

研究室紹介

国際医療センター

消化器外科研究室（再生外科部門）

小山 勇

宮澤 光男



国際医療センター7F研究室にて、
向かって左から秋元博士、岡田、宮澤教授（研究副主任）

研究概要：

国際医療センター消化器外科研究室（再生外科部門）は、平成19年の当院開設と同時に発足した。当院開設前の埼玉医科大学消化器一般外科の時代より、小山勇教授（現国際医療センター病院長；主任研究員）の御指導のもと主に再生医療を軸に基礎研究を継続してきた。我々の研究室員は消化器外科医が中心であり、大動物を用いての手術・実験を埼玉医科大学病院動物実験施設、基礎研究を国際医療センター研究棟7階の実験室を利用して行っている。研究室は研究主任の小山勇病院長、副主任の宮澤光男教授が研究企画、立案を担当し、秋元尚枝博士（PhD）が標本作製などの基礎的実験業務を、講師の合川公康、助教の岡田克也、高瀬健一郎、上野陽介が研究員として主に手術を担当し運営している。研究成果は、臨床に携わりつつも様々な論文報告（年2,3編の英文論文を出すよう努力している）、学会発表の他、昨年第一回再生医療外科研究会を当院にて開催し、これまでの研究成果をもとに意見交換も継続的に行っている。主な研究テーマは、生体内で吸収、分解するポリマーを利用し、臓器を再生させることであり、現在までの研究成果は、肝外胆管の再生に成功¹⁰⁾、下大静脈の再生¹²⁾、胆管損傷部へのポリマーの応用⁴⁾、胆管の部分的な間置再生¹⁾、胃の再生、腸の再生、等である。

1. 生体吸収性ポリマー開発の経緯

我々が目指す臓器再生は、臓器欠損部を代用可能な素材を用いてのマクロレベルでの臓器再生である。あらゆる臓器の欠損は、癌などの腫瘍切除、外傷、脆弱化などで起こり得る。これまでは、臓器欠損部を補う治療よりも欠損部を直接閉鎖する、あるいは別の臓器で機能を代用するなどの治療が主体であった。臓器欠損部に補強材を移植する治療（たとえば太い血管のパッチ修復など）も行われてきたが、その素材は生体

非吸収性素材であった。この非吸収性素材は感染に弱く、消化器を扱う我々の領域において利用は困難である。そこで臓器欠損部を補うための素材を生体吸収性素材で作成し、これを臓器再生に利用できないかと考えたのがスタートである。現在、注目を集めているiPS細胞は、それだけでは大きな臓器を再生させることは不可能であり、足場としてのscaffoldが必要となる。そこでscaffoldとして独自に開発されたのが、我々が現在用いている生体吸収性ポリマー（BAP）である。このBAPは、既に生体吸収性素材として臨床応用されているポリカプロラクトンとポリ乳酸50:50の共重合体をポリグリコール酸の線維で補強したもので、約8週で生体内吸収分解される設計となっている。シート状の形状でフェルトのような感触のBAPは手術操作でも簡単に裂けることなく、操作性に優れている。Air porosity 95%で素材の中に細胞が入り込みやすい構造となっており、組織に適合しやすい素材である。

2. BAPを用いた臓器再生

まず我々はこのBAPを用いて肝外胆管の再生に成功した。まずBAPを細い筒状の形状に作成し人工胆管とした。雑種ブタを全身麻酔下に開腹し肝外胆管を切除、同部に人工胆管を移植した。術後約8週で、移植部はほぼnative同様の肝外胆管へと再生していた。また下大静脈への応用も同様に成功した。この肝外胆管、下大静脈の再生をきっかけに、BAPを多様な形状に作成し様々な臓器再生を試みた。

胃、小腸、大腸の壁を部分的に欠損させ、同部にこのBAPを移植し経時的に肉眼的、組織学的に評価したところ、いずれも良好な結果が得られた。特に胃においては大きな欠損に対しても、著しい形状変形や容量減少を呈することなく再生していた。癌治療としての局所切除に対して、これまでは臓器の欠損部をそのまま再生させる治療法は存在しなかった。従って、比

較的小さな病変に対しても大きな切除や複雑な再建法を必要とする場合も多く、それによるQOLの低下は大きな問題であった。このBAPを用いた臓器再生の成功は、外科領域の治療に対する新たな手法を開拓するものと考えている。これまで生体吸収性素材としての補強材は、ブタの小腸粘膜下組織由来のSIS、あるいはコラーゲンスポンジなどが開発され、欧米で既に臨床応用されている。しかしこれらは異種抗原の問題、また未知なる感染症の問題などがある。我々の開発したBAPは組織工学を利用した完全人工物であるため、これら異種生物由来の問題もない。更にこれまでの再生医療において、人工臓器はscaffoldにその臓器の主体となる細胞を播種 seeding する必要があるため、作成の工程は複雑で時間も要した。しかし我々の手法は、細胞を seeding することなく、そのままあらゆる臓器に直接使用可能なため、複雑な加工、準備を必要としないこともより優れた点であると思われる。またtissue engineeringでは形状を保つことが必要であるが、それには外科医の技術が必要となるため、他の研究室では同様の研究は困難であろうと自負している。

