

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10587

研究課題名(和文) 気管浸潤食道癌に対する気管再生による合併切除再建

研究課題名(英文) Tracheal resection and reconstruction for esophageal cancer with tracheal invasion using tissue engineering technology

研究代表者

山崎 誠 (Yamasaki, Makoto)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50444518

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)：気管再生において、自己由来の軟骨組織を用いた再建を行った。大型動物における耳介軟骨での気管被覆では、気道の密閉性、耐圧性ともに十分応用可能であるとの結果を得たが、自己組織における被覆は大きさや形に制限があるため、全ての症例で臨床応用できるとは限らず、現時点では2例の臨床応用にとどまっている。

生体適合性の吸収素材としてMgを中心とする金属素材での再建にむけた実験を進めている。大型動物においても気管環状切除に対する気道確保の代替としての安全性の確認を行い、短期的には気密性・耐圧性に問題なく気道確保できることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管浸潤をきたしたT4食道癌は極めて予後不良であり、根治切除を行わないことをガイドラインで推奨している。一方、当科で同症例に対する気管合併切除に対する有用性について検討を行い、3年生存率36%と長期予後を望める結果を報告した(Disease of Esophagus 2020)。本報告では気管切除後に永久気管孔を造設しており、発声機能の消失を余儀なくされ、術後のQOLの著しい低下は否めない。そこで、本研究のように気管の再建を伴う手術が可能となれば極めて臨床的意義の大きな治療法となる。

研究成果の概要(英文)：First, tracheal reconstruction was examined using autologous cartilage tissue. The results showed that tracheal covering with auricular cartilage in large animals was sufficiently applicable to both airway sealing and pressure resistance, but since tracheal covering by autologous cartilage tissue is limited in size and shape, it is not always possible to clinically apply it for all cases.

We are conducting experiments toward reconstruction with a metal material, Mg, as a biocompatible absorbent material. The safety of large animals was confirmed as an alternative to securing the airway for circumcission of the trachea, and it was confirmed that the airway could be secured in the short term without any problems in air sealing and pressure resistance.

研究分野：食道外科

キーワード：気管再建

## 1. 研究開始当初の背景

食道は、気管(支)・肺・大動脈・心臓などに囲まれた狭い縦隔内に位置し、漿膜が存在しないため食道癌は隣接する臓器に容易に浸潤し、気管および気管支への浸潤を有する食道癌はおよそ5-10%を占めている。気管浸潤(T4)食道癌における標準治療は化学放射線治療であるが、2年生存率が20-30%程度と極めて予後不良である。近年の化学療法や放射線療法の進歩に伴って、T4の解除による根治切除や完全奏効により長期生存される症例も存在する一方で、T4が解除されない症例においては切除不能とされ、50%生存率がおよそ10カ月、2年生存率はほぼ0%である。気管合併切除を伴う根治手術は、長期予後につながるなどの報告もあるが、気道の再建が技術的に困難であること、切除範囲の制限があることなどが問題となっており、一般的には推奨されない治療法となっている。

## 2. 研究の目的

気管浸潤食道癌に対する外科的治療は、合併切除による予後改善は見込めるものの、切除後の気道確保の困難さから根治的治療の対象として考えられていないのが現状である。当科では自家軟骨移植による気道再建術を成功させてきた。一方、近年では組織再生技術が急速な勢いで発展してきており、気管のような3次元かつ強度を保持した臓器も再生可能となってきた。

そこで本課題では、気管浸潤食道癌に対する新規治療法として、気管合併切除後の再建組織として、組織再生技術を用いた再生気管、および生体適合性吸収素材による再建法を開発し、食道癌患者における予後およびQOLの向上を図ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 組織再生技術を応用した再生気管の作成

大型動物による脂肪由来幹細胞を用いた軟骨形成を行う。同時に生体吸収素材を用いた軟骨細胞の足場を、3Dプリンター技術を用いて気管の形状として、軟骨細胞をシート状に培養し軟骨組織の形成を行う。

