

## 第4回 DDS 再生医療研究会 プログラム

日時：2014/12/6（土）開場：午前9時00分、開会：9時30分

会場：日本歯科大学生命歯学部100周年記念館5階152講堂

〒102-8159東京都千代田区富士見1-9-20

電話：03-3261-8311（大学代表）

会長：松野智宣（日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座 准教授）

事務局：日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座

準備委員長 浅野一成

〒102-8159東京都千代田区富士見1-9-20

電話：03-3512-0404

FAX：03-3512-0571

Email:asano-k@tky.ndu.ac.jp

### ■演者の方へ

1. 一般演題の発表時間は7分、討論3分です。
2. 口演予定時間の30分以上前までに演者受付にお越し下さい。
3. 発表形式は、windows版Microsoft Power Point 2010による口演のみです。
  - ・PCプロジェクターは1台です。
  - ・Windows版Microsoft Power Point 2010で再生可能なファイルをUSBメモリまたはCD-Rでご持参下さい。
  - ・フォントはWindows7に標準添付のものを用いて下さい。
  - ・ご自身のPCを持参していただくことも可能です。
  - ・ご不明の点は、予め上記事務局へお問い合わせ下さい。

### ■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。  
その他の医療従事者や学生、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。

## 御挨拶

第4回DDS再生医療研究会

会長 松野智宣

この度、第4回 DDS再生医療研究会を日本歯科大学 生命歯学部 口腔外科学講座で担当させていただきますことを大変光栄に存じます。

今回で4回目となります本研究会は、日本医科大学 宮本正章 教授の第1回を皮切りに、京都大学再生医科学研究所 田畑泰彦 教授が第2回を、そして昨年の第3回は順天堂大学 水野博司 教授が会長を務められてきました。そのような蒼々たる先生方の後を引き継いで第4回の会長ということで身の引き締まる思いです。歴代会長の先生方の足下にも及びませんが、講座員一丸となって運営させていただきますのでどうぞよろしくお願い申し上げます。

さて、本研究会ですがご承知の通り、過去3回はDDS 徐放化再生医療研究会の名称で開催されてきましたが、昨年の世話人会におきまして、DDS再生医療研究会と新たな名称となることが決まり、今回が名称変更後初めての研究会となります。

そこで、改めて本研究会の目的を確認しておきたいと思えます。本研究会の代表世話人をお務めいただいております田畑泰彦教授が第2回の研究会プログラムのご挨拶のなかで、「本研究会の目的は、細胞力を高める物質（細胞の食べ物）をDrugととらえ、それをDDS化することで細胞力を高め、再生医療を実現する技術、方法論について議論することにある」と述べられています。この目的の通り、これまでの本研究会では、ゼラチンハイドロゲルを用いたDDSを中心とした基礎ならびに臨床研究、あるいは特別講演などで非常に熱心に議論されてきました。是非、今回はDDS再生医療の更なる発展に向け、これまで以上に熱いDiscussionを繰り広げて頂きたいと存じます。

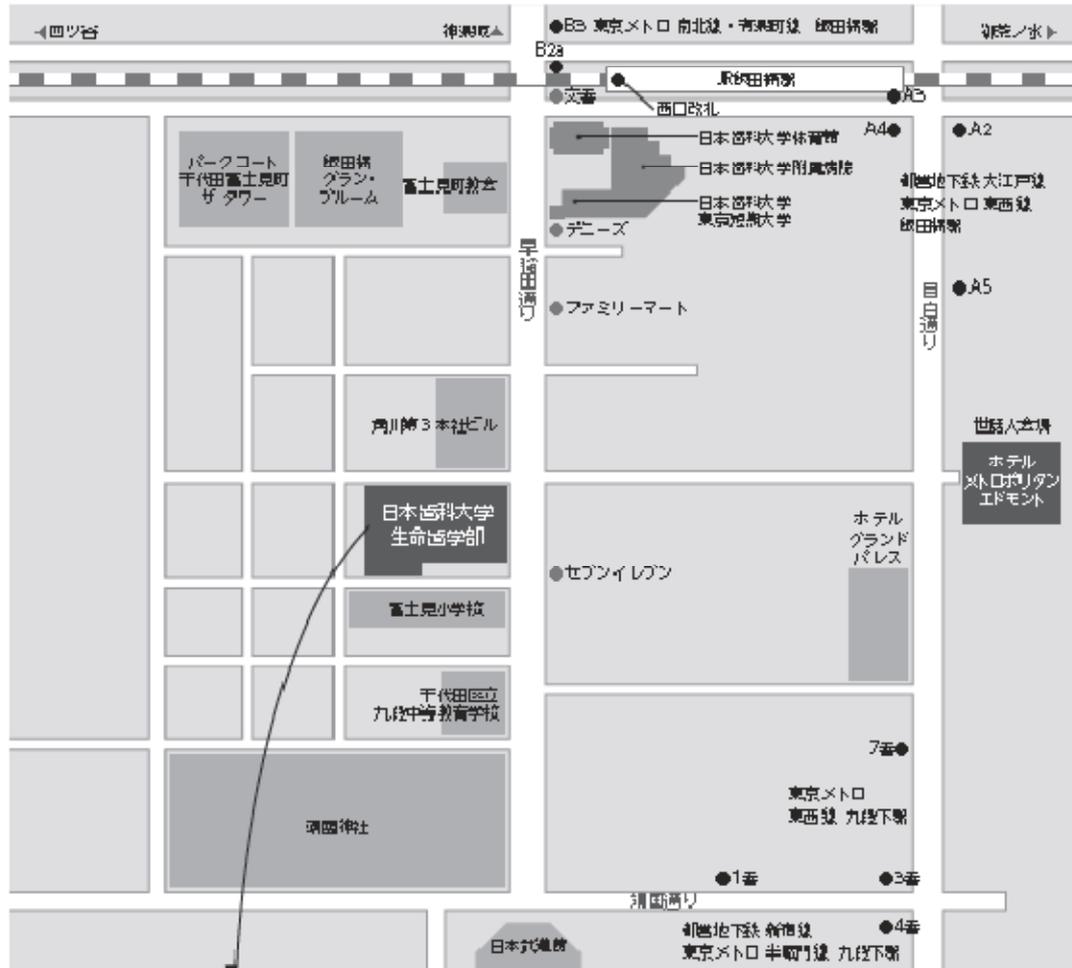
また、今回は2名の先生に特別講演をお願いいたしました。お一人目は日本歯科大学生命歯学部発生・再生医学講座の中原 貴 教授にお願いしました。実は中原教授は大学院生時代に田畑泰彦教授のご指導で、ゼラチン/bFGFのDDSによる歯周組織再生のご研究されておりました。現在は歯の再生をはじめ、細胞培養方法の開発など再生研究分野で非常にアクティブにご活躍されております。今回は細胞ソースとして注目されている抜去歯幹細胞を用いた新たな医療「バイオ再生医療」についてご講演頂きます。お二人目は(独)産業技術総合医科学研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門の高機能生体材料グループ長である伊藤敦夫 博士に「アパタイト-FGF複合層被覆チタンピンの開発」と題してご講演頂きます。この研究はbFGFのDDS担体にアパタイトを用いて複合化し、それを骨固定用チタンスクリューの表面に被覆することで早期から骨結合が獲得でき、さらに上皮の侵入を軽減できることで感染防止にもつながるため、臨床医にとっては画期的なものです。すでに臨床研究での有用性もご報告されていますが、その開発から臨床応用までの道程などご講演頂く予定です。さらに、今回は平成26年度の「臨床薬理研究振興財団 研究大賞」を受賞された鶴見大学歯学部歯周学講座の金指幹元 講師に受賞記念講演として、ゼラチン/PRPのDDSによる歯周組織再生の臨床研究結果についてご講演頂きます。この賞は「革新的で今後更なる発展が期待できる優れた研究」として表彰されるもので、今回の受賞は、まさにDDS再生医療の更なる発展につながるものと思われまふ。その他、多くの先生方からDDS再生医療を支える幅広い研究成果をご発表頂けることになっております。

