

2025 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [実用化展開型]

所 属 順天堂大学小児外科

氏 名 須田一人

[研究テーマ]

小腸機能障害に対する再生医療に向けた大腸上皮置換術の開発

[分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

短腸症候群に代表される小腸機能不全は、広範囲小腸切除後に発症する重篤な難治性疾患であり、本邦においても数百例規模の患者が慢性的な経静脈栄養管理を余儀なくされている。長期中心静脈栄養は生命維持を可能にする一方で、カテーテル感染、敗血症、肝機能障害、血管アクセスの喪失といった重大な合併症を伴い、患者の QOL および生命予後を著しく制限する。腸管延長術や GLP-2 アナログ製剤などの治療法は存在するものの根治療法ではなく、最終手段である小腸移植もドナー不足や拒絶反応の問題から普及には至っていない。

このような背景のもと、本研究が最終的に目指すのは、「大腸粘膜上皮を安全に剥離し、そこへ自家小腸上皮オルガノイドを移植することにより、大腸に小腸吸収機能を付与する医療機器・再生医療統合技術」の確立である。本技術は、患者自身の小腸組織から樹立したオルガノイドを利用する個別化再生医療であり、診断・治療が一体化した医療機器開発という点で、本助成の応募分野③「臨床的アウトカム最大化に資する個別化医療」に該当する。また本研究は、基礎研究段階にある技術を実用化へ橋渡しする実用化展開型に位置づけられる。

大腸上皮を人為的に剥離し、異種上皮を生着させる概念自体は、代表者らを含め他グループからもマウスやラットを用いた小動物実験で報告されている。しかしこれらは①EDTA による全身吸収毒性の問題、②大動物での広範囲かつ均一な剥離技術の未確立、③医療機器としての仕様設計の欠如、という重大な課題を残していた。特に EDTA は低分子であり、腸管から吸収されることによる低 Ca 血症などの安全性リスクが臨床応用上の最大の障壁であった。

国内外において、大腸を小腸機能化するという発想は小動物レベルで有効性が示されつつあるが、「大動物において安全に上皮を剥離し、医療機器として適用可能な仕様を確定する研究」は未達成である。さらに、上皮剥離からオルガノイド移植までを一連の内腔操作として完結させる統

合的外科手技の確立も行われていなかった。本研究の独創的な点は以下にある。

第一に、EDTA を非吸収性高分子 PEG と結合させた EDTA-PEG を用いることで、安全性を高めつつ剥離能を保持するという医療機器材料開発を行う点である。第二に、ミニブタ大腸約 10cm を閉鎖空間化し、内腔から制御灌流・吸引・擦過を可能とする独自の経トロッカー手術技術を開発し、大動物での実用的操作を目指す点である。第三に、剥離技術と小腸上皮オルガノイド移植を統合し、「大腸小腸化」という再生医療コンセプトを医療機器として成立させる設計思想を明確化する点である。

すなわち本研究は、既存研究が示した小動物レベルの概念実証を、大動物モデルにおける安全性・操作性・再現性の検証を通じて医療機器開発段階へと進めるものであり、基礎研究と実用化の間に存在していた技術的ギャップを埋める橋渡し研究である。

