

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10638

研究課題名(和文) 脂肪幹細胞移植による肛門機能改善に関する研究

研究課題名(英文) Analysis of anal function after adipose-derived stem cell transplantation

研究代表者

藤田 文彦 (Fujita, Fumihiko)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：40380943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、肛門不全ラットを用いた研究により、肛門機能改善を試みた。脂肪幹細胞の移植により、肛門機能は改善したが、組織学的に筋肉の再生を証明することはできなかった。ヒトへの脂肪幹細胞移植による肛門機能の改善は困難と判断して、肛門括約筋刺激による肛門機能の改善を試みた。ラットでは筋肥大による肛門機能の改善が認められたが、ヒトへの応用までには至っていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の本来の研究の目的は、直腸癌患者に対する肛門温存手術後に生じる患者の肛門機能低下を改善させ、患者のQOLを向上させることにあった。肛門温存手術では、自然肛門が温存される反面、頻便や便の漏出などの肛門機能の低下がしばしば生じる。直腸を再生させる研究は困難と考え、肛門括約筋の再生を試みた。脂肪幹細胞は現在、実用するまでに進歩しているが、クローン病の痔瘻手術の再発予防などへの仕様に限られ、肛門機能の改善に関する横紋筋の再生には至っていない。我々は、残存肛門括約筋を増強させる方向性に転換し、この方法であれば臨床応用も現実味を帯びてきていると感じている。

研究成果の概要(英文)：We attempted to improve anal function through adipose-derived stem cell transplantation by using anal insufficiency rats. Although anal function improved with the transplantation of adipose-derived stem cells, we were unable to demonstrate histologically the regeneration of muscle tissue.

Considering the difficulty of improving anal function through adipose-derived stem cell transplantation in humans, we attempted to improve anal function through anal sphincter stimulation. In rats, improvement in anal function was observed due to muscle hypertrophy, but this has not yet been applied to humans so far.

研究分野：再生医療

キーワード：肛門括約筋 脂肪幹細胞 横紋筋再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

従来、肛門に近い直腸癌に対する手術は、肛門も合併切除して人工肛門を造設することが必要であったが、肛門括約筋を一部切除して肛門を温存する“究極の肛門温存手術”が確立し、普及してきた。しかし、肛門括約筋を切除することで、術前にくらべ排便機能は低下し、無意識下に便が漏れることがあり、患者の社会的・精神的負担となる。

我々はこの肛門機能を回復すべく、これまでに脂肪幹細胞を用いた再生に関する研究を行ってきた。動物実験(ラット)においてある程度の肛門機能は回復するものの、肛門括約筋組織の再生を証明することができず、ヒトへの応用が難しい状況となっていた。

2. 研究の目的

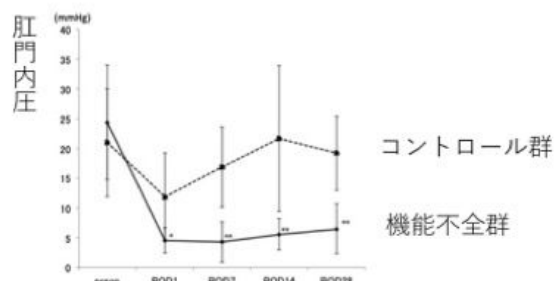
機能の低下した肛門機能を回復させることがこの研究の目的である。肛門機能を回復させる方法として電気刺激によって残存肛門括約筋組織を強化・増大させ肛門機能を改善を目指す。電気刺激による筋組織の増強は、スポーツ界での筋力強化や美容目的の体型改善効果など、近年一般社会で多く用いられている手法である。我々は、この技術に目をつけ肛門括約筋を強化することを試みる。

3. 研究の方法

● 肛門機能不全ラットを用いた筋刺激効果判定

- 肛門機能不全ラットの検証；まずは肛門機能不全モデルラットを手術にて作成する手技を安定化させる。肛門括約筋が長期に渡って低い状態であることもあわせて検証する必要がある。