師走の週末という1年でも最もご多忙な時期の開催となりましたが、多くの先生方にお集まり頂けたこと心より感謝申し上げます。手作りの学会で行き届かない点多々あるかと存じますが、是非、皆様のご協力を賜り、DDS 再生医療の更なる発展に貢献できる研究会になれば幸いです。どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 会場のご案内

世話人会 ■ ホテルメトロポリタンエドモント 地下1階「南国酒家」

研究会 ■ 日本歯科大学生命歯学部 100周年記念館 5階 152講堂



JR総武線	「飯田橋駅」下車	西口改札出口
東京メトロ東西線	「飯田橋駅」下車	A3～A5出口
東京メトロ有楽町線	「飯田橋駅」下車	B2a出口
東京メトロ南北線	「飯田橋駅」下車	B2a出口
都営地下鉄大江戸線	「飯田橋駅」下車	A4出口
東京メトロ東西線	「九段下駅」下車	1番、7番出口
都営地下鉄新宿線	「九段下駅」下車	1番出口
東京メトロ半蔵門線	「九段下駅」下車	1番出口

---

## 参加者へのご案内

### ■ 演者の方へ

1. 一般演題の発表時間は7分、討論3分です。
2. 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。
3. 発表形式は、windows 版 Microsoft Power Point 2010 による口演のみです。
  - \* PCプロジェクターは1台です。
  - \* Windows 版 Microsoft Power Point 2010 で再生可能なファイルをUSBメモリまたはCD-Rでご持参ください。
  - \* フォントは Windows 7 に標準添付のものを用いてください。
  - \* ご自身のPCを持参していただくことも可能です。
  - \* ご不明の点は、予め上記事務局へお問い合わせください。

### ■ 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。  
その他の医療従事者や学生、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。

# 日程表

(1) 世話人会 12月5日(金) 17時～18時

ホテルメトロポリタンエドモント地下1階「南国酒家」

(2) 世話人懇親会 12月5日(金) 18時～20時

ホテルメトロポリタンエドモント地下1階「南国酒家」

(3) 研究会 12月6日(土) 9時～17時

日本歯科大学生命歯学部 5階 152講堂

9:30	開会の辞	会長:松野 智宣
9:35	一般演題1 (1～4)	座長: 水野博司
10:15	一般演題2 (5～8)	座長: 高木 元
11:00	特別講演1 「バイオ再生医療にむけた新たな細胞ソース ～抜去歯幹細胞が秘める疾患治療の可能性～」 日本歯科大学生命歯学部発生・再生学講座 教授中原 貴	座長: 田畑 泰彦
12:00	受賞記念講演 「DDS-PRP を用いた歯周組織再生」 鶴見大学歯学部歯周病学講座 講師 金指 幹元	座長: 松野 智宣
12:25	休憩	
12:30	ランチョンセミナー 「歯槽骨再生に適した骨補填材を選択する」 日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座 准教授 松野智宣 共催:京セラメディカル株式会社	
13:20	一般演題3 (9～12)	座長: 金指幹元
14:05	特別講演2 「アパタイト-FGF 複合層被覆チタンピンの開発」 独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ グループ長 伊藤敦夫	座長: 宮本 正章
15:05	休憩	
15:15	ミニレクチャー 「bFGFのベーシック」 科研製薬株式会社 学術部 土方重樹	座長: 斎藤 繁
15:50	一般演題4 (13～17)	座長:吉増 達也
16:40	閉会の辞代表世話人: 田畑泰彦	
16:45	閉会	

