

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 27 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462124

研究課題名(和文) 生体吸収性材料を用いた胆管損傷、胆管狭窄に対する新規治療法の開発

研究課題名(英文) The development of treatment for bile duct injury and stenosis using bioabsorbable materials

研究代表者

宮澤 光男 (Miyazawa, Mitsuo)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：20200165

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)：生体吸収性材料(bioabsorbable polymer: BAP)を用いて、胆管損傷部、胆管狭窄部の治療法を研究した。この研究によって、胆管損傷部をこのBAPにより、修復、再生する治療法および狭窄部を切除後、このBAPによって拡張する治療法を開発した。本研究の成果を論文にし、Int Surg. 2015, 100, 1408、帝京医学雑誌(2016,39,129)に報告した。本研究期間内に、材料の問題、臨床研究施行時の費用の問題があり、臨床研究はできなかった。近未来にはこのような材料により胆道外科領域における真の意味での低侵襲、機能温存が達成されることを期待している。

研究成果の概要(英文)：Using bioabsorbable materials (bioabsorbable polymer: BAP), we studied the cure for bile duct injury, and bile duct stenosis. We developed the treatment method for bile duct injury and stenosis using BAP. With the result of this study as an article; International Surgery 2015, Vol. 100, pp. I reported it in 1408-1413, an Imperial capital medical journal (2016,39, P129-138). We tried to be able to go ahead until a clinical study within current study period, but there was a problem of the expense at the time of the problem of materials, the clinical study enforcement and was not able to be accomplished. Such materials become available for near future and hope that the low aggression in the true meaning in the biliary tract surgery domain, function preservation is accomplished.

研究分野：肝臓外科、胆道外科 内視鏡外科、膵臓外科

キーワード：胆管再生 生体吸収性材料 人工胆管 胆管細胞

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、生体吸収性材料を利用し胆管を再生させることにより、胆管 損傷、胆管狭窄に対する新規治療 法を開 発することにある。現在、胆管 損傷、狭 窄の外科的治療法は、胆管を直接修復する材料が無いため、胆管-腸吻合あるいは T-チューブ挿入が行 われている。しかし、胆管-腸吻合の 場合には、術後、逆行性胆管炎がおこり、長期経過では慢 性炎症のため癌が 高率に発生する。また、T-チューブ挿 入においては、抜去時の腹膜炎の問題、抜 去後の再狭窄の問題があり、十分な 治療法とはいえない。そこで、胆管を直接修復、再生させ、長期的に狭窄しない新規材料の開発が必要である。

2. 研究の目的

(1) 近年、腹腔鏡下胆嚢摘出術、肝移植の普及により、胆管系の合併症（胆管損傷、術後の胆管狭窄、等）の 増加が認められる。これらの合併症の 外科 的治療法としては、胆管損傷部、狭窄部 を直接修復、再生させる材料が ないため、通常、胆管-腸吻合、T- チューブ挿入が行われている。しかし、胆 管-腸吻合の場合には、Vater 乳頭 部機能が温存されないため、逆行性胆 管炎が生じ、長期経過では慢性炎症のため、癌が高率に発生する。また、腹 腔鏡下胆嚢摘出術時の胆管損傷治療では、開腹操作により T-チューブ挿 入が行われるが、T-チューブ抜去時にも腹膜 炎や抜去後の再狭窄の問題があり、十分 な治療法とは言えない。これらの理想的な 治療法は、胆管損傷部、狭窄部を修復し、その部位に正常な胆管を再生させ、Vater 乳頭部機能を温 存し、長期的に狭窄を起こさない修復 材料を開 発、利用することである。

研究代表者は、過去において、生体吸収性ポリマ

ーを肝外胆管の部分のバイパスとして移植し、そのポリマーが生 体内で吸収された後、移植部に胆 管を再 生させることに成功した。さらに、胆管 損傷部にパッチ状にこのポリ マーを移植 し、その移植部に狭窄なく 胆管を再生 可能であること (Surgery 2010) (4)、胆 管-胆管間に環状に胆管 を 再生 可能 である こと (J Gastrointest Surg 2012) を示した。

