

# 第7回 DDS再生医療研究会

大会テーマ  
～DDS研究者から知の開拓者へのメッセージ～



## プログラム・抄録集

- 会 期 ■ 平成29年12月23日（土曜日）  
9時30分～17時00分
- 会 場 ■ 東邦大学医療センター大森病院  
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
- 会 長 ■ 金指 幹元  
医療法人財団 青山会  
福井記念病院・みくるべ病院 歯科
- 後 援 ■ 文部科学省  
科学技術・学術政策研究所

# 第7回 DDS再生医療研究会 プログラム・抄録集

## 会期

平成29年12月23日（土曜日）  
開場 9:10 開会 9:30

## 会場

東邦大学医療センター大森病院  
5号館 地下1階 臨床講堂  
東京都大田区大森西6-11-1

## 会長

金指 幹元  
医療法人財団 青山会  
福井記念病院・みくるべ病院 歯科  
東北大学医学部 非常勤講師  
九州大学大学院医学系学府 非常勤講師  
横浜市立大学大学院医学研究科 客員講師

## 事務局

医療法人財団 青山会 福井記念病院  
歯科（食の安全チーム）  
神奈川県三浦市初声町高円坊1040-2  
大会Email：7th.dds.regenerated.medicine@gmail.com

## 第7回 DDS再生医療研究会 役員名簿

(50音順 敬称略 2017年12月1日現在)

|       | 氏名    | 所属                             |
|-------|-------|--------------------------------|
| 会長    | 金指 幹元 | 医療法人財団 青山会<br>福井記念病院・みくるべ病院 歯科 |
| 代表世話人 | 田畑 泰彦 | 京都大学ウイルス・再生医科学研究所              |
| 世話人   | 秋山 治彦 | 京都大学整形外科                       |
|       | 朝比奈 泉 | 長崎大学口腔外科                       |
|       | 和泉 雄一 | 東京医科歯科大学歯周病科                   |
|       | 磯貝 典孝 | 近畿大学形成外科                       |
|       | 伊藤 壽一 | 京都大学探索医療センター                   |
|       | 伊藤 達夫 | 京都大学医学部臨床研究総合センター              |
|       | 貴志 和生 | 慶應義塾大学形成外科                     |
|       | 黒田 良祐 | 神戸大学整形外科                       |
|       | 斎木 佳克 | 東北大学心臓血管外科                     |
|       | 斎藤 繁  | 群馬大学麻酔神経科学分野                   |
|       | 鈴木 茂彦 | 京都大学形成外科                       |
|       | 清水 章  | 京都大学探索医療センター                   |
|       | 高井 信朗 | 日本医科大学整形外科                     |
|       | 高木 元  | 日本医科大学循環器内科                    |
|       | 土方 重樹 | 科研製薬学術部                        |
|       | 中村 雅也 | 慶應義塾大学整形外科                     |
|       | 羽藤 直人 | 愛媛大学耳鼻咽喉科                      |
|       | 平岡 陽介 | 新田ゼラチン株式会社                     |
|       | 松野 智宣 | 日本歯科大学口腔外科                     |
|       | 水野 博司 | 順天堂大学形成外科                      |
|       | 湊谷 謙司 | 京都大学心臓血管外科                     |
|       | 宮本 正章 | 日本医科大学循環器内科/高気圧酸素治療室           |
|       | 榎本 英利 | 京都大学心臓血管外科                     |
|       | 森本 尚樹 | 関西医科大学形成外科                     |
|       | 山本 雅哉 | 東北大学大学院工学研究科                   |
|       | 吉増 達也 | 和歌山県立医科大学第一外科                  |

第7回DDS再生医療研究会の開催にあたり、多くの大学、企業から参加いただきました。本会は文部科学省（科学技術・学術政策研究所）の後援を受けることができました。ここに深く感謝し、お礼を申し上げます。

## ご 挨拶

このたび、第7回DDS再生医療研究会を平成29年12月23日土曜日、東邦大学医療センター大森病院にて担当させていただきますことを大変光栄に存じます。

ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System以下DDS)は薬剤投与の手段として1960年代にはじまり、1980年代に本格化した。DDSには薬効の持続を期待した「徐放性」、ターゲット部位で吸収促進させる「吸収改善」など様々な仕組みがあり、薬物の全身投与による副作用を減少させている手法です。

本会は、すでに数多くの臨床研究を実施中或いは有効性・安全性の検証に成功した京都大学ウイルス・再生医科学研究所田畑泰彦教授の基盤特許を中心としたDDS技術を活用した医療の普及、産業化のために、その安全性と効果の検証を行い、エビデンスを構築する事により普及する事を目的としています。

近年DDS技術は再生医療分野だけでなく、DDS抗がん剤療法もその有用性に期待が持たれています。第7回研究会においては、教育講演として九州大学大学院薬学研究院米満吉和教授、特別講演

として国際科学振興財団赤池敏宏所長、東京理科大学坂口謙吾名誉教授にご講演いただきます。

大会テーマは「DDS研究者から知の開拓者へのメッセージ」とし、本研究会初の試みとして、横浜市立横浜サイエンスフロンティア高等学校(SSH、SGH指定校)の生徒さん、近隣の中・高等学校の生徒さんにも参加していただき、理系、しかも大学院に進学する学生の減少に歯止めをかけるため、現在の研究者と未来の科学者との懸け橋になる研究会とすべく様々な企画を準備しております。

また、第7回DDS再生医療研究会は文部科学省(科学技術・学術政策研究所)の後援も得ることが出来ました。

師走、そしてクリスマス前の年の瀬、最もお忙しく、ご多忙な時期の開催となりましたが、多くの方々にご参加いただきましたことに心より感謝申し上げます。スタッフが少なく手作りの研究会で至らぬ点が多々あるとは存じますが、本会を通してDDS再生医療のさらなる発展に貢献できる研究会になることを祈念しております。

皆さまどうぞご活発な討議をよろしくお願ひ申し上げます。

平成29年12月23日

第7回 DDS再生医療研究会  
会 長 金 指 幹 元  
医療法人財団 青山会  
福井記念病院・みくるべ病院 歯科  
東北大学医学部 非常勤講師  
九州大学大学院医学系学府 非常勤講師  
横浜市立大学大学院医学研究科 客員講師

## 会場のご案内

東邦大学医療センター大森病院 臨床講堂(5号館地下1階)

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

<http://www.omori.med.toho-u.ac.jp/kotu/index.html>

### 交通のご案内

#### ■ JR蒲田駅から

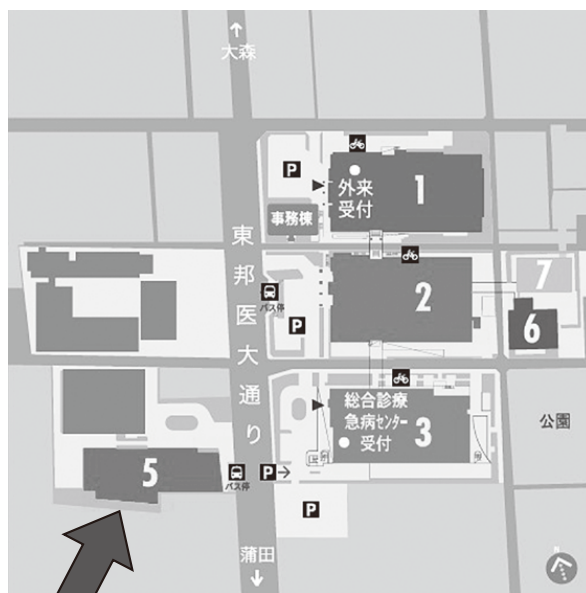
- ・バス(約7分) 2番乗り場「大森駅行」「東邦大学」下車
- ・タクシー(約5分)