## 一般演題発表スケジュール

9:35	1	特発性大腿骨頭壊死症 - FGF-2/ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前の早期低侵襲治療 -	京都大学 整形外科 黒田 隆
9:45	2	新規医療材料シルクエラスチンの細胞増殖因子DDS基材としての検討	京都大学 形成外科 河合 勝也
9:55	3	OP-1徐放化システムを併用してヒト耳介軟骨細胞を誘導した再生軟骨の長期移植成績	近畿大学医学部 形成外科 中尾 仁美
10:05	4	PRPとゼラチンシートの併用療法による難治性皮膚潰瘍に対する臨床試験	関西医科大学 形成外科 森本 尚樹
10:15	5	ゼラチンハイドロゲル調製に関する院内製剤の安全性と有効性の検討	順天堂大学 薬剤部 吉川 泰紀
10:25	6	フリードライ保存した多血小板血漿(PRP)の有用性の検討	長崎大学 顎口腔再生外科学 中谷 佑哉
10:35	7	DDS再生治療のためのPRP徐放化ゼラチンハイドロゲルの性能評価	京都大学 再生医科学研究所 松井 誠
10:45	8	徐放化多血小板血漿による再生治療	日本医科大学 循環器内科 高木 元
11:00	特別講演1		
12:00	受賞記念講演		
12:25	休 憩		
12:30	ランチョンセミナー		
13:20	9	連通多孔ハイドロキシアパタイト顆粒とゼラチンハイドロゲル粒子からなる複合体の作製	日本歯科大学 口腔外科学 横田 憲昌
13:30	10	顆粒性状の違いによるbFGF徐放化HA/ゼラチン複合体の骨誘導再生能の比較検討	日本歯科大学 口腔外科学 浅野 一成
13:40	11	顎骨壊死予防のためのスタチンとbFGFを局所徐放するHA/ゼラチンハイドロゲル骨補填材の開発	日本歯科大学 口腔外科学 宮澤 敦子
13:50	12	Gatifloxacin含有poly lactic acid glycolic acid/ hydroxyapatite顆粒複合体による顎骨骨髓炎に対する治療効果の検討	まさみデンタルクリニック 槇石 潤
14:05	特別講演2		
15:05	休 憩		
15:15	ミニレクチャー		
15:50	13	リドカイン徐放薬を用いた抜歯後痛への効果	群馬大学 顎口腔科学 小杉謙介
16:00	14	Hunt症候群に対する徐放化栄養因子を用いた顔面神経減荷手術の検討	愛媛大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 山田 啓之
16:10	15	徐放化bFGF製剤の胸腔内投与による肺気腫の再生医療:bFGF増量後の治療成績	和歌山県立医科大学 第一外科 吉増 達也
16:20	16	慢性心筋梗塞イヌモデルに対するbFGF含浸ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法	京都大学 心臓血管外科 熊谷 基之
16:30	17	塩基性線維芽細胞増殖因子徐放型ポリグリコール酸フェルトを用いた胸部大動脈瘤人工血管置換術後の評価 - 平均観察期間4年までの遠隔期成績 -	東北大学 心臓血管外科 神田 桂輔

## 第4回 DDS再生医療研究会役員名簿

	氏名	所属
会長	松野 智宣	日本歯科大学口腔外科
代表世話人	田畑泰彦	京都大学再生医科学研究所
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	京都大学耳鼻咽喉科
	内田英二	日本医科大学消化器外科
	落雅美	日本医科大学心臓血管外科
	金指幹元	鶴見大学歯周病科
	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
	齋木佳克	東北大学心臓血管外科
	齋藤繁	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
	百束比古	日本医科大学形成外科
	松野智宣	日本歯科大学口腔外科
	丸井晃	京都大学心臓血管外科
	水野博司	順天堂大学形成外科
	宮本正章	日本医科大学循環器内科
	森本尚樹	関西医科大学形成外科
	山本雅哉	京都大学再生医科学研究所
	吉増達也	和歌山県立医科大学第一外科

## 特別講演 1

### バイオ再生医療にむけた新たな細胞ソース ～抜去歯幹細胞が秘める疾患治療の可能性～

中原 貴

日本歯科大学生命歯学部

発生・再生医科学講座

世界初の iPS 細胞の臨床研究が始まり、広く世間の注目を集めている。iPS 細胞の再生医療は、不治の病を抱える患者や家族が期待する治療法になりえるのか、今後の進展が注目される。しかし、いまだにがん化の危険性が完全に払拭されたとはいえず、iPS 細胞の移植医療に批判が根強いのも事実である。私たちの研究グループはがん化の危険性がなく、安全な幹細胞をもちいる再生医療こそが、歯科医療のあるべき姿と考えている。そこで近年、歯科に特有の抜去歯からも幹細胞が分離され、患者から得られる幹細胞の一つとして、さらにかん化の恐れがない安全な幹細胞として、再生医療への応用が模索されている。従来の歯科医療は、材料学の上に成り立っており、長らく歯科材料による高度に成熟した再建医療を提供してきた。その一方で、新規薬剤やバイオマテリアルによる再生医療の急速な発展とともに、細胞を用いた新たな医療「バイオ再生医療」が歯科領域でも現実味を帯びてきている。

本講演では、医科および歯科における再生医療の動向を概説し、さらに私たちの研究グループがめざす未来の再生医療ビジョンについて紹介する。

#### 略歴

- 日本歯科大学生命歯学部 発生・再生医科学講座, 教授
- 博士(学術) ●日本抗加齢医学専門医
- 1974年4月生まれ, 新潟県出身
- 1999年日本歯科大学歯学部卒業, 2003年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了(この間、2002年6月までの3年間、京都大学再生医科学研究所に国内留学), 同年日本歯科大学歯学部助手, 同大生命歯学部講師, 准教授を経て, 2010年より現職。●2010年10月, 第55回日本口腔外科学会総会・学術大会にて最優秀口演発表賞(李春根賞), 同年8月, 日本ヒト細胞学会学会賞(学術論文賞), 2013年5月, 日本歯科大学生命歯学部ベストレクチャー賞を受賞。

## 特別講演 2

### 「アパタイト-FGF 複合層被覆チタンピンの開発」

伊藤敦夫

独立行政法人産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門

#### 高機能生体材料グループ

骨折治療において皮膚貫通して使用するチタン製創外固定ピンの問題は、ピンと皮膚界面での術後トンネル感染で有り、感染率は 10—53%と高率である。我々は、表面にアパタイトと FGF-2 の複合層を形成したチタン製創外固定ピン（以下 Ap-FGF チタンピンと略）を開発してきた。Ap-FGF チタンピンは、医薬品である FGF-2 を Ca 含有医療用輸液、P 含有衣料用輸液、pH調整用医療用輸液の混合溶液に溶解し、その液中に既承認のチタンピンを浸漬するという方法で作製する。Ap-FGF チタンピンは、動物実験において現在臨床応用されている Ap 層のないチタンピンより 30%高い骨固定力を示し、通常では皮膚の密着不良で 94%が皮膚-ピン界面でトンネル感染を生じる厳しい環境下でも、抗菌薬の投与なしに、感染率を 44%に、骨髓炎発症を 0%に激減させた。次に、proof of concept のための臨床試験を実施すべく、品質管理法を構築したうえで、筑波大学附属病院セルプロセッシングファクトリー（CPF）にて GMP 準拠の院内調剤で製造できるよう作製方法を改良した。現在、筑波大学にて、橈骨遠位端骨折患者を対象にした安全性確認のための臨床試験が行われている。

