

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：83802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18075

研究課題名(和文)新しい同種複合組織移植の開発と社会の意識調査

研究課題名(英文)Collaborative research for novel vascularized composite transplantation

研究代表者

荒木 淳 (ARAKI, Jun)

静岡県立静岡がんセンター(研究所)・その他部局等・研究員

研究者番号：00508088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な神経、免疫、腫瘍疾患によりしばしば患者の肛門機能は失われてしまう。この場合、排泄のために腹部に人工肛門「ストーマ」が造設される。腸管を腹壁から引き出し腸管皮膚瘻を人工的に作り、体表面にパウチを貼り、持続的に出てくる便を収容する方法である。これにより確かに多くの患者の命は救われてきた。しかし、ストーマの存在そのものによる新たな苦痛を患者に強いることとなったのもまた事実である。管理の猥雑さに加え、整容面や精神面の問題は重く、深い。これらの問題に対し、我々は国際異分野共同研究という形で解決法を追求している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

形成外科医、大腸外科医、解剖学者、基礎研究者らが共同で、新しい複合祖域移植の開発を行った。特に、ビーグル犬を用いた陰部神経および陰部動静脈を吻合する移植モデルについて結果の解析を行った。そのなかで神経吻合により随意筋だけでなく不随意筋もまた再生することが分かった。これは体性神経のみならず自律神経もまた、吻合することにより機能再生されることを示しており、非常に興味深い結果となったと思われる。動物実験に成功した成果を、国際誌論文および国内外の学会にて発表し、研究奨励賞をはじめとする高い評価を得た。

患者やご家族を対象としたアンケートやホームページを作成することで社会意識調査の準備を行った。

研究成果の概要(英文)：The troublesome daily management, cosmetic worries, and associated mental health issues of colostomy are crushing burdens for many. These burdens can no longer be ignored. "Construction of stoma = cured" is just the point of view of the treating side. A life with a stoma is not what it once was. What if there was an option other than colostomy? What if there was a more natural and comfortable way to live? Our "Anorectal Transplant Research Group" works to provide better options for stoma patients. We will continue our research until the possibility of life beyond colostomy becomes a reality.

研究分野：再建、再生、移植

キーワード：複合組織移植 機能再建 移植医療 異分野共同研究 国際共同研究

## 1. 研究開始当初の背景

「排便」は、人が生活を営む上で不可欠な基本的行動であり、「食事」「更衣」「移動」「整容」「入浴」とともに日常生活動作 (ADL: activities of daily living) の一つである。

高位鎖肛・ヒルシュスプルング病などの先天性肛門機能不全、クローン病・潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患による難治性痔瘻、直腸癌・子宮癌の腫瘍切除、あるいは外傷などによって、しばしば患者の肛門機能は失われてしまう。この場合、排泄のために腹部に人工肛門「ストーマ」が造設される。人工肛門は1908年に英国の外科医 Miles によって腹会陰式直腸離断術を発表されて以来、20世紀になり世界中に広まった治療法である (Miles WE. 1971)。

現在何らかの理由によりストーマを造設されている患者 (オストメイト) は、日本オストミー協会によると、我が国で約20万人、欧州で約65万人、米国で約70万人にのぼる (Japan Ostomy Association, Inc. 2008)。一般的に、腸管を腹壁から引き出し腸管皮膚瘻を人工的に作り、体表面にパウチを貼り、持続的に出てくる便を収容する。これにより確かに多くの患者の命は救われてきた。しかし、ストーマの存在そのものによる新たな苦痛を患者に強いることとなったのもまた事実である。管理の猥雑さに加え、整容面や精神面の問題は重く、深い。実際に心身症を発症したり自殺を企図したりする患者も少なくない (Bartha, I. 1995)。そればかりでなく、ストーマ周囲の炎症、肉芽、陥没、瘻孔などの様々な問題が、長期間の管理中にしばしばみられ、患者や家族の日常生活や社会生活に大きな支障が生じており、早急な解決策が望まれている。

一方、移植医療の分野では、手術手技や機器、免疫抑制療法の進歩により、肝臓、腎臓、心臓、肺、小腸といった生命維持臓器だけでなく、顔面や手、喉頭や子宮といった、患者の QOL (Quality of life: 生活の質) 向上を目的とした同種移植が行われるようになってきた。海外ではこれまでに顔面は約30例、上肢は約70例が施行されており、同種前腕移植後の機能も DASH score (100点満点で0点が最高) で約20点 (Salminger S. 2016) と他家からの神経・筋・皮膚などを含む同種複合組織移植により機能が良好に回復することが示されたことは特筆に値する。これを背景に本研究課題の核心をなすのは、『肛門移植は可能か』という問いである。

## 2. 研究の目的

前述の学術的「問い」に答えるため、ストーマに苦しむ患者を救うため、申請者はこれまで肛門機能再建研究に関して、ラット、イヌおよびヒトご遺体を用いて肛門移植モデルの検討を国内外の共同研究者と行ってきた (詳細は後述3(1)これまでの研究活動を参照)。