#### ■ JR大森駅から

- ・バス(約20分) 1番乗り場「蒲田駅行」「東邦大学」下車
- ・タクシー(約10分)

#### ■ 京浜急行 梅屋敷駅から

- ・徒歩(約7分)



会場

5号館 地下1階 臨床講堂

## 参加者の皆様へ

1. 一般演題の発表時間は9分、討論3分(合計12分)です。
2. 発表形式は、Windows版Microsoft Power Point2010以上による口演のみです。
  - PCプロジェクターは1台です。
  - 上記ソフトで再生可能はファイルをUSBフラッシュメモリーでご持参ください
  - 出来るだけご自身のPCをご持参していただけますようお願い申し上げます。
  - ご不明の点は、事務局まで下記メールでお問い合わせください。  
問い合わせアドレス：7th.dds.regenerated.medicine@gmail.com
3. 口演予定時間の30分以上前までに演者受付にお越しください。

### 来場される方へ

- 受付で医師、歯科医師、企業の方は、会費5,000円を徴収させていただきます。
- その他、医療従事者・研修医などの方は、会費3,000円を徴収させていただきます。
- 大学院生・高校生・中学生等の参加費は無料といたします。

## 日 程 表

|                 |  |                        |                                |
|-----------------|--|------------------------|--------------------------------|
| 12月22日<br>(金曜日) | 世話人会   | 19:00~20:00            | 神楽坂 えちご                        |
|                 | 世話人懇親会   | 20:00~22:00            |                                |
| 12月23日<br>(土曜日) | 研究会  | 9:30~17:00<br>(9:10開場) | 東邦大学医療センター 大森病院<br>5号館 地下 臨床講堂 |
| 9:30            | 開会の辞   | 代表世話人                  | 田畑 泰彦                          |
| 9:35            | セッションⅠ (一般演題1~5)   | 座長                     | 磯貝 典孝                          |
| 10:35           | 休憩   |                        |                                |
| 10:45           | セッションⅡ (一般演題6~10)  | 座長                     | 高木 元                           |
| 11:45           | ランチョンセミナー共催  |                        |                                |
|                 | 再生医療サポート保険について   |                        | 金指 幹元                          |
| 12:00           | 教育講演(ランチョンセミナー)  | 座長                     | 土方 重樹                          |
|                 | 「Total cell kill', revisited: 免疫を利用した治療は、がんを撲滅出来るか？」<br>九州大学大学院薬学研究院・バイオ医薬創成学 米満吉和<br>共催: 三井住友海上火災株式会社                       |                        |                                |
| 13:00           | 昼休み  |                        |                                |
| 13:10           | 特別講演Ⅰ  | 座長                     | 田畑 泰彦                          |
|                 | 細胞認識性バイオマテリアルと新しいDDSキャリアーの設計と融合による医療の革新<br>公益財団法人 国際科学振興財団<br>再生医工学バイオマテリアル研究所 赤池敏宏 (東京工業大学名誉教授)                             |                        |                                |
| 14:10           | 休憩   |                        |                                |
| 14:20           | セッションⅢ (一般演題11~14)   | 座長                     | 森本 尚樹                          |
| 15:08           | 休憩   |                        |                                |
| 15:20           | 特別講演Ⅱ  | 座長                     | 宮本 正章                          |
|                 | Novel Radiosensitizer<br>「SQAG/SQAP-SulfoQuinovosylAcyl-Glycerol/SulfoQuinovosylAcyl-Ppropanediol」<br>東京理科大学理工学部応用生物科学科 坂口謙吾 |                        |                                |
| 16:20           | 休憩   |                        |                                |
| 16:25           | DDS研究者から知の開拓者へのメッセージ   | 座長                     | 田畑 泰彦                          |
|                 | パネリスト 米満吉和、赤池敏宏、坂口謙吾、他   |                        |                                |
| 16:55           | 閉会の辞 (17:00 閉会)  | 第7回会長                  | 金指 幹元                          |

## 一般演題発表スケジュール

| 時間    | 演題番号 | 演題名  | 演者                          |
|-------|------|--|-----------------------------|
| 9:30  |      | 開会の辞                                       |                             |
| 9:35  | 1    | beMatrix®ゼラチン、コラーゲンについて                    | 新田ゼラチン株式会社<br>塚本 啓司         |
| 9:47  | 2    | 新規医療材料シルクエラスチンの菌増殖抑制効果に関する作用機序について         | 京都大学 形成外科<br>川端 慎吾          |
| 9:59  | 3    | 高分子造影剤を用いた血管新生の磁気共鳴イメージング                  | 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所<br>城 潤一郎 |
| 10:11 | 4    | bFGFを全身投与した場合に起こること                        | 科研製薬株式会社<br>土方 重樹           |
| 10:23 | 5    | bFGF徐放システムの臨床展開と最近の知見                      | 近畿大学 形成外科学<br>磯貝 典孝         |
| 10:35 |      | 休憩   |                             |
| 10:45 | 6    | 胸骨癒合不全ハイリスク症例に対するDDS徐放化PRPによる新治療法の開発       | 日本医科大学 心臓血管外科<br>芝田 匡史      |
| 10:57 | 7    | 虚血性心疾患患者に対するbFGF含有ゼラチンハイドロゲルシート移植の安全性と有効性  | 京都大学 心臓血管外科<br>西尾 博臣        |
| 11:09 | 8    | rhFGF-2含有ゼラチンインジェクタブル製剤の可能性 - 骨頭壊死症の治験から - | 京都大学 整形外科<br>黒田 隆           |
| 11:21 | 9    | 当科における顔面神経減荷術の検討                           | 愛媛大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科<br>山田 啓之   |
| 11:33 | 10   | DDS徐放化b-FGF再生治療予後と有効性を確認したEGPA難治性潰瘍の一例     | 日本医科大学 循環器内科<br>高木 元        |
| 11:45 |      | 再生医療サポート保険について(ランチョンセミナー共催)                |                             |
| 12:00 |      | 教育講演                                       |                             |
| 13:00 |      | 休憩   |                             |
| 13:10 |      | 特別講演 I                                     |                             |
| 14:10 |      | 休憩   |                             |
| 14:20 | 11   | ゼラチン/多孔質ハイドロキシアパタイト複合体のFGF-2徐放効果と骨再生       | 日本歯科大学 口腔外科<br>松野 智宣        |
| 14:32 | 12   | 脂肪組織幹細胞と徐放型塩基性線維芽細胞増殖因子の同時投与による創傷治癒促進効果    | 順天堂大学 形成外科<br>水野 博司         |
| 14:44 | 13   | 高圧処理による母斑組織の不活化・再移植と自家培養表皮を用いた皮膚再生研究       | 関西医科大学 形成外科学<br>森本 尚樹       |
| 14:56 | 14   | 歯髄細胞バンクの取り組みと再生医療への貢献を目指して                 | (株)セルテクノロジー<br>杉浦 広和        |
| 15:08 |      | 休憩   |                             |
| 15:20 |      | 特別講演 II                                    |                             |
| 16:20 |      | 休憩   |                             |
| 16:25 |      | DDS研究者から知の開拓者へのメッセージ                       |                             |
| 16:55 |      | 閉会の辞                                       |                             |
| 17:00 |      | 閉会   |                             |



