

## 軟組織の再生医工学

### Tissue Engineering for Soft Tissues

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96I00203)

#### プロジェクトリーダー

清水 慶彦 京都大学再生医科学研究所・教授

#### コアメンバー

中村 達雄 京都大学再生医科学研究所・助教授  
 富田 直秀 京都大学再生医科学研究所・助教授  
 遠藤 克昭 京都大学大学院医学研究科・助手研究協力者  
 井出 千束 京都大学大学院医学研究科・教授  
 川口 三郎 京都大学大学院医学研究科・教授  
 田畑 泰彦 京都大学再生医科学研究所・教授  
 中村 孝志 京都大学大学院医学研究科・教授  
 西村 良彦 京都大学大学院医学研究科・教授  
 橋本 信夫 京都大学大学院医学研究科・教授



#### 【はしがき】

先端医療である人工臓器と移植の二本柱が限界点に達してきている。

人工臓器は、効果が一時的で、侵襲が大きく、補助できる機能が単一である。装置の小型化の努力もなされてきたが、埋植可能となった成功例は限られている。これは、生体にとって異物となるものを持ち込むことが主な原因となっている。さらに、生体内で高度な機能を発揮する人工臓器を合成材料のみで作ることは全く不可能である。そこで人工臓器に生体細胞を組み込んで機能を発揮させようというハイブリッド型人工臓器の研究や生体に拒絶されない人工材料の開発と、それを用いた組織や臓器の再建術の研究が始まった。

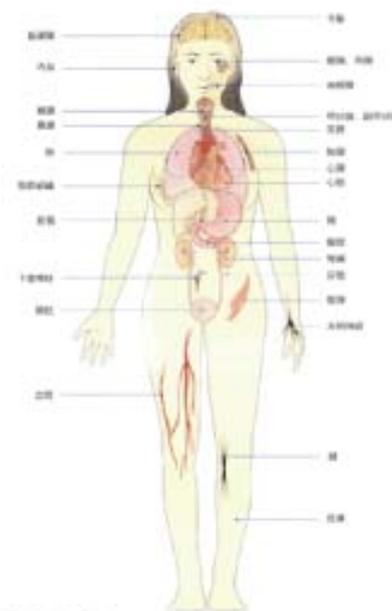
同種臓器移植は体内埋植、全機能代替であり優れた治療法である。しかし、救急医療の進歩による蘇生法の革新、中枢神経組織の再生能の発見などを考えると、ドナー不足が益々加速されることは明らかである。免疫抑制剤の副作用による感染症や発癌なども問題である。

これに対して、我々は生体内に自己の幹細胞や前駆細胞が増殖しうる環境を設定してやれば、自己細胞や自己臓器が復元するという現象を、1990年までの研究で解明していた。即ち、自己細胞による自己組織、自己臓器を生体内で再生、復元させる方法である。これまで、ヒトを含む哺乳動物においては、再生の能力を失ってしまっていると信じられていた。しかし、哺乳動物といえども、実際にはこのような再生能を失っているのではなく、個体を守るための創傷治癒があまりにも速く進行して臓器再生の場を奪ってしまうために、その能力が隠されてしまっているのである。実際、古くから骨髄移植という治療法が広く臨床に応用され成功している。これは、血液系幹細胞が増殖分化しうる骨髄組織という天与の場が、生体内に設定されているからこそ成功するわけである。他の臓器の病気の場合には、ほとんどの組織や臓器が外傷や手術、

或いは病変治癒後の線維性変化などにより再生の場そのものを失っている。そのため、高次臓器の再生能が見失われていたと考えられる。

病気の場合には、ほとんどの組織や臓器が外傷や手術、或いは病変治癒後の線維性変化などにより、再生の場そのものを失っている。そのため高次臓器の再生能が見失われていたと考えられる。

そこで、軟組織再生医工学プロジェクトチームの研究目標としては、全身のあらゆる軟組織、臓器を対象として、自己の細胞が増殖、分化できる足場となる適切な環境を体内に与えることによって、自己の臓器が本来の構造と機能を取り戻して再生復元することを目指して研究を行った。