肛門機能不全モデルラット



- 電気刺激効果判定；ラットモデルに電気刺激を行い、肛門内圧の変化を記録するとともに一定期間ごとに犠牲死させ組織の状態を検証する。

● 電気刺激法の検討と臨床用刺激装置の開発

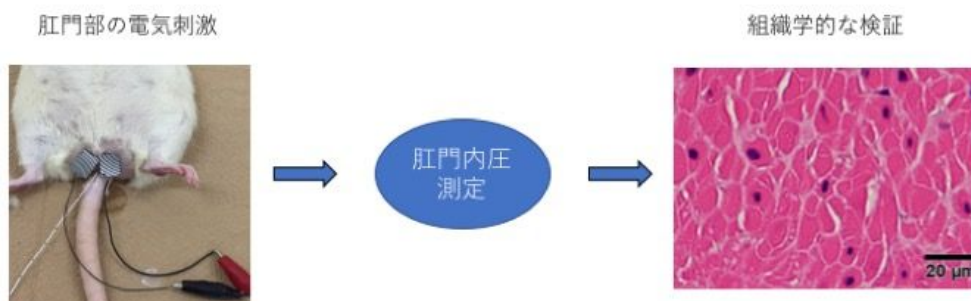
- 電気刺激法の検討；電気による刺激回数や周波数をいくつかの条件に分けて検討し、効率的に筋肉を肥大させ肛門内圧を上昇させる条件を探索する。

● 肛門機能不全患者に対する電気刺激効果判定

- 直腸癌術後患者への臨床研究；直腸癌術後患者の中から術後に肛門機能が低下している患者を抽出し（現在も肛門内圧の測定は日常診療で行っている）、電気刺激による肛門機能改善効果を評価する。

4. 研究成果

- 電気刺激効果判定；ラットモデルに電気刺激を行い、肛門内圧の変化を記録したところ、肛門内圧の上昇が認められた。また、犠牲死させラット組織の状態を検証すると筋組織がやや肥大していることが観察された。



- 電気刺激法の検討；電気による刺激回数や周波数をいくつかの条件に分けて検討したところ、刺激回数が多いほど筋組織の肥大が認められたが、実験効率などを考えて刺激回数は集に3回、1回2時間で1日2回の刺激を与えることにした。組織学的にも筋肉が肥大したことを確認した。



- 直腸癌術後患者への臨床研究；直腸癌術後患者の中から術後に肛門機能が低下している患者を抽出し（現在も肛門内圧の測定は日常診療で行っている）、電気刺激による肛門機能改善効果进行评估することを目的としていた。

しかし、ヒトの肛門を刺激する電気刺激装置において、適切な形状のものがなく、そのような機器の開発が必要と判断した。このような電気刺激機器においては、ヒトへの安全性への検証が必要となり、整形外科特にリハビリテーション領域において用いられる刺激装置を現状としては応用するしか方法がなく、肛門部を効率的に刺激できる機器の発展には至っていない。

よって、今後、医工連携などの方法により、具体的な機器の開発が必要であるという結論に至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akazawa Y, Morisaki T, Fukuda H, Norimatsu K, Shiota J, Hashiguchi K, Tabuchi M, Kitayama M, Matsushima K, Yamaguchi N, Kondo H, Fujita F, Takeshita H, Nakao K, Takeshima F.	4. 巻 11
2. 論文標題 Significance of serum palmitoleic acid levels in inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 16260
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-95923-6	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 -

1. 著者名 藤田文彦、赤木由人	4. 巻 82
2. 論文標題 術前CRTと肛門温存手術	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 749-755
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 藤田文彦、緒方傑、中根浩幸、藤吉健司、大地貴史、合志健一、吉田武史、溝部智亮、赤木由人	4. 巻 43
2. 論文標題 体腔内吻合を行う立場から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器外科	6. 最初と最後の頁 1818-1822
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 藤吉健司、藤田文彦、大地貴史、合志健一、吉田武史、溝部智亮、村上直孝、赤木由人	4. 巻 8
2. 論文標題 肛門の非上皮性腫瘍の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 545-551
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 中根浩幸、赤木由人、藤田文彦	4. 巻 9
2. 論文標題 肛門扁平上皮癌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 311-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 赤木由人、藤田文彦	4. 巻 81
2. 論文標題 肛門括約筋温存をめざした括約筋間直腸切除術 (ISR)、肛門吻合のコツ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 494-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 仕垣隆浩、藤田文彦、小原仁、中根浩幸、緒方傑、四方田隆任、長主祥子、吉田直裕、溝部智亮、衣笠哲史、角間辰之、赤木由人	4. 巻 72
2. 論文標題 下部直腸癌に対する自律神経温存側方リンパ節郭清術後の排尿・性機能障害の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本大腸肛門病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 373-380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 大地貴史、三輪啓介、藤田文彦、赤木由人	4. 巻 81
2. 論文標題 直腸癌に対する術前化学療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 1031-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Yomoda T, Sudo T, Kawahara A, Shigaki T, Shimomura S, Tajiri K, Nagasu S, Fujita F, Kinugasa T, Akagi Y	4. 巻 26
2. 論文標題 The immunoscore is a superior prognostic tool in stages and colorectal cancer and is significantly correlated with programmed death- ligand 1(PD-L1) expression of tumor-infiltrating mononuclear cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 415-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-07110-z	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 -