2. 研究方法・計画

本研究は以下の二段階で実施した。

(1)安全かつ有効な腸上皮剥離材の仕様検討

① in vitro 剥離能評価

ミニブタ大腸組織片を用い、EDTA 単体および分子量約 800、約 2300 の EDTA-PEG について、陰窩遊離率および上皮層剥離深達度を定量比較した。

② in vivo 安全性評価

ミニブタ開腹下に独自の限局的大腸内腔灌流法を用いてキレート材を一定濃度・一定時間作用させ、術中および術後の全身状態、血清 Ca 値、電解質動態を評価した。

③ 組織学的評価

処置後大腸組織を回収し、HE 染色および免疫染色により上皮層剥離の均一性、固有層損傷の程度を定量化した。

(2)小腸上皮オルガノイド移植との統合

① EGFP 標識ミニブタ小腸上皮オルガノイドを作製

② 剥離後大腸内へオルガノイドを散布

③ 3 週間後に組織回収し、生着率、陰窩形成、小腸特異的マーカー発現を評価

これらを通じて、剥離から移植までを一連の内腔操作として完結可能かを検証した。

3. 研究成果及び考察

(1)EDTA・EDTA-PEG による大腸上皮剥離の安定化

ミニブタ大腸を閉鎖空間化し、EDTA・EDTA-PEG を一定時間作用させた後に粘膜を処理することで上皮を剥離する実験を繰り返した。当初は剥離効率にばらつきが認められ、同一条件下でも剥離範囲や深達度に不安定性が生じることが課題であった。

この問題に対し、操作腸管にデバイス等を用いて制御された振盪刺激を付加する方法を導入した。その結果、薬液の作用を均一化でき、上皮剥離の再現性が向上し、一定範囲の粘膜上皮を安定して剥離できる条件を見出すことができた。本成果は、化学的処理に物理的補助刺激を組み合わせることで医療機器としての操作性・再現性を高め得る可能性を示すものである。

(2) GFP 標識小腸オルガノイド移植の試行

剥離後大腸に対し、GFP 標識小腸上皮オルガノイドの移植を試みたが、現時点では明確な生着を確認するには至らなかった。

(3) 考察

今回の結果から、上皮剥離後の組織環境が移植細胞の生着に影響している可能性が示唆された。今後は、剥離操作に伴う固有層へのダメージを最小限に抑える条件の最適化が重要であると考えられる。また、播種したオルガノイドを剥離面に安定的にとどめるための物理的保持法や基質工夫などの検討が必要である。

4. まとめ

本研究において、ミニブタ大腸上皮剥離については、操作腸管に制御振盪を付加することで剥離効率と再現性の安定化に成功した。これは、化学的作用に物理的刺激を組み合わせることで医療機器としての操作性を向上させ得ることを示す重要な知見である。

一方、GFP 標識小腸オルガノイド移植は現時点では生着確認には至らなかった。今後は、剥離操作に伴う組織ダメージの最小化と、播種細胞を剥離面に保持する手法の開発が重要課題である。以上より、本研究は大腸上皮剥離技術の再現性向上という実用化に向けた基盤を確立するとともに、移植成功に向けた次段階の明確な技術課題を整理した。

5. 倫理面への配慮

該当なし（動物実験計画書は学内で承認済み）

6. 研究業績

該当なし

助成期間終了後の開発構想

本研究で得られた安定した大腸上皮剥離技術の確立は、大腸粘膜を制御的に改変する医療機器開発への重要な基盤となる成果である。最終的に目指す医療技術は、患者自身の小腸上皮オルガノイドを用いて大腸に吸収機能を付与する再生医療統合型医療機器であり、応募分野③「診断と治療が一体化した個別化医療」に該当する。本助成事業は、その中核となる粘膜上皮剥離デバイスの操作安定化という基礎的段階を次の応用段階へ橋渡しする位置づけにある。

助成期間終了後 3 年間においては、第一に、振盪条件・EDTA 濃度・作用時間の最適化をさらに進め、大動物での再現性データを蓄積し、医療機器仕様を確定する。並行して PMDA-RS 相談を開始し、薬事区分・非臨床試験要件の整理を行う。第二に、移植成功率向上のため、粘膜固有層へのダメージ最小化条件の確立および細胞保持機構を備えた投与法の改良を進める。第三に、キレート材製造企業や内視鏡関連デバイス企業との共同研究体制を構築し、デバイス設計の工学的改良を図る。

さらに、AMED 等の国の補助事業への応募を通じて POC 取得段階へ進展させ、用途特許出願および国際学会・英文誌での成果発表を行う。これにより、本技術を再生医療応用へ展開可能な製品開発段階へ移行させ、短腸症候群に対する新規治療基盤の社会実装を目指す。