

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 05 月 23 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 年度～2011 年度

課題番号：22791258

研究課題名（和文） 生体吸収性ポリマーパッチを用いた消化管再生療法の開発

研究課題名（英文） Development of the digestive tract reproduction therapy using a bioabsorbable polymer patch

研究代表者 岡田 克也（OKADA KATSUYA）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：60364775

研究成果の概要（和文）：

ブタの胃、大腸などの消化管を部分切除し、独自に開発した生体吸収性ポリマーを切除部にパッチ状に移植することで、肉眼的、組織学的に切除前同様に再生させることに成功した。移植部分の破綻はみられず、大動物実験において良好な結果が得られた。これまで生物由来以外の生体吸収性素材を用いた消化管再生の研究報告は無い。今後、消化管部分切除後に本素材を利用したパッチ移植が新規治療となり得る可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

We were succeeded in regenerating it macroscopically and histologically like before excision, that we ported the bioabsorbable polymer which we developed originally in the shape of a patch in the partial resected part of such as the stomach, the large intestine of the pig. The failure of the transplant part is not found, and the experiment using the large animal provided good results. There is no report of the digestive organs regeneration using the bioabsorbable material except the creature origin. Patch transplant using this material may become the new treatment after digestive organs in future.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：人工臓器学

1. 研究開始当初の背景

本研究の背景として、消化管に発生する腫瘍性病変の治療は、近年、診断・治療機器の進歩により、低侵襲な治療が可能となってい

る。しかし、粘膜下層浸潤癌、周囲リンパ管へ進展し易い低分化癌や、粘膜下腫瘍では、小さな病変でも消化管壁の全層切除が必要である。消化管は、その切除部位にもよるが、

部分的に切除した後に直接縫合閉鎖を行うと変形や狭窄を起こす可能性がある。結果的には、リンパ節郭清の必要がない病変であっても、腸管の切除、再建が必要となる。そこで、広範囲の切除部を代用腸管壁により修復できれば、変形や狭窄を起こさず、過大な腸管切除が不要となり、生体機能を温存させた根治術が可能となると考える。我々は、生体吸収性ポリマー（Bioabsorbable Polymer：BAP）を使用して胆管や静脈などをnative同様に再生させることに成功している。よって本研究ではこの素材を用い、胃や大腸などの消化管へ応用できないか考えたのが出発点である。もしこの素材を消化管にパッチ状移植しnative同様に再生することが可能であれば、消化管外科治療の新しい道を切り開くものと考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、消化管におけるあらゆる病変の切除範囲を最小限にとどめ、生体機能を温存させることを可能にする人工腸管壁の開発を目的とした研究である。これまで我々はブタを用いて、胃壁を全層性に部分切除した後、独自に開発した生体吸収性ポリマーシートを移植し同部がnative同様に再生することを確認した。本研究はこれまでの研究にさらに素材の改良を加え、どのような素材が消化管再生に最も適しているかを明らかにすることを目的とした。また移植範囲の大きさを変えることで、肉眼的・組織学的な差異があるか、また大腸にも胃壁同様に応用可能かを目的に実験を行い、これらの結果から本素材が実際に臨床応用可能かを含め検討した。

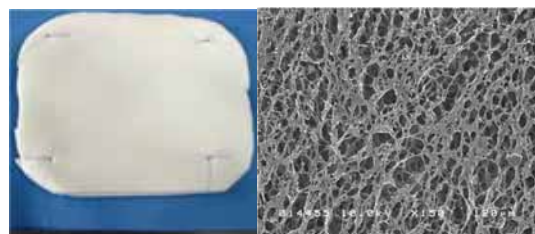
3. 研究の方法

本研究は雑種ブタを用いての開腹手術で行った。

(1)まず全身麻酔管理下、ブタの胃体部前壁

を8×8cm大に全層切除し、独自に開発した生体吸収性ポリマーシート（図1-1,1-2）を8×8cm大のパッチ状にトリミングしたものをこの欠損部に縫合・移植する（図2）。その後、体重減少の有無などの全身状態の観察や内視鏡的観察を経た後、一定期間（1.3.6.12ヶ月後など）経過したものを犠牲死させ胃を摘出する。それを肉眼的、あらゆる免疫染色を含め組織学的に観察する。評価項目としては肉眼的に脱落・損傷の有無、瘢痕・収縮の有無などを、組織学的にはどの程度の期間で腸管壁を形作るあらゆる組織が再生し得るのか、またnative同様に再生し得るか、その期間はどれほどを要するかなどを評価した。