#### 略歴

- 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門、研究グループ長
- 博士（工学）●1960年7月生まれ、埼玉県出身
- 1989年早稲田大学大学院理工学研究科博士後期課程修了、同年工業技術院 機械技術研究所バイオメカニクス課
- 2001年産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター
- 2011年医薬品医療機器総合機構（PMDA） スペシャリスト（医用工学担当）
- 2004—2005年日本セラミックス協会理事、2005—現在論文誌“Biomedical Materials”, Editorial board member, 2008—2011年 ISO TC150/SC7/WG3（硬組織用再生医療製品）コンビナー、2005—2013年 Versailles Project on Advanced Materials and Standards (VAMAS：新材料及び標準に関するベルサイユプロジェクト) TWA 30 (Tissue Engineering), Project 5 プロジェクトリーダー、2010—現在日本バイオマテリアル学会理事

## 受賞記念講演

### DDS-PRP を用いた歯周組織の再生

金指 幹元

鶴見大学歯学部

歯周病学講座

このたび本研究会代表世話人田畑泰彦教授、宮本正章教授、その他共同研究者のご指導のもと、臨床薬理研究振興財団第7回研究大賞を受賞する事が出来ました。本賞は平成23年(第36回)研究奨励金(20件採択)で行った「薬物送達システム徐放化多血小板血漿(DDS-PRP)を用いた歯周組織再生療法の確立と安全性検証」の研究報告書の中から選定されたもので大変うれしく思っております。鶴見大学歯学部倫理審査委員会の承認のもと、UMINに登録した臨床研究で10名に実施し、現在臨床パラメーターをまとめている最中です。本方法は現在行われている歯周組織再生療法である、組織誘導再生法(GTR法)およびエムドゲインゲルを用いる方法でみられる「再生に時間がかかる(X線写真上で6~8ヶ月)」という問題点に対して、3ヶ月という早期にX線写真上で変化が認められ、再生が確認できました。また、9ヶ月の観察期間内で副作用と思われる事象は認められなかったことから、今後新たな歯周組織再生療法として期待される治療法と考えており、症例の一部を供覧いたします。しかしながら、11月25日より施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」および「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(いわゆる改正薬事法)」で、PRPおよびゼラチンの位置づけが変わりました。10月21日に開催された「再生医療等安全性確保法・改正薬事法の政省令に関する説明会」の内容をふまえ、今後のDDS-PRP使用の注意点も説明いたします。

### 略歴

- 鶴見大学歯学部歯周学講座 講師
- 博士(歯学) ●日本歯科保存学会評議員 歯科保存治療専門医、日本歯周病学会評議員 歯周病専門医、
- 1994年 鶴見大学歯学部卒業、2000年鶴見大学大学院歯学研究科歯学専攻(歯周治療学)修了
- 2001年 鶴見大学歯学部助手
- 2005年~2006年 University of Toronto,CANADA (Visiting Research Scientist) 留学
- 2008年 経済産業省 大臣官房 情報システム厚生課 厚生企画室 医員
- 2012年 東邦大学 医学部 客員講師(東邦大学医療センター大森病院 口腔外科)
- 2012年 (独)産業技術総合研究所 健康工学研究部門 組織・再生工学研究グループ 協力研究員
- 2013年東北大学医学部 学部非常勤講師(組織学)
- 2014年 横浜市立大学大学院医学研究科 客員研究員(循環制御医学)

## ミニレクチャー

### bFGF のベーシック

土方 重樹

科研製薬株式会社

学術部

1974年に米国 Salk Institute の Gospodarowics は、ウシ下垂体より得られた蛋白質が線維芽細胞の一種である 3T3 細胞の増殖を促進することを発見し、Fibroblast Growth Factor (FGF) と命名した。さらにその後の研究によりこの FGF は、ほとんどすべての間葉系細胞と外胚葉系細胞である神経細胞に対し栄養因子としてはたらくことが明らかとなった。FGF は長く単一の蛋白質と考えられていたが、1984 年には酸性の acidic FGF (aFGF) と塩基性の basic FGF (bFGF) の存在が示された。1986 年には、米国 California Biotechnology 社 (現 Scios 社) の Abraham らによってヒト bFGF の全塩基は配列が明らかにされた。現在までに 22 種類の FGF の存在が知られており、医薬品等に应用されているものは bFGF (FGF-2)、KGF (FGF-7) である。

本稿では上記のような bFGF の歴史から、FGF ファミリーのなかの bFGF の位置づけ、物理化学的ならびに生物学的性質等について解説することにより、日本の再生医療においてもっとも繁用されている液性因子である bFGF について理解を深めたい。

### 略歴

●1990年 名城大学大学院農学研究科 終了 ●  
同 年 科研製薬株式会社中央研究所 ●1992年 京都大学生体医療工学研究センター国内留学 (1994年まで) ●1998年 科研製薬株式会社名古屋支店 ●2001年 同 研  
開企画部 ●2012年 同 学術部グループマネージャー ●2014年 同 学術部長

## ランチオンセミナー (京セラメディカル株式会社共催)

### 歯槽骨再生に適した骨補填材を選択する

松野 智宣

日本歯科大学生命歯学部

口腔外科学講座

近年、我が国では多くの骨補填材料が特定保険医療材料として歯科においての適応が承認されてきました。これまでデンタルインプラント臨床での GBR（骨誘導再生）や上顎洞底挙上術などの骨増生には、骨形成能、骨誘導能を有する自家骨がゴールドスタンダードとされてきました。しかし、このような歯槽骨再生に関するさまざまな Randomized Control Trial などから牛骨由来や合成のアパタイトなどの骨補填材料が自家骨移植と同等、あるいはそれ以上の有用性を示すことも明らかになってきました。

そこで、今回のランチオンセミナーではわが国で歯科適応のある骨補填材料を中心に、それぞれの材料学的特徴や生体親和性などを比較検討し、文献的な考察も交えてエビデンスを検証し、歯槽骨再生に適した骨補填材の選択について再考したいと思います。さらに、本学で行った骨補填材料と FGF-2 を併用した骨誘導再生の臨床研究についてもご紹介します。