## 教育公演

# ‘Total cell kill’, revisited

## 免疫を利用した治療は、がんを撲滅出来るか？

米満 吉和

九州大学大学院薬学研究院・バイオ医薬創成学

抗PD-1抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤の開発により、近年のがん治療はまた一層の大きな進歩を遂げた。特に獲得免疫系の特異的な作用である「durable and delayed response」は、従来のがん治療剤には見られない。しかしながら症例の集積が進むにつれて、この抗PD-1抗体の問題点として、①奏功率が20~30%程度に留まること、②獲得性の薬剤耐性がみられ、それが治療圧力下においてそれをescapeするがん細胞のsomatic mutationの蓄積(例: JAK1/2や $\beta$ 2-MGにおけるloss of function変異)が原因であること、が徐々に明らかになりつつある。つまり、既存抗がん剤も免疫チェックポイント阻害剤も、薬剤耐性が生ずる根本的なメカニズムは共通している可能性がある。

一方、米国NCIのRosenbergらが開発した腫瘍内浸潤Tリンパ球(TIL)療法は、抗PD-1抗体治療時の主要エフェクターである細胞傷害性T細胞(CTL)を利用した養子免疫療法であり、彼らは進行・転移メラノーマ症例において奏功率72%という驚異的な成績を発表した。しかも彼らのデータで特筆すべき点は、部分奏功(PR)例は程なく全例で再発し生存の延長に全く寄与しなかったのに対し、完全奏功(CR)例20例中19例において、4~8年以上の無再発生存が得られている点である。これは初期治療において、「いかにCRへ持ち込むか」がその後の抵抗性獲得の阻止に重要であることを意味しており、その意味においてSkipperが1965年に白血病をモデルとして提唱した「Total cell kill theory」が、改めて重要となることを意味する。

では、この「Total cell kill」をいかにして達成するか? 国際的にはT細胞受容体遺伝子を導入する技術(TCR)、がん表面抗原に対するキメラ抗体遺伝子を導入する技術(CAR-T)などに大きな期待が寄せられているが、我々はこれらと全く異なるアプローチとして、NK細胞に注目している。NK細胞の臨床応用は、その培養の困難さから開発が大きく遅れていたが、最近製造法が安定すると共にその極めて高い抗腫瘍活性が明らかになりつつあり、adoptive-memory typeと称されるNK細胞を持ったワシントン大学からの報告では、難治性AMLの55%にCR/iCRを示したことが報告された(Romee R, et al. Sci Trans Med 2016)。

我々は、独自のNK細胞培養platform技術による薬事開発を目指しており、そのfirst productは遺伝子改変を行わないGAIA-102である。このNK細胞は抗腫瘍活性としては世界最高値を示し、さらにこれまで全く報告の無い新しいpopulationであることを突き止めた(未公表データ: 特許申請中)。この特徴的な表現形から、我々はGAIA-102を「unlicensed and emergency NK細胞」という新しい概念で定義される細胞として研究対象としている。

本講演では、以上の免疫治療の歴史を俯瞰しつつ、我々のGAIA-102の特性と標的がん種・臨床上のポジショニングなどの開発計画について、そして将来構想について紹介したい。

### 略 歴

- 九州大学大学院薬学研究院・バイオ医薬創成学 教授  
医師・医学博士/1963年4月生
- 1990年 九州大学医学部医学科卒業、1996年九州大学大学院医学系研究科修了  
1997年 Research Associate, Imperial College School of Medicine, UK (The Wellcome Trust Fellow)  
2005年 九州大学大学院医学研究院 助教授(病理病態学)、2009年より現職
- 学会理事: 日本遺伝子細胞治療学会、日本脈管学会、日本血管生物医学会、日本免疫細胞治療学会  
学会評議員: 日本動脈硬化学会、日本消化器癌発生学会、日本抗加齢医学会、他  
American Heart Association: Fellow/ Premium Professional Gold Heart Member  
American Society of Gene & Cell Therapy: Translational Science and Product Development Committee Member
- 厚生労働省「薬事法における再生医療製品の規制に関する懇談会」・委員(平成24年)
- 日本学術会議・特任連携会員(移植・再生医療分科会委員)(平成27年~)
- Editorial Board: Current Regenerative Medicine (Associate Editor), Human Gene Therapy, Scientific Reports, The Open Gene Therapy Journal, Annals of Vascular Diseases, Pathology International

## 特別講演 I

# 細胞認識性バイオマテリアルと新しいDDSキャリアーの 設計と融合による医療の革新

赤池 敏宏

公益財団法人 国際科学振興財団 再生医工学バイオマテリアル研究所  
(東京工業大学名誉教授)

演者が、工学(高分子)の分野から医学の領域に入ってバイオマテリアル研究を開始して42年になる。初期の約10年間は血小板(抗血栓性材料が目標)を相手に、そしてその後の約30数年、今に至るまで主として各種肝臓構成細胞(バイオ人工肝臓・肝細胞チップ)とES/iPS細胞(再生医療)を相手に細胞“認識”材料および、それとは裏返しとも言えるべき細胞“非認識”(生体適合性)材料の設計に取り組んできた。

前半の高分子合成化学をベースにした設計手法に加えて遺伝子工学をベースにした人工(キメラ)タンパク質設計も可能となった。様々な細胞認識性リガンドを“頭部”に有し、抗体Fc部(比較的疎水性に富む)を“尾部”に有するキメラ型の人工タンパク質は前半期の対象となった糖質高分子と同様その両親媒性に基づき疎水表面に吸着し、水溶液相側に露出した親水性タンパク質リガンドは相手側の細胞を識別・接着・活性制御する。さらに様々な増殖因子・サイトカイン類を選び、同じFc部とキメラ化することによりこれまで唯一と考えられてきた天然マトリックス材料のコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン等々のようにインテグリンと相互作用する接着材料とは全く異なるタイプの新規の細胞認識性マトリックスとしてデビューさせることに成功した。とりわけ細胞間接着分子カドヘリン(E, N, VE-等々)や各種サイトカイン・増殖因子のキメラ化を実現することにより、材料表面は新たな細胞接着用表面としての自在な機能を果たすことが可能となった。現在、再生医療／組織工学分野での活躍が期待される各種の臓器構成細胞、ES細胞/iPS、幹細胞を単一細胞レベルで接着させ、それらに増殖・分化誘導・ソーティング、遺伝子／薬剤付与等々の処理を自由自在に行うことが可能になっている。

約40年間の細胞認識・機能制御性バイオマテリアル設計の研究を総括することによって、演者は医学と工学との境界領域としてのバイオマテリアル研究の重要性を痛感している。若い研究者達による今後のさらなる発展を期待している。