1. 著者名 藤田文彦、安土健一、大地貴史、溝部智亮、衣笠哲史、赤木由人	4. 巻 82
2. 論文標題 直腸癌治療の最前線	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 久留米医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 344-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Inoue Y, Fujita F, Yamaguchi I, Kinoe H, Kawahara D, Sakai Y, Kuroki T, Eguchi S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Improvement of anal function by adipose-derived stem cell sheets.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dig Surg.	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000475475	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 -

1. 著者名 藤田文彦、吉田直裕、吉田武史、溝部智亮、衣笠哲史、赤木由人	4. 巻 72
2. 論文標題 ISR, ESRに必要な肛門管解剖.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 1813-1818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 赤木由人、藤田文彦、溝部智亮、吉田武史、吉田直裕、中根浩幸、仕垣隆浩、四方田隆任、衣笠哲史	4. 巻 41
2. 論文標題 括約筋間直腸切除術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器外科	6. 最初と最後の頁 1361-1374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 赤木由人、藤田文彦、弓削浩太郎、下村 晋、合志健一、衣笠哲史	4. 巻 73
2. 論文標題 直腸癌における機能温存・再建術.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床外科	6. 最初と最後の頁 457-463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤田文彦、藤吉健司、合志健一、吉田武史、主藤朝也、山口圭三、赤木由人
2. 発表標題 脾彎曲部周囲結腸癌に対する腹腔鏡下大腸切除術
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤田文彦
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下手術
3. 学会等名 Japan Digestive Disease Week (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中根浩幸、主藤朝也、仕垣隆浩、藤吉健司、緒方傑、大地貴史、溝部智亮、藤田文彦、衣笠哲史、赤木由人
2. 発表標題 当科におけるMMRユニバーサルスクリーニングからみるdMMR大腸癌の頻度とリンチ症候群
3. 学会等名 第92回大腸癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田文彦、安土健一、大地貴史、溝部智亮、緒方傑、中根浩幸、衣笠哲史、赤木由人
2. 発表標題 体腔内吻合による完全腹腔鏡下大腸切除術の検討
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fumihiko Fujita, Takato Yomoda, Takafumi Ohchi, Tomoaki Mizobe, Tetsushi Kinugasa, Yoshito Akagi
2. 発表標題 Evaluation of intestinal blood flow using the indocyanine green fluorescence method during laparoscopic surgery for colorectal cancer
3. 学会等名 28th International European Association for Endoscopic Surgery Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田文彦、安土健一、藤吉健司、大地貴史、合志健一、吉田武史、溝部智亮、緒方傑、中根浩幸、主藤朝也、山口圭三、衣笠哲史、赤木由人
2. 発表標題 当院におけるロボット支援腹腔鏡下直腸切除術の導入10症例の検討
3. 学会等名 第45回日本大腸肛門病学会九州地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田文彦、藤吉健司、大地貴史、合志健一、吉田武史、溝部智亮、山口圭三、主藤朝也、赤木由人
2. 発表標題 下腸間膜動脈分枝を温存する術式は左側結腸癌の手術に許容できるか
3. 学会等名 第75回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方傑、衣笠哲史、藤田文彦、主藤朝也、溝部智亮、大地貴史、吉田直裕、四方田隆任、仕垣隆浩、赤木由人
2. 発表標題 当院におけるT1直腸癌切除症例についての検討
3. 学会等名 第90回大腸癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田文彦、吉田直裕、大地貴史、溝部智亮、四方田隆任、仕垣隆浩、緒方傑、衣笠哲史、赤木由人
2. 発表標題 膀胱浸潤を伴った大腸癌手術における治療戦略；前方骨盤内臓全摘3例の検討
3. 学会等名 第29回骨盤外科機能温存研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝部智亮、衣笠哲史、藤田文彦、大地貴史、吉田直裕、四方田隆任、仕垣隆浩、緒方傑、主藤朝也、山口圭三、赤木由人
2. 発表標題 当院での括約筋間直腸切除術（ISR）症例における長期予後の検討
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 藤田文彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 215
3. 書名 ディベートから学ぶ手術法の選択・手技の秘訣	

1. 著者名 Yoshito Akagi, Fumihiko Fujita	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 144
3. 書名 Recent Advances in the treatment of colorectal cancer	

〔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	江口 晋 (Eguchi Susumu) (80404218)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	

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