本研究の目的は、実験動物として便禁制能をもつイヌ (ビーグル) を用いて肛門移植を行い、免疫抑制剤下に、排便機能を再獲得する過程を検証し、臨床応用に向けた基盤となるデータを構築することである。また臨床応用にあたっては、倫理的問題の解決は必須であり、社会の意識やニーズを把握する必要があるため、人工肛門患者の肛門移植に対するアンケート調査を行い、排便機能再建に対する社会の意識調査を行う。

本研究は、日常臨床の常識を覆すような発想であり、独創的な下記の7点が特色である。

- 1) これまで軽視されてきたストーマ患者の抱える問題に対し、形成外科、大腸肛門外科、移植外科、獣医師、創傷管理専門の看護師 (WOC ナース)、解剖学者、神経再生研究者らが**異分野共同研究**という形で解決法を追求している点
- 2) 自家組織を犠牲にした既存の手術や人工物を用いた方法とは全くアプローチの異なる、「**同種複合組織移植**」という新たな手法による機能再建の可能性を発案した点
- 3) 臨床応用を見据えて、ヒトに解剖生理学的に似ており便禁制能をもつイヌを使用した点
- 4) 我々の日常診療で用いる再建外科技術、微小血管吻合技術、臓器移植技術といった**革新的技術を融合**させ、新たな技術を生み出した点
- 5) 医学的問題だけでなく、**倫理的問題や社会的問題**からもアプローチしている点
- 6) 近年の免疫抑制剤の進歩および臓器移植改正法に伴う**移植医療の推進**に着目している点
- 7) 食生活の欧米化により年々増加傾向の直腸癌や炎症性腸疾患の患者を対象としている点

## 3. 研究の方法

実験動物として便禁制能をもつイヌ(ビーグル)を用いて肛門移植を行い、免疫抑制剤下に、排便機能を再獲得する過程を検証し、臨床応用に向けた基盤となるデータを構築する。

我々が世界で初めて成功させたビーグル犬肛門移植モデルを用い、同種肛門移植を行う。移植後は免疫抑制療法として、タクロリムスおよび副腎皮質ステロイドの投与を行う。術後は週2~3回のタクロリムスのトラフ値を測定する(急性期は、10~15ng/ml、維持期は、5~10ng/mlが目標トラフ値)。感染症予防として、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬の投与を行う。組織生検を適宜行い、移植外科医らとともに総合的に拒絶反応の診断を行う。機能予後に関しては、術後1、3、6、12か月で肛門内圧測定や排便造影や動画撮影による排便機能評価を、共同研究者である大腸肛門外科医と共同で行う。術後12か月の時点で実験のエンドポイントとし、深麻酔による安楽殺ののち、解剖による全身検索を行い、有害事象がなかったかを調査する。

人工肛門患者の肛門移植に対するアンケート調査を行い、社会の意識調査を行う。

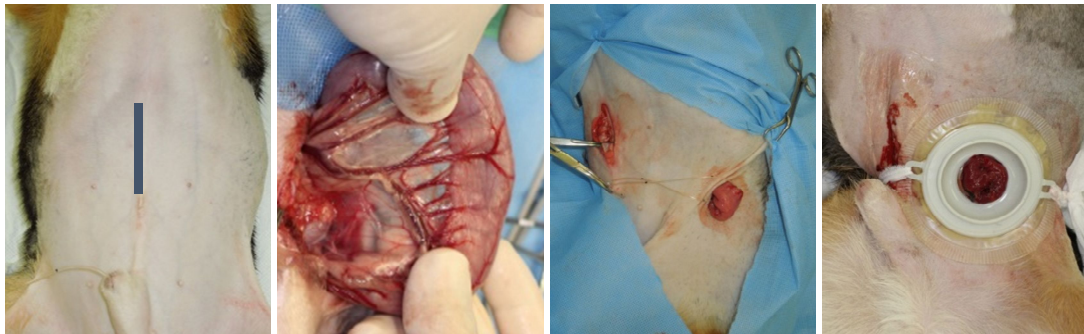
#### 4. 研究成果

形成外科医、大腸外科医、解剖学者、基礎研究者らが共同で、新しい複合祖域移植の開発を行った(下図)。特に、ビーグル犬を用いた陰部神経および陰部動静脈を吻合する移植モデルについて結果の解析を行った。そのなかで神経吻合により随意筋だけでなく不随意筋もまた再生することが分かった。これは体性神経のみならず自律神経もまた、吻合することにより機能再生されることを示しており、非常に興味深い結果となったと思われる。