## 略 歴

- 昭和50年3月 東京大学 大学院工学研究科合成化学専攻博士課程修了 (工学博士)
- 昭和50年4月 東京女子医科大学 日本心臓血管研究所 理論外科助手
- 昭和55年2月 東京農工大学 工学部 助教授
- 平成2年4月 東京工業大学 生命理工学部 教授
- 平成21年4月 東京工業大学フロンティア研究センター共同研究部門教授
- 平成22年4月 東京工業大学フロンティア研究機構研究部門卓越教授
- 平成24年4月 東京工業大学名誉教授
- 平成26年4月 国際科学振興財団・再生医工学バイオマテリアル研究所所長
- 平成元年4月 日本バイオマテリアル学会・学会賞受賞
- 平成25年 日本バイオマテリアル学会 科学功績賞受賞

## 特別講演II

# Novel Radiosensitizer

## 「SQAG/SQAP-SulfoQuinovosylAcyl-Glycerol/ SulfoQuinovosylAcyl-Ppropanediol」

坂口 謙吾

東京理科大学工学部応用生物科学科

私達は、がん治療法の基礎を研究開発する立場から、発想の転換があり得ないか模索してきた。その観点から患者へ与える苦痛が相対的に温和な放射線療法の発展を考え、高性能な放射線増感剤・造影剤を探索してきた。

その結果見いだしたのが表題のSQAG/SQAPである。SQAGは海藻から分離した天然物であるが、スルフォキノボース(グルコースにスルホン基が付いた糖)とステアリン酸(ごく有り触れたC<sub>18</sub>-脂肪酸)がグリセロールで繋がった単純な物質である。量産のために化学合成をすると、グリセロールの2位のOH基が共鳴するため、そのOH基を外して合成した物質がSQAPである。性能に変化はない。

SQAG/SQAPは、食物成分に近く毒性はない。その代わり単材では制がん効果もない。ただ相対的にがん組織に集まり易く、そこだけ代謝分解が遅れる。その状況で放射線照射を行うと、放射線増感率ER>3.0、と言う驚異的結果が出る。その後、がんの放射線増感剤として研究開発を勧め、巨大化したがん塊内部の低酸素域を再酸素化する特性があることが分った。難治性のがん腫や肉腫などの治療にも大きな効果を示し、現在、ペット動物のがん治療の臨床研究の段階(投与量で重篤な副作用ゼロ)に入っている。

放射線療法と無毒な放射線増感剤・造影剤の併用の可能性を紹介したい。

### 略 歴

- 東京理科大学工学部応用生物科学科、名誉教授
- 理学博士  
(専門)分子生物学、放射線生物学
- 1967年 北海道大学理学部生物学科卒
- 1972年 理学博士号取得
- 修了後～1990年(アメリカ)カリフォルニア大学サンディエゴ校→(カナダ)グエルフ大学→(アメリカ)カリフォルニア大学デービス校。
- 1990年～現在 東京理科大学工学部応用生物科学科、助教授→教授→名誉教授
- 兼務  
文部科学省サイエンスイノベーション委員会、座長  
JSTグローバルサイエンスキャンパス委員会、委員長

# 1 beMatrix®ゼラチン、コラーゲンについて

新田ゼラチン株式会社 総合研究所 バイオマテリアルグループ

塚本 啓司 (つかもと ひろし)、平岡 陽介

新田ゼラチン株式会社は2018年に創業100周年を迎えるコラーゲン、ゼラチンの研究開発から製造・販売までを一貫して行う企業である。コラーゲンの歴史は古く、原始時代においては人類が衣類として毛皮を利用し、また、古代エジプト時代においては、膠が接着剤として利用されていた。近年では、ゼラチン、コラーゲンは、写真フィルム、食品素材、医薬品カプセル、化粧品、健康補助食品などの用途の他、細胞培養のための足場材料や医療機器の原材料といった医療分野でもさかんに使用されてきている。

また、再生医療分野(細胞移植およびティッシュ・エンジニアリング)においても、ゼラチン、コラーゲンの使用が積極的に検討されている。例えば、細胞とともにスキャフォールドとして使用されるケース(細胞移植、バイオプリンティング、など)の他、医薬品添加剤としてのニーズ(増粘剤、安定剤、など)も増えてきている。

こういった基礎検討テーマの中には、臨床ステージへと発展するケースも少なくない。そのような背景の中で、当社では、ユーザーのご要望から安全性を高めたbeMatrix®ゼラチンおよびコラーゲンを開発してきた。本発表では、beMatrix®ゼラチンおよびコラーゲンについて紹介するとともに、新たに開発したbeMatrix®ゼラチン加水分解物についても紹介する。

## 2 新規医療材料シルクエラスチンの菌増殖抑制効果に関する作用機序について

京都大学 形成外科<sup>1</sup>  
三洋化成工業株式会社<sup>2</sup>  
京都大学ウイルス・再生医科学研究所<sup>3</sup>

川端 慎吾 (かわばた しんご)<sup>1,2</sup>、鈴木 涼介<sup>2</sup>、河合 勝也<sup>1</sup>、野田 和男<sup>1</sup>  
松浦 喜貴<sup>1</sup>

### 【目的】

シルクエラスチン(三洋化成工業社製)はエラスチン配列(GVGVP)とシルクフィブロイン配列(GAGAGS)との繰り返し構造を持つ人工タンパク質である。シルクエラスチン水溶液は、体温付近で自己会合を成して、高弾性なゲル化物となる。これまでにシルクエラスチンは水溶液(SEA)を患部に投与する創傷治癒材として、肉芽組織形成能や菌増殖抑制効果を有すると報告してきた。今回は、菌増殖抑制効果の作用機序について、シルクエラスチンが有するマクロファージの細胞遊走能を起点に検証した。

### 【方法】

＜マクロファージ細胞遊走能評価＞

C57BL/6マウス腹腔に4w/v%チオグリレートを投与し、4日後に腹腔からマクロファージを得た。細胞遊走能評価は、ボイデンチャンバー法を用いて行った。評価サンプルは、シルクエラスチンゲルからの溶出物、シルクエラスチン分解物ならびにシルクエラスチンペプチドを用いた。

### 【結果】

シルクエラスチンゲルからの溶出物、シルクエラスチン分解物ならびにシルクエラスチンペプチドのいずれにおいても、マクロファージに対する細胞遊走作用を示した。また、マクロファージ遊走作用に対してエラスチン結合レセプターの阻害剤として知られているラクトースにて処理すると、シルクエラスチンの細胞遊走作用は消失した。さらに、エラスチン結合レセプターの下流に位置するプロテインキナーゼGを阻害すると、同様にシルクエラスチンの細胞遊走作用は消失した。

### 【考察】

シルクエラスチンの各条件(ゲル溶出物、分解物及び断片ペプチド)でマクロファージ細胞の遊走作用が確認できた。また、シルクエラスチンによるマクロファージの遊走作用がエラスチン結合タンパク質を介して誘導され、下流のプロテインキナーゼGを活性化することで遊走に寄与していることが示唆された。