本研究では、過去の研究結果を踏まえ、このポリマーを実用化させるべく、ある程度の感 染巢で、ポリマーをパッチ状、あるいは環状 に胆管間に間置させ、臨床に応用可能か検討する。さらに、現在検討中の生体適合 性の接着剤を利用し、このポリマーを内視鏡的に胆 管損傷部に接着可能となれば、さらに低侵襲治療が可能になると考える。生体吸収性ポリマーを肝外胆管部に移植し、その部分の胆管再生に成功した 報告は世界的に皆無である。胆管を非吸収性の素材で代替させる研究は PTFE、等いくつか認められるが、異物として体内に残存し、いずれも胆管 上皮が再生しないことにより閉塞し、胆管の代替物として臨床応用とはなっていない。海外では、ブタの粘膜下 組織 (SIS) を用い、胆管再生の検討があるが、胆管上皮の再生に問題があるためか、臨床 応用はされていない。また、この SIS は、ブタの組織であり、人畜共通感染症の問題が生じてくる可能性があり、最適な素材とはいえない。研究代表者が検討している生 体 吸収性ポリマーは全くの人工物であり、糸針を掛けても裂けにくく、スポンジ状で 胆管の形状に変形させやすく、外科的な縫 合操作に適している。また、初期の検討では、このポリマーを接着剤で胆管に接着させることが可能であり、本研究においてさらに実 験を重ねることにより、胆管損傷部に生体吸収性ポリマーを内視鏡的に接着させる新規治療法の開発が可能と考えている。

(2) 本研究の目的は、生体吸収性材料 を利用し胆管を再生させることにより、胆管損傷、胆管狭窄に対する胆管再生医療を応用した新規治療法を開発することにある。この目的達成のために、3年計画で、可能であれば臨床研究まで進めたいと考えている。現在までに、①生体吸収性ポリマーをパッチ状に移植し、その移植部に狭窄なく胆管を再生させること、②正常胆管-正常胆管間に胆管を狭窄なく再生させることに成功しているが、実際に臨床応用するためには、ある程度の感染巣で同様の再生が起こってくるか検討する必要がある。また、腹腔鏡下胆嚢摘出術時の胆管損傷の場合に最も応用頻度が高いと考えられるため、このポリマーを腹腔鏡下で接着可能かを検討したい。3年計画の最初の2年は多数の大動物における検討を行い、最後の3年目には、臨床研究に進めるように補足実験を行いたいと考えている。

3. 研究の方法

本研究の目的は、生体吸収性ポリマー を利用し、胆管を再生させることにより、胆管損傷、胆管狭窄の外科的治療において、生体機能を温存可能な新規治療法を開発することにある。そのために最適な生体吸収性ポリマーを選択し、実際の臨床応用可能となる治療法開発をする。具体的には、生体吸収性ポリマーを用いて、①パッチ状に胆管を拡張させることが可能か、②正常胆管と正常胆管との間に胆管を再生させることが可能か、③感染巣で胆管を再生させることが可能か、④生体適合性接着剤で、この生体吸収性材料を内視鏡的に胆管接着させ、胆管を再生させることが可能か、を検討し、胆管系疾患に対する新規外科的治療法を開発する。さらに、この新規治療法が臨床において、安全な、確実

な治療法であることを多数の動物実験において証明し、臨床研究に進む。特に、感染巣において、このポリマーを利用し、十分な胆管再生が起こるか検討を行う。可能であれば、胆管の再生過程を指標として、iPS細胞、等の細胞補充療法が胆管細胞の増殖、分化をコントロール可能か検討する。3年計画でこの目標達成を考えている。

4. 研究成果

生体吸収性材料 (bioabsorbable polymer: BAP) を用いて、胆管損傷部、胆管狭窄部の治療法を研究した。この研究によって、胆管損傷部をこのBAPにより、修復、再生する治療法および狭窄部を切除後、このBAPによって拡張させる治療法を開発した。本研究の成果を論文にし、Int Surg. 2015, 100, 1408、帝京医学雑誌 (2016, 39, 129) に報告した。本研究期間内に、材料の問題、臨床研究施行時の費用の問題があり、臨床研究はできなかった。近未来にはこのような材料により胆道外科領域における真の意味での低侵襲、機能温存が達成されることを期待している。

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)

「生体吸収性材料を用いて肝外胆管を再生させることが可能である」宮澤光男、帝京医学雑誌 39 巻 4 号 Page129-138(2016. 07)

Miyazawa M, Aikawa M, Okada K, Watanabe Y, Okamoto K, Shrestha S, Yamaguchi S, Koyama I, Ikada Y,

An Artificial Bile Duct Made Of Bioabsorbable Polymer: A Viable Substitute for Narrowed Portion of the Extrahepatic Bile Duct. 100, 1408-15, Int Surg. 2015

[雑誌論文] (計 0 件)

〔学会発表〕（計 10 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件） 名称：

発明者： 権利者： 種類： 番

号： 出願年月

日： 国内外の 別：

○取得状況（計 0 件） 名称：

発明者： 権利者：

種類： 番 号：

取得年月 日：

国内外の 別：

〔その他〕 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮澤 光男 (Miyazawa Mitsuo)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：20200165

(2) 研究分担者

合川 公康 (Aikawa Masayasu)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20438823

岡田 克也 (Okada Katsuya)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：60364775

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()

研究者番号：