

## P2-63-1 死体ドナーからの子宮移植を想定したカニクイザルにおける子宮の温阻血許容時間と病理組織学的検証

慶應大

安達将隆, 木須伊織, 阪埜浩司, 梅根紀代子, 野上侑哉, 田中 守, 青木大輔

【目的】近年、子宮性不妊に対する治療として、子宮移植の臨床研究が行われている。海外で子宮移植後の妊娠出産例が報告され、今後死体ドナーからの移植も計画されている。移植における虚血許容時間は各臓器により異なり、輸送方法や摘出順序が臓器ごとに定められているが、子宮については不明である。今回我々は、カニクイザルを用いて、死体ドナーからの子宮移植を想定し、子宮の温阻血許容時間及び虚血や再灌流障害による病理組織学的変化を解析し、子宮への温阻血の影響を検証した。【方法】実験施設の倫理委員会の承認のもと、6頭のカニクイザルを用いて実験を行った。子宮を膣管から切断し、子宮及び卵巣動静脈だけで子宮灌流が行われている状態とし、その後子宮卵巣動静脈全ての血流を遮断した。1頭を対照とし、5頭の子宮血流を各々0.5, 1, 2, 4, 8時間阻血した後、子宮体部筋層組織を採取した。続いて、各阻血時間後に血流遮断を解除し、再灌流3時間後に同様の採取を行った。生検した各組織を光学及び電子顕微鏡下で観察し、さらに、各個体における月経再開を観察した。【成績】光学顕微鏡下ではいずれも明らかな病理組織学的変化は認めなかった。しかし、電子顕微鏡下では、阻血後4時間までは明らかな変化を認めなかったものの、阻血後8時間でミトコンドリアや粗面小胞体の膨化を認め、さらにその再灌流3時間後には、細胞膜の消失や核クロマチンの凝集を認めた。月経に関しては、阻血後4時間までの個体に術後周期的な月経を認めたが、阻血後8時間では無月経となり、子宮は萎縮した。【結論】カニクイザルにおける子宮の温阻血は、4時間までは許容されるものの、8時間は許容されないことが示唆された。

## P2-63-2 非ヒト霊長類動物における子宮移植後の不可逆的な拒絶反応の経験

共済組合立川病院<sup>1</sup>, 慶應大<sup>2</sup>木須伊織<sup>1</sup>, 阪埜浩司<sup>2</sup>, 安達将隆<sup>2</sup>, 野上侑哉<sup>2</sup>, 梅根紀代子<sup>2</sup>, 青木大輔<sup>2</sup>

【目的】近年、子宮移植が海外で施行され、生児が得られているが、これまで重篤な拒絶反応の報告はない。通常、生命維持臓器の移植後の拒絶による臓器廃絶は、致死状況を意味するが、子宮の不可逆的な拒絶反応が生じた場合の臨床像は不明である。今回我々は、カニクイザルを用いて子宮移植後に不可逆的な拒絶反応を認めた3症例を経験し、拒絶後の臨床像を解析したので報告する。【方法】動物実験施設の倫理委員会承認の下に子宮移植を行い、術後に拒絶反応を認め、拒絶を克服できなかったカニクイザル3頭を用いてその後の経過を観察した。観察項目は全身一般状態、血液学的検査、経腹超音波断層法、病理組織学的所見とした。【成績】各々術後11, 36, 35日目に病理組織学的所見にて拒絶反応を認め、いずれもその後の治療に奏功せず、不可逆的な拒絶反応を認めた。全個体における血液学的検査で、WBC, CRP, LDHの上昇を認めたが、全身一般状態は良好であった。また、経腹超音波断層法では、一時的に子宮の腫大を認めた後、経時的に子宮が萎縮傾向を示し、子宮動脈血流の同定が困難となった。各々術後85, 196, 126日目に解剖を行ったところ、いずれも周囲組織と高度に癒着した白色調の萎縮子宮を認め、病理組織学的所見で、子宮全層の硝子化、内膜欠損、間質内のリンパ球浸潤、血管内膜肥厚及び閉塞を認めた。【結論】カニクイザルにおける子宮移植後の不可逆的な拒絶反応により、WBC, CRP, LDHが上昇し、一時的な子宮腫大後に子宮は萎縮した。これらの臨床像は子宮拒絶のモニタリングに重要な所見となり、さらに拒絶により子宮が廃絶しても、全身一般状態は良好で、致死状況には至らないことが示唆された。

## P2-63-3 脱細胞化骨格の位相が再生子宮の組織極性を規定する

慶應大

三木史恵, 丸山哲夫, 宮崎 薫, 升田博隆, 片倉慧美, 吉政佑之, 日原華子, 内田 浩, 田中 守, 青木大輔

【目的】2014年に子宮欠損患者への生体間子宮移植による分娩成功例が報告されたが、免疫拒絶など解決すべき問題も多い。近年、脱細胞化技術を用いた組織工学により子宮を再生させる試みが小動物を用いて行われている。本研究では子宮の脱細胞化骨格(decellularized uterine scaffold; DUS)がどのようなメカニズムで子宮再生に寄与するのかを明らかにすることを目的とした。【方法】当学動物実験委員会の承認を得て、大動脈を含む主要血管を保持したままSDラットの子宮を摘出し、界面活性剤を大動脈より還流させ、脱細胞化してDUSを作成した。SDラットの双角子宮の一部を切除した後、右側子宮角には漿膜面と内膜面の向きを合わせてDUSを移植し(correct群; C群)、左側子宮角には逆向き、即ちDUS漿膜面をrecipientの管腔面に合わせて移植した(reverse群; R群)。移植8週後に再生された子宮をHE染色および免疫組織化学に供して、腺管構造や平滑筋層などの位置関係(組織極性)を含めた組織構造を解析した。更に、DUS移植8週後に雄SDラットと交配させてその妊孕性を検討した。【成績】C群(n=12)では筋層や腺管構造の組織極性を維持したまま再細胞化されるのに対して、R群(n=16)では正常な組織極性は保持されずに子宮は再細胞化された。両群では妊娠率(C群n=7:100%, R群n=7:86%)や胎仔数(C群3.2±1.3匹, R群3.4±1.9匹)、胎仔体重(C群781±501mg, R群749mg±542mg)に有意な差は認めなかった。【結論】DUS移植部位に再生した子宮の組織極性は、DUSの位相構造(トポロジー)に依存することが示唆された。妊孕性については、DUSのトポロジーによる影響は受けにくい可能性が示された。