### 3 高分子造影剤を用いた血管新生の 磁気共鳴イメージング

京都大学ウイルス・再生医科学研究所

城 潤一郎 (じょう じゅんいちろう)、田畑 泰彦

再生治療は、幹細胞医学および組織工学の進展により大きく進歩した。現在、さまざまな生体組織の再生が動物モデルにより証明されるとともに、いくつかの臨床研究も進められている。このような状況の中で、再生治療をさらに進歩させるためには、移植細胞の動態、治療部位と周辺の生物学的、組織学的、および解剖学的状態、ならびに組織再生挙動を、体外から細胞あるいは分子レベルで評価できるイメージング技術の開発が必要である。本研究では、組織の再生誘導治療で重要な役割を演じる血管新生に着目し、高い空間分解能と深達度をもつ磁気共鳴画像装置(MRI)を用いたイメージングを試みた。新生血管中の内皮細胞の膜表面に発現することが知られている $\alpha_v\beta_3$  integrinに親和性をもつ環状アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(cRGD)を血管新生部位のリガンドとして、 $Gd^{3+}$ をMRI造影剤として用いた。これらをキレート残基であるジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)が化学導入された多糖のDextranへ修飾し、高分子造影剤(cRGD-dextran-DTPA-Gd)を得た。得られたcRGD-dextran-DTPA-Gdは、縦緩和能および $\alpha_v\beta_3$  integrinとの親和性をもつことを確認した。下肢主要血管を外科的に結紮、除去することにより下肢虚血モデルマウスを作製した。結紮7日後の虚血部位において、血管新生と $\alpha_v\beta_3$  integrinの発現が起こっていることがわかった。この下肢虚血モデルマウスへcRGD-dextran-DTPA-Gdを静脈内投与したところ、T1強調画像法において虚血・血管新生部位に信号上昇が観察された。これは、高分子へ修飾されたcRGDが $\alpha_v\beta_3$  integrinを特異的に認識、高分子造影剤が効率よく虚血・血管新生部位に集積したためと考えられる。

## 4 bFGFを全身投与した場合に起こること

科研製薬株式会社

土方 重樹 (ひじかた じげき)

塩基線維芽細胞増殖因子(basic Fibroblast Growth Factor: bFGF)は、autocrineあるいはparacrine的に細胞に作用する局所因子としての印象が強い。しかしながら、ヒトの血中には数pg/mLのレベルではあるがbFGFが体内循環をしており、その生理的意義は不明である。

Nakamuraらは、ラットにbFGFを静脈内投与することにより、大腿骨の骨密度の増加が認められることを報告した。また虚血性心疾患、抹消循環障害、脳梗塞等を対象とし、bFGFを血管内に投与する臨床試験が2000年前後に行われた。これらの臨床試験において血圧低下、蛋白尿などの副作用が認められた。ラットを含むこれらの試験において投与されたbFGFは、上述した生理条件をはるかに上回る量であった。

ラットにおいてbFGFを静脈内に投与すると、そのほとんどが肝臓、腎臓に集積する。このため、bFGFを全身投与しても、標的組織に有効容量を分布させるためには、相当量のbFGFが必要となる。一方肝臓や腎臓などの、bFGFが高集積する組織にがん細胞が存在していた場合、bFGFはがんの増殖、転移のリスクとなる可能性が否定できない。

これらのことより、bFGFの臨床応用に関しては全身投与を避け、投与局所への残存、ならびに血中移行を防止することが重要と考えられた。

COI: 本発表の演者は、科研製薬の社員である。

## 5 bFGF徐放システムの臨床展開と最近の知見

近畿大学医学部形成外科学講座

磯貝 典孝 (いそがいのりたか)、平野 成彦、福田 智一、末吉 遊、井内 知美

近年、軟骨移植術に関する基盤技術として、成熟軟骨細胞もしくは間葉系幹細胞を細胞供給源として軟骨再生を誘導する方法が開発され、再生医療技術が新たな軟骨再建の治療法として臨床応用されつつある。

一方、これまでに足場材料に細胞播種する場合、細胞接着率はわずか25.1%と報告されており、再生誘導技術における3次元足場への細胞接着率の低さが未解決な問題として残されている。また、近年の再生医療では、臨床用細胞培養施設(cell processing center/CPC)を用いた生体外での培養・増殖は必須と考えられている。CPC施設の設置・利用は細胞療法コストアップの最大要因であり、また生体外設備で行われる操作であるため、微生物汚染や細胞の取り違えといった様々なリスクが危惧される。

これらの諸問題を改善する目的で、われわれは低侵襲性の微細加工装置(軟骨用)を開発し、一定の細胞数と細胞外基質構造を含むマイクロ軟骨を作製した。本装置の導入により、採取軟骨は低侵襲的、短時間に、均等なサイズのマイクロ軟骨(100, 200, 400  $\mu$ 角)に微細加工され、このマイクロ軟骨を細胞供給源として軟骨の再生誘導へ利用することが可能となった。

近年の研究から、このマイクロ軟骨を細胞供給源として軟骨の再生誘導を行う際、bFGF徐放システムと組み合わせると、より優れた軟骨再生が可能であることが判明した。今回は、マイクロ軟骨、bFGF徐放システム、3次元足場の3因子を組み合わせる再生誘導を試み、組織採取から移植までを単回の手術により完結させた臨床治験(耳介および義眼床再建)について報告する。



## 6 胸骨癒合不全ハイリスク症例に対する DDS徐放化PRPによる新治療法の開発

日本医科大学大学院医学研究科・心臓血管外科学<sup>1</sup>

日本医科大学付属病院・循環器内科<sup>2</sup>

日本医科大学大学院医学研究科・統御機構診断病理学分野<sup>3</sup>

福井記念病院・歯科<sup>4</sup>

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学分野<sup>5</sup>

芝田 匡史 (しばたまさふみ)<sup>1</sup>、高木 元<sup>2</sup>、工藤 光洋<sup>3</sup>、栗田 二郎<sup>1</sup>、河本 陽子<sup>3</sup>  
宮城 泰雄<sup>1</sup>、金指 幹元<sup>4</sup>、坂谷 貴司<sup>3</sup>、内藤 善哉<sup>3</sup>、田畑 泰彦<sup>3</sup>、宮本 正章<sup>2</sup>  
新田 隆<sup>1</sup>

### 【背景】

心臓外科手術の多くは胸骨正中切開によりアプローチする。冠動脈バイパス術において両側内胸動脈を剥離することは、胸骨が虚血状態となることで創傷治癒遅延を引き起こすとされている。PRP(platelet-rich plasma)には多くのgrowth factorが含まれており、骨の癒合を促進することが知られている。生体吸収性のゼラチンハイドロゲルはPRPの徐放化を可能とする。

### 【方法】

PRPは自己血の遠心分離により作成し、PRPの血小板数は全血の7倍以上を投与条件とした。全身麻酔下に胸骨を正中切開し両側内胸動脈を結紮切離し、胸骨虚血モデルを作成した。日本白兔16検体を以下の4グループにランダムに振り分けた。1:何も投与しない(Ctrl) 2:ゼラチンハイドロゲル30mgにPBS 300  $\mu$ lを浸透させたものを胸骨の間に投与(Gel) 3:PRP 300  $\mu$ lを胸骨の間に投与(PR) 4:gel 30mgにPRP 300  $\mu$ lを浸透させて胸骨の間に投与(PR+Gel)。全ての群で同様に閉胸し、7日間の観察後に屠殺し評価を行った。