#### 略歴

- 日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座, 准教授 ●博士（歯学）
- 1963年1月生まれ, 東京都出身
- 日本口腔外科学会専門医 指導医、日本抗加齢医学専門医、日本歯科薬物療法学会認定歯科医師、ICD（インフェクションコントロールドクター）
- 1987年日本歯科大学新潟歯学部卒業, 1992年日本歯科大学大学院歯学研究科博士課程修了 1993年 同大学歯学部口腔外科学教室第2講座助手、2001年 同大学歯学部口腔外科学講座講師、 2002年 京都大学再生医科学研究所臓器再建応用分野研修員、 2003年 日本歯科大学歯学部口腔外科学講座助教授准教授、2007年より現職 ●2009年6月第9回日本抗加齢医学会 優秀演題賞 2010年5月第10回日本抗加齢医学会 研究奨励賞 2012年6月第12回日本抗加齢医学会 優秀演題賞 2014年7月第35回日本炎症・再生学会 優秀演題賞

## 特発性大腿骨頭壊死症－FGF-2 ハイドロゲルを用いた骨頭圧潰前の早期低侵襲治療－

京都大学整形外科<sup>1</sup>

京都大学附属病院リハビリテーション部<sup>2</sup>

名古屋医療センター臨床研究センター<sup>3</sup>

岐阜大学整形外科学<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>

○黒田 隆<sup>1</sup>、宗和 隆<sup>1</sup>、南角 学<sup>2</sup>、浅田隆太<sup>3</sup>、秋山治彦<sup>4</sup>、田畑泰彦<sup>5</sup>、松田秀一<sup>1</sup>

【目的】大腿骨頭壊死症は7~8割で骨頭が圧潰し歩行障害をきたす難病で30~40代に好発する。骨切り術など従来の関節温存手術は難度、侵襲とも大きく手術時期を逸しやすく、若年者で人工股関節となる場合も多い。最も期待されているのは骨頭圧潰前の低侵襲再生医療であり、長年の研究ターゲットであった。rhFGF-2 ハイドロゲルを用いた再生医療の概要と短期成績を示す。

【方法】対象は骨頭圧潰前ステージ2までの患者10名で当院倫理委員会の承認を得て、2013年3月から臨床試験を開始した。観察期間12か月、主要エンドポイントは有害事象の発生、副次エンドポイントは骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価(疼痛VAS、HHS、UCLAスコア)、骨再生評価である。患者は男女5名ずつ、平均年齢39.8歳、背景因子はステロイド性8例、アルコール性2例であった。病期はステージ1が1例、ステージ2が9例(CTで3Aの1例含む)、病型はタイプBが2例、C1が1例、C2が7例であった。腰麻下、1cmの皮切で経皮的に800µg含浸rhFGF-2ハイドロゲルを埋入した。

【結果】術前に算出した壊死体積率は27.4%であった。手術時間は平均18分、術翌日から歩行を許可した。臨床試験に伴う有害事象はなく、術前CTでステージ3Aの1例を除いて、病期の進行を認めていない。臨床スコアは術前平均(疼痛VAS 21.2mm、UCLAスコア 5.5、HHS 81.0点)から術後1年平均(疼痛VAS 5.3mm、UCLAスコア 6.7、HHS 96.9点)へ有意に改善した。X-P、CTでは壊死領域や骨頭の軟骨下骨部での骨再生を認めた。

【考察】タイプCでは8割と高い骨頭圧潰率が報告されており、圧潰前の早期治療に期待がかかっている。rhFGF-2ハイドロゲルを用いた治療は骨再生と骨頭圧潰を防ぐ積極的な早期低侵襲治療として期待できる。

## 新規医療材料シルクエラスチンの細胞増殖因子 DDS 基材としての検討

京都大学形成外科<sup>1</sup>

三洋化成工業株式会社<sup>2</sup>

○河合勝也<sup>1</sup>、川端慎吾<sup>1,2</sup>、尾崎千紗<sup>2</sup>、中村陽子<sup>1</sup>、鈴木茂彦<sup>1</sup>

**【目的】**シルクエラスチンはシルクフィブロインとエラスチンの配列から成る合成タンパク質であり、液体からゲルに変化する新しい形態の創傷治癒促進材料である。本基材は物理的にゲル内に生理活性物質を留めることが可能であると考え、細胞増殖因子の保持・徐放の可能性について検討を行った。

**【方法】**細胞増殖因子の中で、正電荷をもつ bFGF と負電荷をもつ EGF を用いて実験を行った。① bFGF および EGF の徐放解析：bFGF あるいは EGF $15\mu\text{g}$ 、 $30\mu\text{g}$  を含有した 20%シルクエラスチン溶液  $50\mu\text{l}$  を作製しゲル化させ、12、24、48 時間後に bFGF および EGF を ELISA 法にて定量した。②保持性能解析：培養液に各種濃度の bFGF あるいは EGF 含有シルクエラスチン培地にラット線維芽細胞 ( $2\times 10^4\text{cells/well}$ ) を播種し、3 日間培養後、細胞増殖率を MTT 法にて解析した。

**【結果】**①徐放解析：bFGF では  $15\mu\text{g}$ 、 $30\mu\text{g}$  それぞれ初期徐放は 10%および 50%、EGF ではそれぞれ 40%および 60%であり、3 日以上にわたり放出された。②保持性能解析：bFGF、EGF 含有シルクエラスチン培地においてともに線維芽細胞を増殖させた。また bFGF あるいは EGF を培養液中に加えるよりも低濃度での増殖を認めた。

**【考察】**シルクエラスチンゲルの溶解とともに内包されている bFGF あるいは EGF が徐放されることが考えられる。ゲルに内包されることで、bFGF あるいは EGF は組織中のプロテアーゼなどによる分解を抑制される。そのため、シルクエラスチンゲル内で活性が保持されることが示唆された。

## OP-1 徐放化システムを併用してヒト耳介軟骨細胞を誘導した再生軟骨の長期移植成績

近畿大学医学部 形成外科

○中尾仁美, 福田智一, 平野成彦, 西脇仁, 磯貝典孝

従来の耳介形状軟骨の再生誘導に関する研究において、ヒト耳介軟骨細胞から耳介特有の質感を反映する軟骨再生が可能かどうか、さらに小耳症軟骨を細胞供給源として利用することが可能かどうかに関しては、未解決な問題として残されている。整形外科学分野では徐放化システムを利用した関節軟骨の再生の研究が進んでいる。