3. BAPの他の応用、生体吸収性ステントの開発と今後の展望

現在、BAPを横隔膜、腹壁、膀胱など、消化管以外への臓器への応用を試みている。またBAPを円錐状に作成し、痔瘻や腸管皮膚瘻治療への応用を目的に研究を進めているところである。その他の研究内容としては生体吸収性素材の有用性を発展させ、生体吸収性の胆道・食道ステントを開発した。特に胆道ステントは現在医師主導型の臨床研究を行っている最中であり、期待できる結果が出ている。このように我々の研究室では、tissue engineeringをベースにした再生医療研究を行っている。大動物を用いた実験を行っているため、より臨床応用に近い研究が行えているということは特筆すべき点だと考えている。現在研究人員が少ないため多岐にわたる研究は進行していないが、tissue engineeringを利用した臓器再生に関心のある研究者の方々は、是非我々との共同研究に手を挙げていただければこの上ない喜びである。

これまでに発表した主要論文：

- 1) Aikawa M, Miyazawa M, Okamoto K, Toshimitsu Y, Okada K, Akimoto N, Ueno Y, Koyama I, Ikada Y. An Extrahepatic Bile Duct Grafting Using a Bioabsorbable Polymer Tube. *J Gastrointest Surg* 2012;16:529-34.
- 2) Aikawa M, Miyazawa M, Ueno Y, Okada K, Toshimitsu Y, Okamoto K, Yamaguchi S, Koyama I. Single-port Laparoscopic Hepatectomy: Technique, safety, and feasibility in a clinical case series. *Surg Endosc* (in press).
- 3) Miyazawa M, Aikawa M, Okada K, Toshimitsu Y, Okamoto K, Koyama I, Ikada Y. Regeneration of extrahepatic bile ducts by tissue engineering with a bioabsorbable polymer. *J Artif Organs*. 2011 (in press).
- 4) Aikawa M, Miyazawa M, Okamoto K, Toshimitsu Y, Torii T, Okada K, Akimoto N, Ohtani Y, Koyama I, Yoshito I. A novel treatment for bile duct injury with a tissue-engineered bioabsorbable polymer patch. *Surgery* 2010;147:575-80.
- 5) Aikawa M, Miyazawa M, Okada K, Toshimitsu Y, Okamoto K, Akimoto N, Koyama I, Ikada Y. Development of a novel reflux-free bilioenteric anastomosis procedure by using a bioabsorbable polymer tube. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:284-9.
- 6) Miyazawa M, Aikawa M, Okada K, Torii T, Okamoto K, Toshimitsu Y, Koyama I. Extended left hepatic lobectomy for hepatic hilar bile duct cancer: a novel surgical procedure in which the right hepatic duct is transected before the hepatoduodenal ligament is skeletonized. *Dig Surg* 2009;26:15-9.
- 7) Akimoto N, Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K, Otani Y, Koyama I, Ikada Y. Regeneration of the inferior vena cava with a bioabsorbable polymer implant: a histological study. *J Surg Res* 2008;144:22-8.
- 8) Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Aikawa M, Okada K, Shinozuka N, Otani Y, Koyama I. Radiofrequency (RF)-assisted hepatectomy may induce severe postoperative liver damage. *World J Surg* 2007;31:2208-12.
- 9) Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Okada K, Koyama I. Hepatocyte dynamics in a three-dimensional rotating bioreactor. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1959-64.
- 10) Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Okada K, Koyama I, Ikada Y. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *Am J Transplant* 2005;5:1541-7.
- 11) Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Koyama I. Effect of mechanical stress imposition on co-culture of hepatic parenchymal and nonparenchymal cells: possibility of stimulating production of regenerating factor. *Transplant Proc* 2005;37:2398-401.
- 12) Toshimitsu Y, Miyazawa M, Torii T, Koyama I, Ikada Y. Tissue-engineered patch for the reconstruction of inferior vena cava during

- living-donor liver transplantation. J Gastrointest Surg 2005;9:789-93.
- 13) Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu Y, Okada K, Ogawa N, Shinozuka N, Koyama I. A new laparoscopic-assisted hepatectomy (LAH) utilizing radiofrequency ablation and high-frequency electrocautery. J Surg Oncol 2006;93:68-71.
- 14) Miyazawa M, Toshimitsu Y, Torii T, Okada K, Koyama I. Extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma with resection of the left hepatic duct prior to hepatic resection. J Surg Oncol 2006;93:72-5.
- 15) Torii T, Miyazawa M, Koyama I. Effect of continuous application of shear stress on liver tissue: continuous application of appropriate shear stress has advantage in protection of liver tissue. Transplant Proc 2005;37:4575-8.
- （文責 岡田克也(研究員)）