薬学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	高島 順平 (Takashima Jyunpei) (20890247)	帝京大学・医学部・助教 (32643)	

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