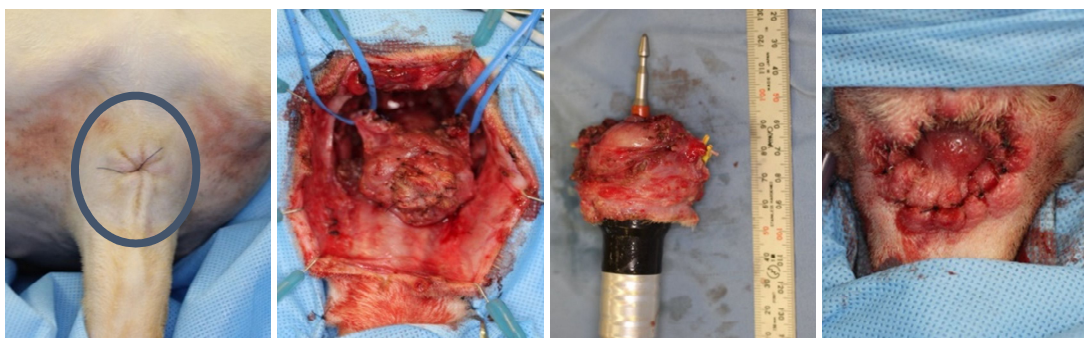
動物実験に成功した成果を、国際誌論文および国内外の学会にて発表し、研究奨励賞をはじめとする高い評価を得た。

患者やご家族を対象としたアンケートやホームページを作成することで社会意識調査の準備を行った。

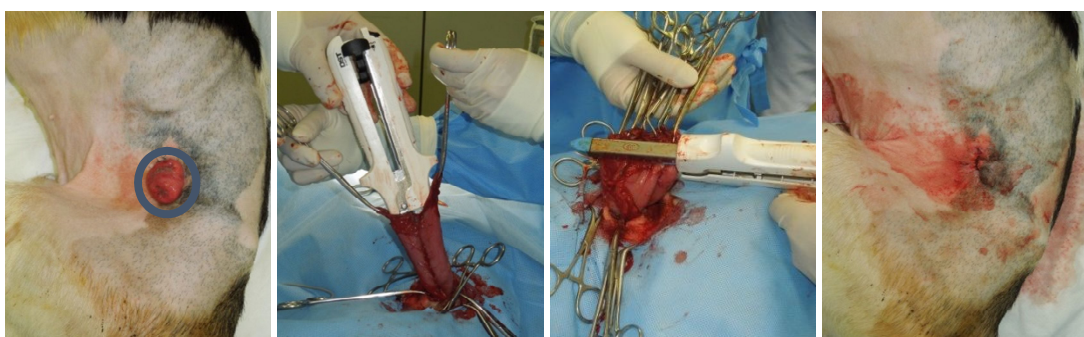
##### Preparative colostomy



##### Anorectal transplantation



##### Stoma closure



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 2件）

1. 著者名 Araki J, Nishizawa Y, Fujita N, Sato T, Iizuka T, Kamata M, Hatayama N, Yakura T, Hirai S, Tashiro K, Galvao F, Nakamura T, Nakagawa M, Naito M	4. 巻 Apr 1;275(4)
2. 論文標題 Anorectal transplantation: the first long-term success in a canine model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 e636-e644
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SLA.0000000000004141	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

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 荒木淳
2. 発表標題 永久ストーマ離脱を目指した国際共同研究～世界初の直腸肛門移植の動物実験成功～
3. 学会等名 日本創傷治癒学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒木淳
2. 発表標題 Anorectal transplantation: the first long-term success in a canine model
3. 学会等名 日本形成外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Araki J, Ito T, Nakao J, Onitsuka T, Nakagawa M.
2. 発表標題 Risk factors for gastric-tube dependence after tongue reconstruction: A retrospective and multicenter analysis of 582 patients in 31 institutions
3. 学会等名 30th EURAPS Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Araki J, Nishizawa Y, Fujita N, Naito M, Galvao F, Nakagawa M.
2 . 発表標題 International collaboration research on anorectal transplantation
3 . 学会等名 World Microsurgery Summit of Hung-Chi Chen Fellows ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Araki J, Ito T, Nakao J, Onitsuka T, Nakagawa M.
2 . 発表標題 Risk factors for gastric-tube dependence after tongue reconstruction: A retrospective and multicenter analysis of 582 patients in 31 institutions
3 . 学会等名 10th Congress of World Society for Reconstructive Microsurgery ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Araki J, Nishizawa Y, Fujita N, Naito M, Galvao F, Nakagawa M.
2 . 発表標題 Anorectal transplantation: the first long-term successful report in a preclinical canine model
3 . 学会等名 16th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST 2019) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Araki J, Nishizawa Y, Fujita N, Naito M, Galvao F, Nakagawa M.
2 . 発表標題 Anorectal transplantation: the first long-term successful report in a preclinical canine model
3 . 学会等名 The 14th congress of the ISVCA ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Araki J, Sakai H, Naito M, Nakao J, Nakagawa M
2. 発表標題 Normothermic preservation of the rat hind limb with artificial oxygen-carrying hemoglobin vesicles and the possibility of therapeutic application
3. 学会等名 The 17th International Symposium on Blood Substitutes & Oxygen Therapeutics (XVII-ISBS-2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://www.atx-project.com/">http://www.atx-project.com/</a> 肛門移植研究グループ
---

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

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		
ブラジル	Universidade de Sao Paulo (FMUSP)		