### 生体適合性吸収素材による気管ステント作成

気道内の陰圧にても気道確保を確実にする合成を持ち合わせた生体吸収素材の開発を行い、大型動物を用いてin vivoの実験を行う。

#### 4 . 研究成果

気管浸潤をきたしたT4食道癌に対する気管合併切除に対する有用性について検討を行い、3年生存率36%と長期予後を望める結果を報告した (Disease of Esophagus 2020)。本報告では気管切除後に永久気管孔を造設しており、発声機能の消失を余儀なくされ、術後のQOLの著しい低下は否めない。気管の再建を伴う手術が可能となれば極めて臨床的意義の大きな治療法となる。

本研究では、まず脂肪由来幹細胞による軟骨細胞への分化誘導を行ってきた。軟骨細胞への分化の誘導は可能であり、器質の産生も確認できたが、増殖能が悪いため、食道癌治療期間（およそ3か月）中にこれら培養細胞のみを用いた組織のみでの気管再生は困難であった。

次に自己由来の軟骨組織を用いた再建を行った。大型動物における耳介軟骨での気管被覆では、気道の密閉性、耐圧性、安全性、ともに十分応用可能であるとの結果を得た。一方、自己組織における被覆は大きさや形に制限があるため、全ての症例で臨床応用できるとは限らず、現時点では2例の臨床応用にとどまっている。

生体適合性の吸収素材による気管再建として、Mgを中心とする金属素材での再建にむけた実験を行った。Mgの組織への吸収速度の調整（水素ガスの発生速度や発生方向など）により生体組織への炎症を制御していく素材の修飾や形状の工夫などを行い、大型動物においても気管環状切除に対する気道確保の代替としての急性期における気密性・耐圧性に問題なく気道確保できることが確認された（特許出願予定）。大型動物の中期及び長期成績における in vivo 実験を2020年度に行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamasaki Makoto, Yamashita Kotaro, Saito Takuro, Tanaka Koji, Makino Tomoki, Miyazaki Yasuhiro, Takahashi Tsuyoshi, Kurokawa Yukinori, Nakajima Kiyokazu, Motoori Masaaki, Kimura Yutaka, Mori Masaki, Doki Yuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Tracheal resection and anterior mediastinal tracheostomy in the multidisciplinary treatment of esophageal cancer with tracheal invasion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diseases of the Esophagus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/dote/doz101	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山崎誠
2. 発表標題 Surgical resection combined with infiltrating organs as a salvage treatment
3. 学会等名 第72回日本食道学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎 誠、牧野知紀、田中晃司、宮崎安弘、高橋剛、黒川幸典、中島清一、森正樹、土岐祐一郎
2. 発表標題 T4b食道癌に対する外科手術
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 誠、牧野知紀、田中晃司、山下公太郎、土岐祐一郎
2. 発表標題 Salvage 手術としての気管合併切除、縦隔気管孔造設術
3. 学会等名 第71回日本気管食道科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 誠、牧野知紀、田中晃司、山下公太郎、土岐祐一郎
2. 発表標題 The challenge to the limit of surgery for T4b esophageal cancer
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎 誠
2. 発表標題 T4b食道癌に対するメスの限界は？
3. 学会等名 第94回中国四国外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019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	山本 昌明  (Yamamoto Masaaki)  (20724280)	大阪大学・医学部附属病院・医員   (14401)	
研究分担者	中島 清一  (Nakajima Kiyokazu)  (30432537)	大阪大学・国際医工情報センター・特任教授（常勤）   (14401)	
研究分担者	小田切 数基  (Odagiri kazuki)  (30781794)	大阪大学・医学部附属病院・医員   (14401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	百瀬 洸太 (Momose Kota)  (50749752)	大阪大学・医学部附属病院・医員  (14401)	
研究分担者	田中 晃司 (Tanaka Koji)  (70621019)	大阪大学・医学部附属病院・助教  (14401)	
研究分担者	牧野 知紀 (Makino Tomoki)  (80528620)	大阪大学・医学系研究科・助教  (14401)	