

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591959

研究課題名(和文) 生体吸収性素材を用いた食道損傷部における低侵襲治療法の開発

研究課題名(英文) Development of less invasive treatment for esophageal injury using bioabsorbable materials

研究代表者

合川 公康 (Aikawa, Masayasu)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20438823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：食道損傷は治療が難しい病態であり、多大な侵襲と長期の治療を要する。本研究は、食道損傷部に生体吸収性ポリマー(BAP)で作製した人工食道壁をパッチ状に移植することにより治癒可能かを確認し、人体使用への礎となることが目的である。まずは、食道欠損部に対する人工食道移植は、ブタの食道欠損部に適合し、なおかつ、狭窄モデルにおいてパッチすることにより、狭窄部を治癒させた。そして、生体吸収性自己拡張型カバードステントを作製し、大動物の急性期食道穿孔モデルへ留置し治療効果があることを確認した。これらは、人に近い大動物で確認できた結果であり、臨床使用されれば様々な食道疾患に応用できると思われる。

研究成果の概要(英文)：Esophageal injury was complicated situation and requires much invasive methods for the treatment in long term. In this study, we replaced an artificial esophageal wall(AEW) made by bioabsorbable polymer(BAP) into an esophageal injury and we investigated the effectiveness of treatment using AEW in clinical use. The AEW was compatible to defected esophageal healing and could cure benign esophageal stricture. Biodegradable self-expandable covered stent made by BAP was effective to treat acute esophageal perforation in less invasive procedure. Our study used large animal models, so the study is easy to transfer to clinical usage and may treat various esophageal diseases.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道再生 食道狭窄 生体吸収性材料 組織再生 食道外科

1. 研究開始当初の背景

食道はその解剖学的特徴のため、損傷が生じた場合、縦隔炎、胸腔内感染を併発し重篤な合併症を引き起こす。また、その治療にも難渋することが多々ある。損傷部が一部分であっても、損傷部を含めた食道の亜全摘術、他臓器による再建が必要になることもある。現在、欠損部修復法は、大網被覆、筋皮弁等であるが、症例によってはこれらが不可能な場合が多々ある。このような背景から、食道損傷部を修復する理想的な素材の開発がかねてから望まれている。現在までに、食道壁代替素材の報告は散見されるが、癒収縮などの問題があり、いまだ臨床応用されていない¹⁾⁻⁵⁾。現在報告されている代表的な代替素材として、ブタ由来 small intestinal submucosa(SIS)¹⁾、凍結硬膜²⁾、コラーゲン³⁻⁵⁾などがあるが、筋層の再生不良、癒収縮の出現、異種組織由来のための人畜共通感染症など、臨床応用には障害が多く、未だ人体への使用は開始されていない。これらの問題を解決可能な素材として、我々は生体吸収性ポリマー (Bioabsorbable polymer : 以下 BAP) を用いて、様々な管腔臓器の置換再生実験を行っている。この BAP は、奈良県立医大 筏義人先生の指導のもと、生体への適合を考慮しながら作製している。この BAP の構造は、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸を組成とした、多孔性の繊維素材であり、細胞が入り込みやすく、組織再生の良好な足場となりうる。完全な人工合成物質であり、形状、強度、分解吸収速度を自由にデザイン可能であり、生物由来ではないので未知のウイルスや人畜共通感染症の問題もない。この BAP を用いて、食道欠損部を補修できる完全人工素材を作成できれば、食道外科学において多大な進歩となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は食道疾患の治療後等に併発する欠損、狭窄、縫合不全、瘻孔を、生体吸収性素材を用い、低侵襲に治療する方法を新たに開発することにある。大動物モデルにおいて、食道欠損部への生体吸収性ポリマー (BAP) パッチ移植、食道穿孔部へのステント留置、そして、食道皮膚瘻へのプラグ留置の検討を段階的に行う。これらの実験により、食道損傷部における本素材の適合性、安全性を確認し、臨床使用への基盤としたい。

3. 研究の方法

4 つの実験系を計画し施行した。すべて、雑種ブタを用いた前臨床実験である。

- i) 食道欠損部に対する BAP パッチ移植の適合性、再生食道の経時的変化の検討。使用材料として食道用 BAP パッチを作成、一時的な食道チューブを用いた(図 A)。
- ii) 生体吸収性自己拡張型カバードステント(図 B)を用いた急性期食道穿孔治療の検討
- iii) 生体吸収性自己拡張型カバードステント