そこで本研究では、細胞増殖因子 (OP-1) 徐放化システムを導入して、正常耳介軟骨の性状に近いヒトたち耳軟骨およびヒト小耳症軟骨から単離した軟骨細胞をナノファイバーPGA と組み合わせて再生誘導を試み、再生軟骨の長期結果 (実験 1) ならびに OP-1 による軟骨再生の促進効果について (実験 2) 比較検討した。

その結果、実験 1 では、両群のヒト耳介軟骨細胞から軟骨再生が可能であることが判明した。また、移植後の長期間にわたって良好な形状維持と軟骨関連遺伝子発現が認められた。実験 2 では、OP-1 徐放化システムによる明らかな組織変化および遺伝子発現の上昇は認められなかったが、両群ともに再生軟骨の厚さが増加傾向を示した。

## PRP とゼラチンシートの併用療法による難治性皮膚潰瘍に対する臨床試験

関西医科大学形成外科<sup>1</sup>

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野<sup>2</sup>

○森本尚樹<sup>1</sup>、Priscilla Valentin Notodihardjo<sup>1</sup>、覚道奈津子<sup>1</sup>、小倉常敬<sup>1</sup>、原 朋也<sup>1</sup>、松井 誠<sup>2</sup>、田畑泰彦<sup>2</sup>、楠本健司<sup>1</sup>

**【目的】**多血小板血漿 PRP は創傷治癒、組織形成を目的として臨床使用されてきた。PDGF、TGFβ など種々の細胞成長因子を含んでいるが、創傷に用いる際には週に 1 回程度投与が必要とする報告が多く、患者自己血を使用時に採取しないとけない PRP 治療においては患者、医療者共に負担が大きく、臨床使用が広がらない一つの原因ともなっている。これらを解決するため、PRP 徐放効果があるゼラチンシートと PRP の併用効果を検討してきた。マウスを用いた創傷治癒モデルでゼラチンシートと PRP の併用効果が確認でき、難治性潰瘍に対する臨床試験の倫理承認を得て開始する段階となったので現状を報告する。

**【方法】**マウスでの検討では、C57BL マウス全血から作成した PRP を活性化し得られた血小板分解物(PRP<sub>r</sub>)とゼラチンシート(直径 6mm)を用いた。生食群、ゼラチン群、PRP<sub>r</sub> 投与群、PRP<sub>r</sub> 含浸ゼラチン群 (n=45) で実施した。マウス左右背部に直径 6mm の全層皮膚欠損を 1 個ずつ作成、拘縮予防のシリコンプリントを縫着した後に各群の基材、PRP<sub>r</sub> を投与した。創傷面積及び形成上皮の長さを 1、5、7、14、21 日目に評価した。創面の血管新生は 14 日目の組織を用い、von Willebrand factor 免疫染色で評価した。

**【結果】**PRP<sub>r</sub> 含浸ゼラチン群では、創面積が 5、7、14 日目に他群よりも縮小し、上皮の長さは 7、14 日目に他群よりも長かった。また、PRP<sub>r</sub> 含浸ゼラチン群は新生血管形成も促進され、21 日目の創拘縮も軽度であった。

**【考察】**この結果を受けて、1 ヶ月以上治癒しない皮膚難治性潰瘍患者を対象とし、全自動血液分離装置 (MAGELLAN®) を用いて PRP を作成、ゼラチンシートと併用して有効性と安全性を評価する臨床試験を計画した。現在、倫理委員会の承認を得て患者リクルートを行っている段階である。

## ゼラチンハイドロゲル調製に関する院内製剤の安全性と有効性の検討

順天堂大学附属順天堂医院薬剤部<sup>1</sup>

順天堂大学医学部形成外科<sup>2</sup>

京都大学再生医科学研究所生体組織工学部門生体材料学分野<sup>3</sup>

順天堂大学臨床薬理学<sup>※4</sup>

○吉川泰紀<sup>1</sup>、佐原恵美子<sup>1</sup>、小嶋伸二<sup>1</sup>、清水 梓<sup>2</sup>、飛田護邦<sup>2</sup>、水野博司<sup>2</sup>、松井 誠<sup>3</sup>、田畑泰彦<sup>3</sup>、  
丈達泰史<sup>1</sup>、佐瀬一洋<sup>2</sup>

【背景・目的】GMPを考慮した徐放化ゼラチンハイドロゲル細粒の調製法確立を目的とし、当院薬剤部内にて試作したゼラチンハイドロゲル細粒（以下試作サンプル）の安全性と有効性を検討した。

【方法】新田ゼラチン社の豚皮由来ゼラチンに、グルタルアルデヒドを加え化学架橋後、洗浄、粉碎、凍結乾燥させ試作サンプルを調製し、試験を行った。

### 1:不溶性異物試験

試作サンプルに注射用水を加え 37°C恒温槽にて 1 週間溶解させ、肉眼にて異物試験を行った。

### 2:分解性に関する加速試験

試作サンプルを実験群、京都大学再生医科学研究所にて調製されたゼラチンハイドロゲルを対照群とした（n=3）。それぞれに注射用水を加え膨張させた後、塩酸を加え分解開始 3、6、12、24 時間後の遊離ゼラチンにおける 260nm の吸光度を測定した。

### 3:ルゴール染色後の分解試験

試作サンプルをルゴール染色後、注射用水に浸し 37°C恒温槽にて 24 時間毎 1 週間観察をした。

## 【結果】

### 1:不溶性異物試験

不溶性異物は確認されなかった。

### 2:分解性に関する加速試験

24 時間後の遊離ゼラチン量を 100%とし、各測定時間の吸光度を元にゼラチンハイドロゲル残存率を算出したところ、分解開始 3、6、12 時間後のゼラチンハイドロゲル残存率は実験群ではそれぞれ平均 51%、53%、-5.3%、対照群では 37.4%、36.7%、-2.2%となった。

### 3:ルゴール染色後の分解試験

経時的にルゴール液が溶液全体を染め、5 日目に溶液の色が均一となった。

【考察】調製時に異物混入なく調製できたと考えられる。加速試験の結果から実験群、対照群共に経時的に残存率が低下しており、対照群と同様に徐放性のある試作サンプルが調製できた。またルゴール染色の結果からも徐放性が確認できた。今回の結果より一定の安全性と有効性が確認できたが、院内製剤における GMP を考慮し、今後追加試験にて無菌試験やエンドトキシン試験及び残留アルデヒド濃度の測定が必要である。