(2)大腸では、S状結腸壁を約3×3cm大に部分切除し、同様の大きさにトリミングした生体吸収性ポリマーシートを移植した（図3）。2.3ヶ月経過したものを犠牲死させ移植部を摘出し、胃壁同様に肉眼的・組織学的に評価した。



(図1-1)

(図1-2)電顕像

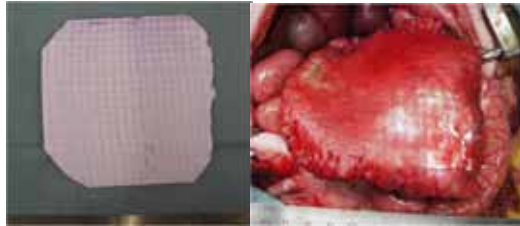


(図2)

(図3)

実験は埼玉医科大学実験動物センター手術室において施行した。本実験は埼玉医科大学動物実験指針に則り、雑種ブタ（15-30kg、1-2歳）を用いて行った。奈良県立医大住居医学：筏義人先生ご指導の下、グンゼ株式会社が人工胃壁を製造、提供している。今回開

発した人工胃壁は ポリ乳酸(PLA)とポリカプロラクトン(PCL)の 50 : 50 共重合体で作製した繊維をポリグリコール酸(PGA)の繊維で補強したもの (BAP)と、 これにポリグリコール酸(PGA)によるメッシュを挟み込んだもの (BAP : 剛性を増加させ胃の蠕動による変形の危険性は減少させるため) を用いた (図 4-1,4-2)。

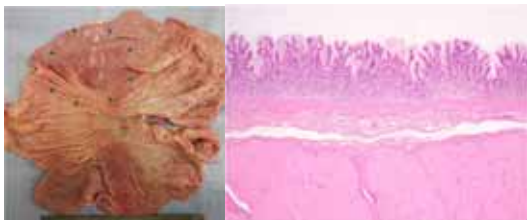


(図 4-1)

(図 4-2)

4 . 研究成果

(1)胃壁の再生に関して、およそ 8cm 四方の生体吸収性ポリマーを移植し、native に近い形での再生は既に実証済みである。肉眼的にポリマーの穿孔や逸脱は無く、瘤の形成や著しい変形は認められなかった (図 5)。組織学的にも粘膜、筋層を含め良好な再生が得られた (図 6)。また、胃壁運動との関連性は不明であるが、再生胃壁内に神経組織の再生も見受けられた。今回、筋層の再生促進を目的にポリマーに b-FGF を添加したが、非添加のものと同様な変化は見受けられなかった。胃、小腸において腸管全周性の移植 (ポリマーの間置) を試みたが、消化管再生は成功し得なかった。

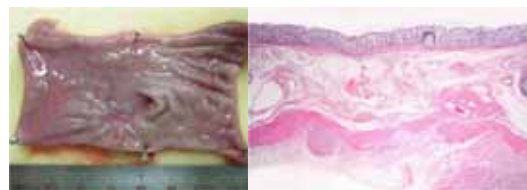


(図 5)

(図 6)

(2)大腸壁の一部を欠損させて同様に本素材を移植したところ、3 ヶ月後のものでは肉眼

的・組織学的に native 同様の大腸壁が再生することが分かった (図 7,8)。また、食道壁を一定の大きさ欠損させ同生体吸収性ポリマーパッチを移植したところ、12 週後には native 同様の食道壁が再生していた。本素材が、胃だけではなく、食道、大腸など他の消化管の再生を目的として利用可能であることが示された。大腸壁の欠損では、人工肛門形成など著しく QOL の低下を伴う治療が必要となる場合がある。また食道は壁の一部が欠損した状況において、食道切除や他臓器による再建など過大侵襲を伴う治療を必要とする。このような背景の中で、この生体吸収性ポリマーがあらゆる消化管再生に利用可能となる可能性が示されたことは、あらたな治療法開発の一端と成り得るものと考えられる。

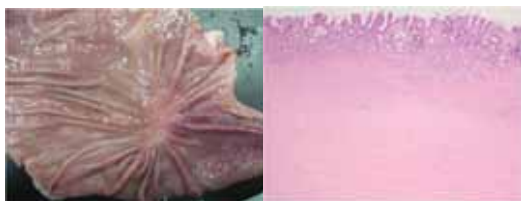


(図 7)