を用いた食道全周性 ESD 部の狭窄予防効果の検討

- iv) 生体吸収性瘻孔プラグを用いた食道皮膚瘻の治療 (図 C)

図 A: 食道用パッチと内挿用チューブ

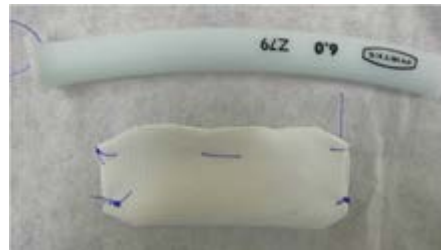


図 B: 自己拡張型カバード食道ステント



図 C: 瘻孔プラグ



4. 研究成果

i) BAP パッチ (人工食道) 移植はブタの食道欠損部に適合し (文献①) (図 1ab)、なおかつ、狭窄モデルにおいてパッチすることにより、狭窄部を良好に治癒させた (文献 2) (図 2ab)。

ii) 生体吸収性自己拡張型カバードステントを作製し、大動物の急性期食道穿孔モデルへ留置し治療効果があることを確認し、報告した (文献 3) (図 3ab)。

iii) 生体吸収性自己拡張型カバードステントを用いた食道全周性 ESD 部の狭窄予防効果は、ステントの固定方法のさらなる検討が必要と考えている。

iv) 生体吸収性瘻孔プラグを用いた食道皮膚瘻の治療については、食道皮膚瘻モデルの作製が技術的、動物愛護的に困難であったため、

消化管縫合不全の治療を目的とした生体吸収性ステントの効果を確認する実験へと変更した(図4ab)。ステント治療の効果は良好であり、その成果を学会発表②した。

図 1a: 食道欠損部へのパッチ移植

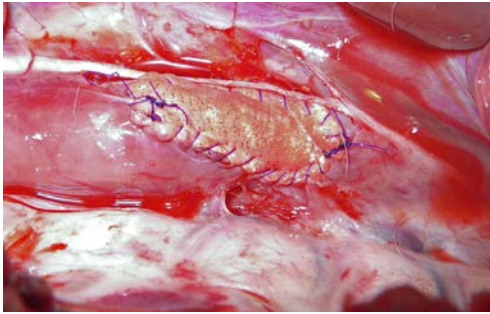


図 1b: 食道欠損部パッチ移植後 8 週間

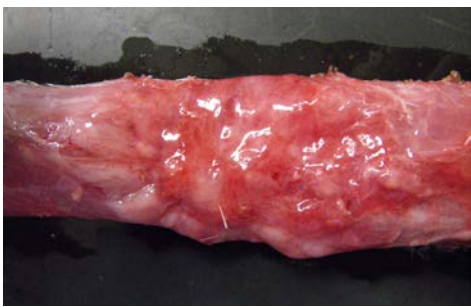


図 2a: 食道狭窄モデルの作製

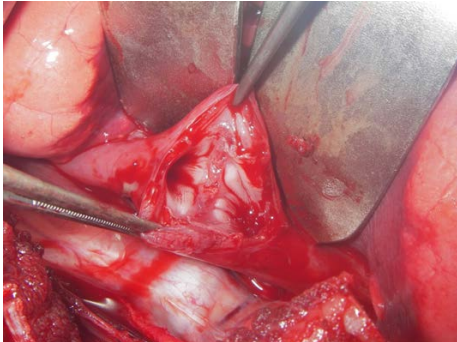


図 2b: 食道狭窄へのパッチ移植



図 3a: 食道穿孔モデル作成

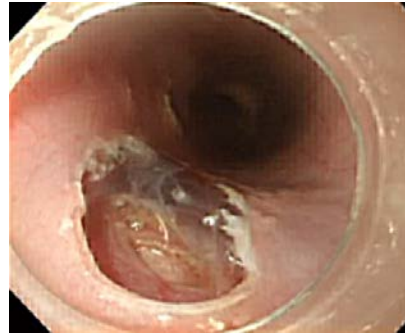


図 3b: 穿孔部への生体吸収性自己拡張型カ

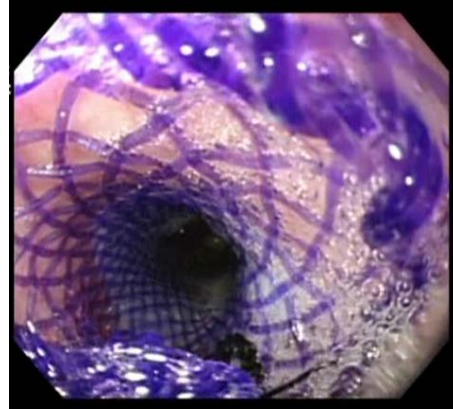


図 4a: 食道縫合不全モデルへステント留置

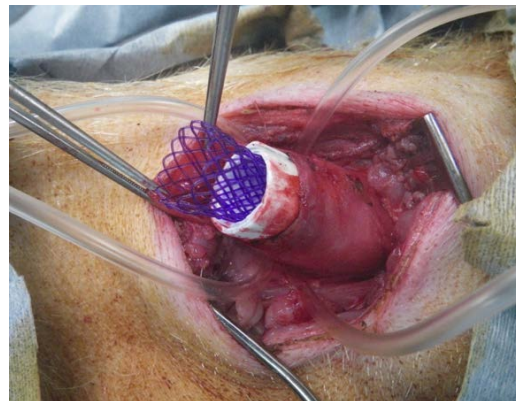
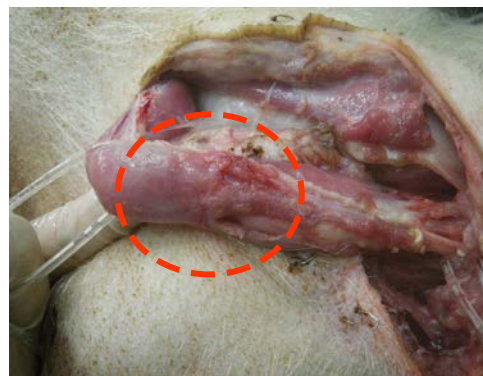


図 4b: ステント留置後 8 週間で治癒



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3件)