### 【結果】

組織学的検討ではPRP+gel群は他のすべて群と比較して海綿骨における線維組織の面積の割合が有意に高かった(15.0 $\pm$ 4.1, 13.2 $\pm$ 7.9, 13.2 $\pm$ 8.8, 22.6 $\pm$ 13% for Ctrl, gel, PRP, PRP+gel respectively p<0.01)。免疫組織化学的な検討ではPRP+gel群は他のすべて群と比較して海綿骨におけるオステオカルシンのmean intensityが有意に高かった(9.3 $\pm$ 3.2, 7.9 $\pm$ 3.3, 9.5 $\pm$ 2.8, 23.9 $\pm$ 23.3 for Ctrl, gel, PRP, PRP+gel respectively p<0.01)。

micro CTで海綿骨の骨密度を計測。PRP+gel群において高い骨密度が得られ(382.7 $\pm$ 40.1mg/cm<sup>3</sup>)、他の群と比較して有意差を認めた(265.4 $\pm$ 18.9, 325.6 $\pm$ 41.4, 285.4 $\pm$ 31.5mg/cm<sup>3</sup>, for Ctrl, gel, PRP, respectively p<0.01)。

### 【結語】

徐放化PRPは胸骨正中切開術後早期における胸骨の癒合を促進する効果があるとわかった。この新治療法は術後縦隔炎などの合併症を予防できる可能性がある。

## 7 虚血性心疾患患者に対する bFGF含有ゼラチンハイドロゲルシート移植の 安全性と有効性

京都大学大学院医学研究科 心臓血管外科<sup>1</sup>  
Temple大学Lewis Katz School of Medicine 心臓血管外科<sup>2</sup>  
浜松労災病院 心臓血管外科<sup>3</sup>  
東北大学大学院工学研究科 生体機能材料学分野<sup>4</sup>  
京都大学医学部附属病院 薬剤部<sup>5</sup>  
京都大学医学部附属病院 早期臨床試験部<sup>6</sup>  
京都大学医学部附属病院 開発企画部<sup>7</sup>  
京都大学再生医科学研究所 生体材料学分野<sup>7</sup>

西尾 博臣 (にしおひろおみ)<sup>1</sup>、升本 英利<sup>1</sup>、南方 謙二<sup>2</sup>、熊谷 基之<sup>3</sup>、山本 雅哉<sup>4</sup>  
大村 友博<sup>5</sup>、横出 正之<sup>6</sup>、清水 章<sup>7</sup>、松原 和夫<sup>7</sup>、田畑 泰彦<sup>8</sup>、湊谷 謙司<sup>1</sup>

### 【背景】

重症虚血症例に対する新しい治療法として、我々は以前より生体吸収材料であるゼラチンハイドロゲル(GH)をDDSとする塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)徐放化システムを用いて重症下肢虚血症例への血管新生効果を示してきた。

### 【目的】

今回我々は、虚血性心疾患患者に対するbFGF含有GHシート貼付の安全性と有効性を評価するため、第I/II相臨床試験を行った。

### 【方法】

冠状動脈バイパス術(CABG)を要する虚血性心疾患患者2名(47歳男性、76歳女性)に対してCABGを施行し、バイパスを設置できない領域にbFGF含有GHシートを貼付した。両患者は手術後24週まで入院および外来にて観察された。主要評価項目は安全性評価とし、有害事象共通用語規準CTCAE v4.0に基づいて有害事象の重症度を分類し、JCOG臨床安全性情報取扱いガイドラインに準じて因果関係を判定した。副次評価項目としての有効性については、臨床症状に加えて心筋血流シンチグラフィ、MRIによる心筋血流、心機能を評価した。

### 【結果】

有害事象については中等症grade 2までの発現であり、いずれもbFGF含有GHシート貼付との因果関係は否定的であった。NYHA分類による臨床症状を術前と術後24週で比較すると、2名とも改善を示した(2度から1度、3度から1度)。手術後24週の時点の冠状動脈造影検査ではすべてのバイパスグラフトは開存していた。術後24週におけるMRIによる心機能評価では左室駆出率は両患者とも改善した(41.5%から47.4%、63.4%から77.2%)。wall motion scoreも同様に改善を示し(19から15、2から0)、CABGによる効果が示唆された。心筋血流シンチグラフィにおけるreversibility scoreを安静時と負荷時における血流スコアの差と定義すると、シート貼付部位におけるセグメントあたりのreversibility scoreは0から0、1.5から0と推移しており、シート貼付による血流改善効果の可能性が示唆された。

### 【結語】

本治療法は虚血性心疾患患者に対して安全に施行し得た。有効性も含めたさらなる検討が必要であると考えられる。

COI: なし

## 8 rhFGF-2含有ゼラチンインジェクタブル製剤の可能性 -骨頭壊死症の治験から-

京都大学整形外科<sup>1</sup>

岐阜大学附属病院先進医療・臨床研究推進センター<sup>2</sup>

京都大学附属病院リハビリテーション部<sup>3</sup>

京都大学臨床研究総合センター<sup>4</sup>

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野<sup>5</sup>

岐阜大学整形外科<sup>6</sup>

黒田 隆 (くろだ ゆたか)<sup>1</sup>、浅田 隆太<sup>2</sup>、南角 学<sup>3</sup>、猪原 登志子<sup>4</sup>、河井 利之<sup>1</sup>  
後藤 公志<sup>1</sup>、田畑 泰彦<sup>5</sup>、秋山 治彦<sup>6</sup>、松田 秀一<sup>1</sup>

大腿骨頭壊死症は30代に好発し、患者の8割で骨頭が圧潰し、歩行困難となる難病で多くが人工股関節となる。壊死部の骨再生は究極的な治療目標で、以前から成長因子による再生医療は提唱されてきたが、動物モデルとDDS技術の欠如に阻まれてきた。動物モデル確立とゼラチン架橋体をキャリアとし、血管新生と間葉系細胞の増殖活性があるrhFGF-2を使用することで、これらの問題が解決された。rhFGF-2は褥瘡治療、血管再生、骨折治療など広く臨床応用され、局所投与と徐放化を可能としたゼラチンゲルが研究、臨床両面で果たした役割は大きい。探索的試験、現在行っている医師主導多施設治験(AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト)に関して、特に治験薬として開発した注射製剤の可能性について述べる。

COIの有無:なし

## 9 当科における顔面神経減荷術の検討

愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

山田 啓之 (やまだひろゆき)、阿部 康範、上甲 智則、飴矢 美里、羽藤 直人

Bell麻痺やHunt症候群の治療にはステロイドや抗ウイルス薬、循環改善薬などを投与する保存的治療が一般的に行われるが、一度高度麻痺に陥るとその予後は良好とは言えず、顔面神経減荷術が行われる。顔面神経減荷術の目的は骨性の顔面神経管を開放することによって神経の絞扼を解除し、神経変性を予防することにある。そのため現時点では麻痺発症2週間以内に手術を行い、減荷範囲も長い距離を減荷するほど効果が期待できるとされているがそのエビデンスは確立されていない。一方、我々は顔面神経の再生を目的とした徐放化栄養因子(basic fibroblast growth factor添加ゼラチンハイドロゲル)を用いた顔面神経減荷手術を行ってきた。そこで今回我々は当院開設以来、顔面神経減荷術が行われたBell麻痺やHunt症候群の症例を減荷した範囲別に検討し、徐放化栄養因子を用いた顔面神経減荷手術の有用性を報告する。