## フリーズドライ保存した多血小板血漿(PRP)の有用性の検討

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座顎口腔再生外科学分野

○中谷佑哉、縣 秀樹、住田吉慶、古賀喬充、朝比奈 泉

【緒 言】血小板の濃縮液である Platelet Rich Plasma(以下 PRP)は、皮膚や粘膜、骨、歯周組織など様々な組織の再生治療に有効であることが知られている。しかしながら、PRP は用事調製が原則であり、時間的、人員的な観点から、臨床応用の妨げとなる場合がある。そこで、事前に調製した PRP が保存可能であれば、その利便性、有用性に格段の向上が期待できる。本研究では、フリーズドライ保存した PRP の有用性について検討を行った。

【方 法】ヒト静脈血より調製した PRP に凍結乾燥処理を加え、1 か月間保存したフリーズドライ PRP(以下 FD PRP)に対して、PRP を対照とし、1)血球計測、2)成長因子濃度測定、3)ゲル化能(フィブリン化能)、4)ラット頭蓋骨欠損モデルを用いた *in vivo* での骨再生促進効果について検討を行った。また、FD PRP は加水時の滅菌水分量により、等倍 PRP、3 倍濃縮 PRP を調製し、検討を行った。

【結 果】1)PRP の血小板濃縮率は約 6 倍であった。2)PDGF-BB および TGF- $\beta$ 1 濃度は、PRP と FD PRP 間では有意な差を認めず、3 倍濃縮 PRP ではほぼ比例した高値を示していた。3)FD PRP のゲル化能については、保存 1 か月後も良好に維持されていた。4)新鮮 PRP および FD PRP 群ともに移植試料辺縁の骨や試料中央部に若干の骨形成を認めたが、コントロール群と比較して明らかな差は認められなかった。

【考 察】フリーズドライは *in vitro* では、PRP の長期保存法として有効であり、PRP 濃度の調整が可能であることも示唆されたが、*in vivo* ではその有効性は不明であった。

今後、動物実験モデルの再検討、PRP および FD PRP 中の血小板性状について検討を重ねていく予定である。

## DDS 再生治療のための PRP 徐放化ゼラチンハイドロゲルの性能評価

京都大学再生医科学研究所生体材料学分野

○松井 誠、田畑泰彦

近年、形成外科や歯科領域において、多血小板血漿(PRP)を用いた治療法が着目されている。PRP 中には、さまざまな細胞増殖因子が含まれており、患者自身の血液から作製できるという利点がある。これまでにわれわれは、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)と PRP とを組み合わせてゼラチンハイドロゲルから徐放させることによる成熟血管の新生治療法を確立してきた。しかし、PRP の徐放による成熟血管新生誘導の機序は不明なままである。本研究では、ゼラチンハイドロゲルから徐放された PRP を細胞に添加した際の細胞の応答について評価した。ゼラチンハイドロゲルによって血小板内の細胞増殖因子の徐放化が可能であることが確認されている。PRP は、健常人から採取した血液を密度勾配遠心法と濃縮によって PRP を調製した。これを豚皮由来ゼラチン(等電点 5.0) からなる凍結乾燥ハイドロゲル(10 mg)に含浸させた。PRP 含浸ゼラチンハイドロゲルを 37°C で 10 µg/ml コラゲナーゼ水溶液に浸漬、その分解産物をヒト間葉系幹細胞(hMSC)に添加した。6 時間培養後に hMSC から細胞膜タンパク質を抽出し、リン酸化された細胞増殖因子受容体を評価した。その結果、PRP 含浸ゼラチンハイドロゲルの分解産物と培養された細胞では、血管新生に重要な役割を果たす細胞増殖因子受容体がリン酸化されていることがわかった。本研究により、ゼラチンハイドロゲルを用いた PRP 徐放によって誘導された成熟血管新生は、徐放された PRP の生理活性によるものであることが示された。

## 徐放化多血小板血漿による再生治療

日本医科大学 循環器内科

○高木 元、宮本正章、久保田芳明、桐木園子、手塚晶人、清水 渉

我々は自己骨髄を使用した血管再生治療を 2002 年より開始、継続しており、その幅広い臨床有用性を確認したが、一方で投与の制約面なども明らかになってきた。そこで新たな再生治療の方法として、徐放化多血小板血漿治療を企画、基礎研究によりその有効性を確認した。今回、臨床研究準備が整ったため、その詳細を紹介する。

プロトコール：対象は末梢血流不全もしくは潰瘍の患者。末梢血採取後、血液分離装置 (Magellan®) を使用し血小板を濃縮。活性剤として塩化カルシウムを使用し増殖因子を濃縮後ゼラチンと結合し徐放化多血小板血漿を作製。これを潰瘍、虚血部とその周囲に投与する。特徴として、本研究は幹細胞 (培養を含む) を用いず末梢血操作で作製できる簡便性を有し、自身の生体材料を閉鎖環境で処理できるため安全である。さらに徐放化で投与回数が減ることにより治療効率が高まり、高度な設備や技術を要せず、低侵襲で投与可能であり、臨床応用に適した再生治療と考える。

## 連通多孔ハイドロキシアパタイト顆粒とゼラチンハイドロゲル粒子からなる複合体の作製

日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座<sup>1</sup>

京都大学再生医科学研究所<sup>2</sup>

○横田憲昌<sup>1,2</sup>、松野智宣<sup>1</sup>、又賀 泉<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、骨伝導性を持つため骨組織再生の足場として広く用いられている。100~300 $\mu$ m の気孔をもつ多孔質な足場構造は気孔内に細胞が入りやすく、骨再生を促進することが知られている。一方、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) は未分化な細胞の増殖と血管新生を促進し、骨再生をサポートすることが知られている。また、ゼラチンハイドロゲルは、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徐放できることが報告されている。本研究では、骨組織の迅速な再生誘導を目的とした多孔質 HA 顆粒と bFGF 含有ゼラチンハイドロゲル粒子の複合体を作製し、評価した。