① Aikawa M, Miyazawa M, Okada K, Akimoto N, Sato H, Koyama I, Ikada Y. A bioabsorbable polymer patch for the treatment of esophageal defect in a porcine model. 査読有り。J Gastroenterol. 2013 Jul;48(7):822-9.

② Takase K, Aikawa M, Okada K, Koyama I, Miyazawa M. Development of novel treatment with a bioabsorbable esophageal patch for benign esophageal stricture. 査読有り。Dis Esophagus. 2015 Nov-Dec;28(8) :728-34.

③ Nonaka K, Miyazawa M, Aikawa M, Akimoto N, Koyama I, Ikada Y, Kita H. Experimental trial for perforation caused by esophageal endoscopic submucosal dissection using a biodegradable polymer stent in an animal model. Dig Endosc. 2012 Jul;24(4):286.

[学会発表] (計2件)

① 生体吸収性ステントを用いた消化管縫合不全に対する新しい治療法の開発. 高瀬健一郎、宮澤光男、合川公康、岡田克也、小山 勇
第114回日本外科学会定期学術集会 (ポスター) 2014. 4. 3-5(4) (京都)

② 高瀬健一郎、合川公康、宮澤光男、小山 勇 : 第113回日本外科学会定期学術集会 (外科学会若手研究者奨励賞) 生体吸収性パッチを用いた食道狭窄部拡張術の開発 2013. 04. 11-13(12) (福岡)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

合川 公康 (AIKAWA, Masayasu)
埼玉医科大学 医学部 准教授
研究者番号 : 20438823

(2) 研究分担者

宮澤 光男 (MIYAZAWA, Mitsuo)
埼玉医科大学 医学部 教授
研究者番号 : 20200165

(3) 研究分担者

小山 勇 (KOYAMA, Isamu)
埼玉医科大学 医学部 教授
研究者番号 : 60178390

(2) 研究分担者

岡田 克也 (OKADA, Katsuya)
埼玉医科大学 医学部 助教
研究者番号 : 60364775