(図 8)

(3)素材に改良加えた実験も行った。これまで使用してきた上記ポリマー (前述の BAP) は、フェルトの様な触感で軟らかい素材である。これに、より強度を増すためにポリ乳酸で作成した約 1mm 程度の太さの格子をこのポリマーに組み込んで剛性を増しもの (前述の BAP) は、ポリ乳酸の格子の吸収分解が遅いため、長期に移植部に遺残する。BAP も同様に胃体前壁に 8×8cm 大にパッチ状に移植し、12 週後摘出した。移植部は肉眼的にはポリマーの破綻無く、潰瘍面の大きさも BAP に比べて大きな差は無かった (図 9)。しかし組織学的所見では、BAP では線維性の組織が非常に厚く、筋肉や粘膜の再生は BAP に比べて不良であった (図 10)。このことから人工胃壁として用いる素材は、これまで用い

てきた早期に吸収される素材が適しており、剛性を増すために格子を組み込み吸収により長時間を要する素材は、線維化が強く組織学的に良好な消化管再生が得られないという結論に達した。更なる改良の必要性はあると思われるが、これまで我々が用いてきた生体吸収性ポリマーの組成は過剰な線維化を生じることなく組織学的にも良好な再生が得られており、消化管再生に適した組成であると考えている。



(図9)

(図10)

(4) また付加実験として腹壁、膀胱などにも本素材を用いて実験を試みたが一定の良好な結果が得られており、これは様々な臓器へ応用し得る可能性を秘めた素材であると思われる。

生体吸収性の素材を用いることの懸念は、“溶ける”ことによる脆弱性や破綻である。我々が今回用いた生体吸収性ポリマーシートは、今回再生を試みた消化管など様々な臓器の scaffold として十分に適していたと考えられる。これまでの再生医療で用いられてきた主な素材は、scaffold に再生臓器にかかわる細胞を播種させたものが主に用いられてきたが、我々は細胞を播種させることなく臓器の再生に成功した。よって本素材は、繁雑な加工を必要とせず一度に多く生産が可能なこと、またあらゆる臓器再生に応用し得る可能性があることから、本成果を生かし、臨床応用へ向けた研究を継続していきたい。

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1件)

- 1) 合川公康、宮澤光男、岡田克也ほか「生体吸収性素材を用いた胃壁の再生」G,I,Research, 査読有, 19 巻, 2011 年, p589-593

〔学会発表〕(計9件)

- 1) 宮澤光男、岡田克也ほか「Tissue engineering を応用した生体吸収性素材による消化管再生 消化管機能温存を目指して」第111回日本外科学会定期学術集会 2011/5/26-28 震災により紙面上発表

- 2) 岡田克也ほか「生体吸収性ポリマーシートを用いた腹壁再生 感染創における生体非吸収性素材との比較」第111回日本外科学会定期学術集会 2011/5/26-28 震災により紙面上発表

- 3) 上野陽介、岡田克也ほか「生体吸収性素材による大腸壁再生」第111回日本外科学会定期学術集会 2011/5/26-28 震災により紙面上発表

- 4) 岡田克也ほか「胃癌切除後、胃を復元する近未来胃再生療法の開発」第97回日本消化器病学会総会 2011/5/15 東京(京王プラザホテル)

- 5) K.Okada et al. 「Development of bioabsorbable materials aimed at a closure following the NOTES transluminal procedure」DDW 2011, 2011/5/8, Chicago(USA)

- 6) Y.Ueno, K.Okada et al. 「Colon Wall Regeneration Using a Bio-Absorbable Polymer Sheet」DDW 2011, 2011/5/8, Chicago (USA)

- 7) 合川公康、岡田克也ほか「経直腸NOTES操作孔閉鎖を目的とした腸管閉鎖用パッチの開発」第23回日本内視鏡外科学会総会 2010/10/19 パシフィコ横浜(神奈川県)

- 8) M.Aikawa, K.Okada et al. 「Treatment for esophageal defects with bioabsorbable polymer」Asian Pacific Digestive Week 2010, 2010/9/21, Kuala Lumpur Convention Cent. (Malaysia)

- 9) M.Aikawa, K.Okada et al. 「Development of an Artificial Gastric Wall Using Bioabsorbable polymer」DDW2010, 5/4, 2010, Ernest N. Morial Convention Center. (New Orleans, USA)

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 克也 (OKADA KATSUYA)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：60364775