この方法が確立されれば、現在治療法がない難病患者、人工臓器で延命中の患者、或いは移植ドナーの不足のために死亡している症

例の多くが救われ、また、目下高騰を続けている医療費が激減することが予想される。

研究の方法としては、我々が独自に開発してきた in situ Tissue Engineering を行っている。即ち体内に足場 (scaffold) と増殖因子などの環境を整えた“場”を設けることにより、必要な場合は自己脊髄内の生体乾細胞を分化・誘導して播種して、体内で組織を再生させるのである。具体的方法として、同種・異種の臓器や組織から細胞成分を完全に除去した細胞外マトリックス、或いはブタの皮膚に酵素処理 (ペプシン) を行って中性液で抽出して完全に免疫原性をなくした抽出、再構成コラーゲン、型を目的に応じて混合し、熱脱水架橋のみによって成形加工した細胞外マトリックス・これを補強するために生体内で穏和に分解吸収される合成高分子・各種の細胞の増殖成長因子などの材料 DDS (薬物送達システム) を組み合わせ、欠落した組織や臓器の再生する足場となる枠組み (細胞外マトリックス) を生体内に作ることに、この枠組みを足場として利用して、生体内の細胞が増殖分化し、自己の組織や臓器が再生還元されることを目指した。また、自己の骨髄幹細胞の分離・増殖を行い、細胞増殖を行って組織再生に用いる研究や、慢性疾患によって瘢痕状になった臓器内の細胞外マトリックスを融かして、再び本来の細胞外マトリックスに戻す研究も進めている。これによって、炎症後の線維化による慢性疾患を内科的にも治療できるまったく新しい技術となると考えている。

研究期間内に行った研究内容は下記のように分類される。

#### [ 1 ] 再生に適した 3 次元細胞外マトリックス



In Situ Tissue Engineering の手法

#### スの作製法の研究

- [ 2 ] 組織、臓器に適した増殖因子の DDD 方式及びその至適な投与法の研究
- [ 3 ] 自己の幹細胞 (MSC, BSC, NSC) の採取分離、増殖分化誘導法の研究
- [ 4 ] 上記の 3 種の要素を利用して自己組織・臓器の再生を実証し臨床応用を目指した研究

研究の対象として取り上げた組織、臓器は以下の通りである。

角膜、心膜、胸膜、腹膜、脳硬膜などの膜系  
血管、気管、消化管などの管状臓器  
外力の加わる組  
末梢神経、脊髄などの神経系  
膀胱、尿管などの泌尿器系  
皮下の結合織や脂肪などの軟組織  
肺、心臓、肝臓、腎臓などの実質性臓器

その結果、組織と呼ばれる単純な対象はほとんど目的を達し、既に臨床応用、企業化などを始めることができた。内臓と呼ばれる複雑な臓器についても、臨床応用可能のレベルに達しつつある。特に内科的な再生治療学はこれまでにない新しい観点からの研究であり、今後大きく展開するものと思われる。

#### 主な発表論文

1. T. Sekine, T. Nakamura, Y. Liu, H. Ueda, K. Matsumoto, Y. Shimizu. Collagen coated Y- shaped prosthesis for carinal replacement promotes regeneration of the tracheal epithelium. *ASAIO Journal* 46(4):421- 425,2000
2. K. Matsumoto, K. Ohnishi, T. Sekine, H. Ueda, Y. Yamamoto, T. Kiyotani, T. Nakamura, K. Endo, Y. Shimizu. Use of a newly developed artificial nerve conduit to assist peripheral nerve regeneration across a long gap in dogs. *ASAIO Journal* 46(4):415- 420,2000
3. Y. Liu, T. Nakamura, T. Sekine, T. Toba, Y. Shimizu. New type of tracheal bioartificial organ treated with detergent: Maintaining cartilage viability is necessary for successful immunosuppressant- free allotransplantation. *ASAIO Journal* 46(5):536- 9,2000
4. T. Nakamura, M. Teramachi, T. Sekine, R. Kawanami, K. Shigeno, T. Nakahara, Y. Liu, N. Tamura, Y. Shimizu. Artificial trachea and its long- term follow-up after carinal reconstruction in a dog. *International Journal of Artificial Organs* 23(10):718- 724,2000
5. Y. Tabata, M. Miyao, M. Ozeki & Y. Ikada. Controlled release of vascular endothelial growth factor by use of collagen hydrogels. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 11(9), 915- 930, 2000.
6. Porous- Type Tracheal Prosthesis Sealed With Collagen Sponge. Masayoshi Teramachi, Tatsuo Nakamura, Yasumichi Yamamoto, Tetsuya Kiyotani, Yukinobu Takimoto, Yasuhiko Shimizu. *Ann Thorac Surg*, 64:965- 969, 1997
7. Y. H. Lee, Y. Yamamoto, M. Teramachi, T. Kiyotani, T. Tsuda, Y. Tabata, T. Nakamura, and Y. Shimizu. Mesothelial cell regeneration in purified human amnion membrane grafts implanted in dog pericardium. *Tissue Engineering*, 4(2), 131- 141 (1998)