対象は当院が開院した1970年4月から2015年12月までの間に当科で顔面神経減荷術を行ったBell麻痺とHunt症候群とした。顔面神経減荷術はスコアが8点以下(柳原法)、NETがスケールアウト、ENoG値が10%未満を満たした症例に行われた。Bell麻痺では膝神経節まで減荷された症例は26例、それより長い距離を減荷した迷路部までの減荷術は16例であった。また徐放化栄養因子を用いた減荷術は27例であった。Hunt症候群では膝神経節まで減荷された症例は26例、それより長い距離を減荷した迷路部までの減荷術は24例であった。Bell麻痺、Hunt症候群ともに徐放化栄養因子を用いた減荷術は膝神経節までの減荷術、迷路部までの減荷術と比べ改善率が有意に高率であった。

## 10

DDS徐放化b-FGF再生治療予後と  
有効性を確認したEGPA難治性潰瘍の一例

日本医科大学付属病院循環器内科<sup>1</sup>  
同リウマチ・膠原病内科<sup>2</sup>  
同高気圧酸素治療室<sup>3</sup>

高木 元 (たかぎ げん)<sup>1</sup>、桐木 園子<sup>1</sup>、宮本 正章<sup>1,3</sup>、高圓 雅博<sup>1</sup>  
久保田 芳明<sup>1</sup>、太良 修平<sup>1</sup>、白井 悠一郎<sup>2</sup>、桑名 正隆<sup>2</sup>、清水 渉<sup>1</sup>

## 【主訴】

両手足指尖部の疼痛壊死

## 【現病歴】

67歳男性。2004年より手指冷感ありアレルギー性肉芽種性血管炎の診断でステロイドパルスおよびγグロブリン投与で寛解。2009年に左足部壊死が出現。その際血液検査と皮膚生検で強皮症と診断された。膝下切断の温存を希望し2010年当院受診。ステロイド治療後左足趾部分切断術およびDDS徐放化b-FGF血管再生治療(b-FGF)を施行し創治癒得られ退院した。外来定期受診中2017年3月より特に誘引なく主訴出現したため入院。

## 【入院時現症】

両手指および右足趾暗赤色、一部黒色壊死、左足断端疼痛あるが潰瘍なし。悪性腫瘍のスクリーニングで所見なし。両手足疼痛のため歩行困難、手指巧緻性運動障害あり。

## 【経過】

疼痛としびれに対して鎮痛薬を増量したが効果に乏しかった。指尖部の潰瘍・壊死には高気圧酸素治療(HBO)に加えDDS徐放化b-FGFを施行したところ疼痛軽減し壊死部の境界が明瞭化、治癒傾向となった。症状増悪時より血液検査上炎症反応高値であり強皮症の再燃が疑われたが、リウマチ膠原病内科にてのアセスメントで好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の治療基準に当てはまることが判明。EGPA寛解導入療法(ステロイドパルス・シクロフォスファミド・ガンマグロブリン療法)を行ない血液検査データ改善し、全身状態良好となった。創治癒およびEGPA治療後リハビリテーションが進み、入院から約3か月で退院。

## 【考察】

血管炎症候群に起因する末梢動脈疾患のほとんどは難病指定であり血管内治療やバイパス手術の適応なく、また原疾患が寛解と増悪を繰り返すため治療に難渋することが多い。この症例は原疾患のコントロールとHBOやDDS徐放化b-FGFを並行して行ったことが奏功した。難治性潰瘍に対する総合管理の重要性を経験し報告する。

# 11 ゼラチン/多孔質ハイドロキシアパタイト複合体の FGF-2徐放効果と骨再生

日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座<sup>1</sup>  
京都大学ウイルス・再生医科学研究所<sup>2</sup>

松野 智宣 (まつの ともり)<sup>1</sup>、浅野 一成<sup>1</sup>、田畑 泰彦<sup>2</sup>

## 【緒言】

ハイドロキシアパタイト(HA)は生体親和性と骨伝導性を持つため、骨再生の足場として広く用いられてきた。さらに、近年では100~300  $\mu$ mの気孔が三次元に連通した気孔率85%の超多孔質HA顆粒が開発・販売され、高い再生伝導性と緩やかなリモデリング性も示すことも報告されている。一方、ゼラチンハイドロゲル(GH)は多くの薬物や増殖因子をその生物活性を維持した状態で局所徐放できるDDS担体である。本研究では迅速かつ確実な骨再生を目的として、超多孔質HA顆粒の連通気孔内にGH粒子を導入したGA/HA複合体顆粒を開発した。さらに、創傷治癒と骨再生を促進する塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)をGA/HA複合体顆粒に含浸させて、FGF-2の徐放性や骨再生能を評価した。

## 【実験方法】

HA顆粒は粒径0.5-1.0mmのアパセラム-AX®G1を用い、HA顆粒 20mgに対し、重量比10, 20, 30, 40および50wt%のGH粒子(等電点5.0)を気孔内に導入して、ハイブリッドHA顆粒を作製し、SEMで気孔内のGH粒子を確認した。また、GH粒子に100  $\mu$ gのFGF-2を含浸させ、GHの分解性とハイブリッドHA顆粒からのFGF-2の徐放性をin vitroで評価した。

in vivoでは、ウサギの頭蓋骨欠損にFGF-2含浸GA/HA複合体顆粒を填塞し、新生骨量をCTと病理組織像で評価した。

## 【結果】

in vitroでGA/HA複合体顆粒気孔内のGHの分解に伴うFGF-2の徐放が認められた。in vivoではFGF-2含浸GA/HA複合体顆粒は有意に骨再生を促進し、さらにGH粒子量の違いで新生骨量に有意差を認めた。

## 12

脂肪組織幹細胞と徐放型塩基性線維芽細胞増殖因子の  
同時投与による創傷治癒促進効果順天堂大学医学部形成外科学講座<sup>1</sup>順天堂大学革新的医療技術開発研究センター<sup>2</sup>水野 博司<sup>1</sup>、新行内 芳明<sup>1</sup>、飛田 護邦<sup>1,2</sup>

## 【目的】

脂肪組織由来幹細胞(Adipose-derived stem cells: ASCs)及びゼラチン封入徐放型塩基性線維芽細胞増殖因子(徐放型bFGF)には血管新生効果があることが報告されているが、以前我々は両者の混合移植がマウス下肢虚血に対して高い血管新生効果を持つことを報告した。そこで今回は、マウスの難治性皮膚潰瘍に両者を混合投与した際の創傷治癒及び血管新生促進効果について検証した。

