

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：12601
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23792039
 研究課題名（和文） 再建外科における超微細血管吻合技術を用いた新しい小臓器・複合組織移植モデルの開発
 研究課題名（英文） Development of novel composite tissue allograft models using supermicrosurgery
 研究代表者 飯田 拓也（IIDA TAKUYA）
 東京大学・医学部附属病院・特任講師
 研究者番号：00398603

研究成果の概要（和文）：

超微細血管吻合技術を用いて、同種複合組織モデルの作成を行った。主としてウサギを用いた眼球移植モデル、およびカニクイザルを用いた子宮移植モデルを作成し、これらの機能解析と臨床応用に向けての問題点（眼球移植モデルでは視神経再生、子宮移植モデルでは妊娠・出産）の解決に向けての実験、検討を行った。

研究成果の概要（英文）：

Novel composite tissue allograft animal models were developed using the supermicrosurgical techniques. We focused on mainly two models as follows; eye transplantation model using rabbits and uterus transplantation model using cynomolgus monkeys. Several problems in application of these models to clinical cases were noted such as optic nerve regeneration in eye model and pregnancy in uterus model, and thus several experiments were performed to solve these problems.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2900000	870000	3770000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：形成外科学

キーワード：組織移植、同種複合組織移植、超微小血管吻合

1. 研究開始当初の背景

現在、がん切除後や外傷後の組織欠損に対して微小血管吻合等を用いた再建外科手術で治療が広く行われている。しかし複雑な機能・形態を持つ部位ではこれらの技術を用いても完全な再建は難しい。ヒト同種複合移植（CTA）では顔面移植、手移植など複雑な組織の再建が可能で、再建外科領域におけるブレイクスルーになりうると考えられる。

2. 研究の目的

同種複合組織移植を再建外科に応用するために、我々が世界に先駆けて有する超微細血管吻合技術（Supermicrosurgery）を応用し、今まで実現されていない眼球、眼瞼、子宮、肛門などの新しい小臓器・複合組織移植を、サル、ブタ、イヌ等を用いて動物実験モデルとして確立し、機能評価を行う。

3. 研究の方法

眼球および子宮移植を中心に実験モデルの開発を行った。小臓器移植を実現させるためには、①臓器血流の確保、②免疫抑制、③神経の再生、が必要である。

眼球移植に関しては過去の検討により最大の障壁は③と考え、これを中心に研究を行った。視神経は中枢神経であり、末梢神経とは異なる特性を持つ。軸索周囲はシュワン細胞ではなく稀突起膠細胞よりミエリン化されているため、哺乳類においてはほとんど再生が見られない。しかし中枢神経細胞そのものには再生能力があることは知られており、成長に適した環境を移植することで再生は可能であると推測されている。動物実験モデルにおいて、末梢神経を視神経切断部に移植することで視神経の軸索再生が得られたとする報告がなされて以来、視神経や脊髄など中枢神経への末梢神経移植の研究が多く報告されている。しかし軸索形成率は低く、これは神経組織の酸素要求性が高いために血流を有しない遊離神経移植では、生着する細胞数が多くないことが一因と考えられる。我々は血管柄付き神経移植により軸索形成率の向上が期待できると考え、ウサギを用いて血管柄付顔面神経、眼窩上神経移植を行い、実験モデルを作成した。全身麻酔下にウサギ顔面神経を露出し、血管柄付神経として眼窩に移行した後、経結膜的に強膜にアプローチし小切開から血管柄付顔面神経を強膜下の網膜直下に通して、11-0ナイロンにて固定した。3カ月後に組織を固定し、神経の伸長や癒痕化をHE染色、Neurofilament染色、Rhodopsin染色 等により検討した。

一方、子宮移植に関しては、単純な移植にとどまらず、妊娠、出産が可能かどうかを臨床上の焦点となる為、この点を中心に評価を行った。

4. 研究成果

眼球：視細胞を取り囲むように移植した末梢神経が網膜内への伸長を確認した。今後は、さらに詳細な免疫組織化学染色として、シナプス形成の有無を順行性染色 や逆行性染色 による評価や飼育期間の延長などを用いてより進んだ評価を行いたいと考えている。

子宮：カニクイザルを用いて同種移植術を施行した。移植子宮の生着を確認し、生理の再開を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

1.

Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy.

Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, lida T, Sawamoto N, Araki J, Kikuchi K, Murai N, Okitsu T, Kisu I, Koshima I.

PLoS One. 2012;7(7). Epub 2012 Jul 24.

2.

Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery.

Mihara M, Kisu I, Hara H, lida T, Araki J, Shim T, Narushima M, Yamamoto T, Moriguchi H, Kato Y, Tonsho M, Banno K, Aoki D, Suganuma N, Kagawa N, Takehara Y, Kato O, Koshima I.

Hum Reprod. 2012 Aug;27(8):2332-40.

3.

Indocyanine green fluorescence imaging for evaluation of uterine blood flow in cynomolgus macaque.

Kisu I, Banno K, Mihara M, Lin LY, Tsuji K, Yanokura M, Hara H, Araki J, lida T, Abe T, Kouyama K, Suganuma N, Aoki D.

PLoS One. 2012;7(4):e35124.

4.

Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green.

Mihara M, Kisu I, Hara H, lida T, Yamamoto T, Araki J, Hayashi Y, Moriguchi H, Narushima M, Banno K, Suganuma N, Aoki D, Koshima I.

Hum Reprod. 2011 Nov;26(11):3019-27.

5.

Current status of surrogacy in Japan and uterine transplantation research.

Kisu I, Banno K, Mihara M, **lida T**, Yoshimura Y.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Oct;158(2):135-40.

6.

A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases.

Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, **lida T**, Hayashi Y, Moriguchi H, Aoki D.

Arch Gynecol Obstet. 2012 Jan;285(1):129-37.

7

Versatility of a near-infrared vein visualization device in plastic and reconstructive surgery.

lida T, Mihara M, Yoshimatsu H, Hara H, Narushima M, Koshima I.

Plast Reconstr Surg. 2012 Oct;130(4):636e-638e. No abstract available. PMID: 23018743 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8

vascularized nerve flap これまでの臨床経験とさらなる可能性(解説)

菊池 和希(東京大学 医学部形成外科), 三原 誠, 成島 三長, 飯田 拓也, 光嶋 勲
脳神経外科速報(0917-1495)23巻3号
Page283-289(2013.03)

9

Supermicrosurgery(解説/特集)

光嶋 勲, 成島 三長, 山本 匠, 関 征央, 菊池 和希, 三原 誠, 飯田 拓也

形成外科(0021-5228)55巻9号

Page975-981(2012.09)

[学会発表] (計 2 件)

飯田拓也、三原誠、戸所健ほか

遊離組織移植における ICG 近赤外線カメラの有用性
日本形成外科学会基礎学術集会 2011.10.6 新宿

飯田拓也、菊池和希、荒木淳、三原誠、光嶋勲

超微小血管吻合技術を用いた眼球移植・視神経再生モデルの開発

日本形成外科学会基礎学術集会 福島 2012.10.4-5

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

飯田 拓也 (IIDA TAKUYA)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：00398603