## 【方法】

糖尿病マウス(BKS.Cg-+Lepr db/+Lepr db/Jcl)より採取、調整したASCsを使用した。30 $\mu$ gのbFGFをゼラチンハイドロゲルと混和させ、徐放型bFGFを作製した。実験群として、ASCs( $3 \times 10^5$ )と徐放型bFGF混合移植群(実験群1)、ASCs( $1 \times 10^4$ )と徐放型bFGF混合移植群(実験群2)、ASCs( $3 \times 10^5$ )移植群(実験群3)、徐放型bFGF移植群(実験群4)、生理食塩水移植群(実験群5)を準備し、糖尿病マウス背部に作製した直径9mmの皮膚全層欠損に移植した。評価方法として、潰瘍部の肉眼観察及び移植14日後の組織学的及び免疫学的観察(CD31, CD146,  $\alpha$ -SMA, type I collagen)を実施した。

## 【結果】

潰瘍の肉眼的観察では、実験群1、2、3、4は、実験群5と比較し創傷治癒の促進が観察された。組織学的観察においては、実験群1、2では重層扁平上皮構造を伴う創傷治癒が確認され、さらにCD31、CD146及び $\alpha$ -SMAに陽性の新生血管が確認された。実験群3では旺盛な新生血管が見られるも、上皮構造はみられなかった。実験群4では潰瘍の上皮化はみられるものの、新生血管の血管径は微小であった。

## 【結語】

以上よりASCsと徐放型bFGFを難治性潰瘍部に混合投与すると、正常上皮組織に近似した組織再生が確認された。さらに徐放型bFGF単独投与と比較し両者を混合投与することで新生血管の補強効果が示唆された。

# 13 高圧処理による母斑組織の不活化・再移植と自家培養表皮を用いた皮膚再生研究

関西医科大学形成外科学講座

森本 尚樹（もりもとなおき）

先天性巨大色素性母斑は悪性黒色腫の発生母地ともなり、その再建に用いる自家皮膚が不足し治療に難渋する疾患である。この治療のブレークスルーとなるべく、重症熱傷にのみ保険適用されていた自家培養表皮（ジェイス®：J-TEC社）が2016年12月より、先天性巨大色素性母斑に適用拡大された。しかし、培養表皮の移植床となる真皮再生方法は未だに確立されていない。1990年代に製品化された二層性人工真皮もしくは同種皮膚移植（同種皮膚製品を含む）は重症熱傷の真皮再生に用いられてきたが、最近の臨床研究によってこれらを用いて再建した移植床上には自家培養表皮の生着率が不良であることが報告されている。この問題点を解決するため、母斑組織を高圧処理によって不活化し、脱細胞化せずに移植し、自家真皮を再生する治療を着想し非臨床研究を行い、平成28年2月より臨床研究を開始している。

高圧処理は、組織深部の細胞まで均一に処理可能で、真皮マトリックスは損傷しない理想的な方法である。非臨床研究で、200MPa以上での細胞の死滅、600MPa以上での表皮基底膜構造の変性および表皮細胞の接着率低下を明らかにした。細胞残渣は有害な炎症を惹起しないこと、大型動物実験で自家不活化皮膚の方が同種脱細胞化皮膚よりも拘縮が少なく優れていること、メラニン色素は再移植後吸収されるため、取り除く必要はないことも確認した。そして、臨床研究で用いる処理条件を200MPa、10分間と設定し、高圧処理母斑組織の再移植による真皮再生および自家培養表皮移植による皮膚再生治療の臨床研究を、再生医療等安全性確保法に基づく第二種再生医療等技術を用いる再生医療研究として開始している。

現在臨床研究を実施中で、解析結果はまだ得られていないが、不活化皮膚を用いる皮膚再生の課題を提示し、DDS技術応用の可能性を議論させていただければと考えている。



## 14

歯髄細胞バンクの取り組みと  
再生医療への貢献を目指して

株式会社セルテクノロジー<sup>1</sup>  
愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座<sup>2</sup>

杉浦 広和<sup>1</sup>、大谷 憲司<sup>1</sup>、原 友哉<sup>1</sup>、本田 雅規<sup>2</sup>、大友 宏一<sup>1</sup>

近年、再生医療の細胞ソースとして歯科治療で抜けた乳歯や親知らずから採取した歯髄細胞が注目されている。

株式会社セルテクノロジーでは全国約2000施設の提携歯科クリニックから提供された乳歯や親知らずから歯髄細胞を採取し、自家移植を目的とした歯髄細胞バンク<sup>®</sup>又は他家移植を目的としたDPストック<sup>®</sup>として保管する事業を行っている。

並行して、保管した細胞の実用化に向けた取り組みも進めており、大学をはじめとする研究機関および製薬企業などと共同研究を行っているため、その一部を紹介する。近年、脊髄損傷に対する間葉系幹細胞移植の有効性が報告されているが、その動物実験における評価は完全切断モデルが主に行われている。そこで、臨床における脊髄損傷に類似した脊髄圧挫損傷モデルを用いて歯髄細胞移植の有効性を検討した。まず、椎弓を切除した第9胸髄に、脊髄圧挫損傷装置を用いて200kDynesの圧力を加えて脊髄を挫滅させた。細胞はラット上顎切歯より歯髄組織を採取後、酵素処理にて単離し、培養を行った。培養中はbFGFを添加することで歯髄細胞のコロニー形成が促進される様子が観察された。培養により必要な細胞数を確保した後、脊髄圧挫損傷直後のラットの損傷部へ細胞移植を行った。施術後は後肢運動機能評価法を用いて術後42日まで後肢の運動機能を観察したところ、PBSを注入した対照群と比較して後肢運動機能が有意に改善した。また、細胞の移植部位によっても運動機能の回復に差がみられた。

基礎研究だけでなく、再生医療新法施行前には歯髄細胞バンク<sup>®</sup>で保管している自家歯髄細胞を用いた脊髄損傷患者に対する治療が行われ、良好な結果が出ている。現在、2018年に自家歯髄細胞を用いた脊髄損傷治療に関して、再生医療新法に基づく第二種再生医療等提供計画の提出に向けて準備を進めている。

COI:有

企業・法人組織, 営利を目的とする団体が提供する研究費(共同研究):第一三共株式会社

その他, 旅費(学会参加など)や贈答品などの受領:株式会社セルテクノロジー

## 協賛企業・団体

(50音順敬称略)

ランチョンセミナー共催、広告掲載

三井住友海上火災株式会社

広告掲載

池本理化工業 株式会社

一般社団法人 日本再生医療学会

株式会社 岩瀬歯科商会 横浜支店

DSファーマバイオメディカル 株式会社

新田ゼラチン 株式会社

バイオメディカルソリューションズ 株式会社

協 賛

金指歯科医院

クリスメディカルソリューションズ 株式会社

新高砂クリニック

第7回DDS再生医療研究会の開催にあたり、多くの企業、団体からご協賛いただきました。  
深く深謝し、御礼を申し上げます。

第7回 DDS再生医療研究会

会長 金指 幹元

# 第7回 DDS再生医療研究会

共 催 ■ 東邦大学医学部 口腔外科学教室  
〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

会 長 ■ 金 指 幹 元  
医療法人財団 青山会  
福井記念病院・みくるべ病院 歯科

副会長 ■ 関 谷 秀 樹  
東邦大学医学部口腔外科学講座 准教授  
東邦大学医療センター大森病院 口腔外科部長

後 援 ■ 文部科学省  
科学技術・学術政策研究所