【実 験】 多孔質 HA : アパセラム®-AX (HOYA Technosurgical 株式会社) を使用した。  
ゼラチンハイドロゲル粒子の作製 : 40°C の湯浴で予熱したオリーブ油中にゼラチン 2.3g (新田ゼラチン株式会社より供与) を溶解させ 10 分間攪拌後、氷を加え 0°C にし、さらに 1 時間攪拌した。その後、アセトン 200 ml を加え 15 分間攪拌し、5,000 rpm、5 分間の遠心分離を行い、上清を除去し、アセトンで洗浄した。さらに遠心分離を 3 回行って粒子を回収し、グルタルアルデヒドで化学架橋した。

アパセラム®-AX とゼラチン粒子の複合体の作製 : アパセラム®-AX 20 mg とアパセラム AX ® に対する重量比 (10、20、30、40、および 50 wt%) のゼラチン粒子をそれぞれ混合、攪拌した。その後、6×3 mm の円柱状モールドに填入、凍結切片を作製した。断面構造を蛍光顕微鏡で観察し、複合体の構造を評価した。また、ゼラチンハイドロゲル粒子、bFGF それぞれの分解、徐放を評価した。

【結果と考察】 アパセラム®-AX とゼラチン粒子の複合体を作製することができた。また、アパセラム®-AX とゼラチン粒子の複合体から bFGF を徐放させることができた。今後は細胞あるいは動物を用いてさらなる検討を行っていく予定である。

## 顆粒性状の違いによる bFGF 徐放化 HA/ゼラチン複合体の骨誘導再生能の比較検討

日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座

○浅野一成、松野智宣、宮澤敦子、又賀 泉

【目的】近年、自家骨に代わる優れたハイドロキシアパタイト (HA) やリン酸三カルシウム (β-TCP) などの合成アパタイト系骨補填材の研究・開発が進んでいる。我々は、これまで β-TCP 顆粒(オスフェリオン®)とゼラチンハイドロゲルからなる複合体の作製に成功し、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の徐放による骨再生の促進について報告してきた。しかし、β-TCP は生体内で吸収するため、新生骨形成量のコントロールが困難であった。そこで β-TCP を非吸収性の HA 顆粒(ネオボーン®)に変更し、その効果も報告してきた。本実験では、さらに HA 顆粒性状の違いにより、細胞接着能や細胞増殖能および骨分化能へどのような影響を与えるか比較検討を行った。

【方法】牛骨由来ゼラチン(重量平均分子量：100,000、等電点：5.0)の 10wt%水溶液と HA 顆粒(ネオボーン®、アパセラム®-AX)からなる混合物を凍結乾燥した後、熱脱水処理 (140°C、24h)し、ゼラチン 2 週間分解条件の三次元複合体 (直径：4.0 mm、高さ：1.0 mm) を作製した。次に、48well plate に MC3T3-E1 細胞を播種しコンフルエントになった後、10ng/ml bFGF 含浸 HA/ゼラチン複合体と PBS 含浸 HA/ゼラチン複合体を静置し、コラゲナーゼ含有培養液下で三次元培養を行った。細胞接着能を走査型電子顕微鏡で確認し、1、4、7、10 および 14 日後の複合体中の細胞増殖能を DNA assay、7、14 および 21 日後の骨分化能を ALP assay で評価した。

【結果】各複合体とも 250μm 前後の気孔が確認できた。三次元培養では、bFGF の徐放による細胞接着能、細胞増殖能および骨分化能に差が認められ、さらにネオボーン®と比較してアパセラム®-AX の方が高い値を示した。

【結論】各複合体ともに、細胞が侵入できる十分なポアサイズを有していた。また、bFGF の徐放により複合体中での細胞増殖能、細胞増殖能および骨分化能に影響を及ぼした。さらに、HA 顆粒の表面形状が影響することも考えられた。

## 顎骨壊死予防のためのスタチンとbFGFを局所徐放するHA/ゼラチンハイドロゲル骨補填材の開発

日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座

○宮澤敦子、松野智宣、浅野一成、又賀 泉

現在、ビスフォスフォネート(BP) は骨粗鬆症治療の第一選択薬となっている。しかしながら、BP製剤服用中の患者が抜歯やインプラント埋入などの侵襲的歯科治療を受けた後に、顎骨壊死 (BRONJ) が発生するという報告が増加している。本研究では、生体適合性高分子のゼラチンからなるハイドロゲルを用いて骨分化能を有するシンバスタチン (ST) と血管新生作用を有するBasic Fibroblast Growth Factor (bFGF) を局所徐放し、さらにハイドロキシアパタイト (HA) 顆粒を複合させることで、血管新生促進作用および骨誘導能を期待したBRONJ予防のためのST含有bFGF+HA/GH複合体を開発した。これまでに我々は作製したST含有bFGF+HA/GH複合体の表面性状をSEMで観察したところ、HA顆粒とHA顆粒との隙間をゼラチンハイドロゲル (GH) が埋め、さらにさまざまな大きさのポアが確認された。また、*in vitro*においてMC3T3-E1細胞を使用し、その複合体の細胞増殖能と分化能を評価した。その結果、ST含有bFGF+HA/GH群が他群と比較して有意に高い細胞増殖能と骨分化能を示した。また、血管新生能に関してもST含有bFGF+HA/GH群が有意に高い値を示した。SEMの観察結果および細胞実験の結果から、ST含有bFGF+HA/GH複合体は細胞接着に効果的な表面性状を持ち、高い細胞増殖能と分化能を有していることがわかった。以上より、ST含有bFGF+HA/GH複合体は早期の骨誘導能を示し、BRONJに対する予防効果を発揮すると考えられる。今後は、*in vivo*骨粗鬆症モデルラットの抜歯窩に応用し、さらなる臨床的エビデンスを検証していく。

## Gatifloxacin 含有 poly lactic acid glycolic acid/ hydroxyapatite 顆粒複合体による顎骨骨髓炎に対する治療効果の検討

まさみデンタルクリニック<sup>1</sup>

(独)産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門高機能生体材料グループ<sup>2</sup>

日本歯科大学生命歯学部口腔外科学講座<sup>3</sup>

○榎石 潤<sup>1</sup>、伊藤敦夫<sup>2</sup>、松野智宣<sup>3</sup>

【目的】慢性顎骨骨髓炎は難治性の感染症とされている。慢性化した炎症は顎骨骨髓に局限するため、抗菌薬を経口投与や静脈内投与など血流を介して全身投与すると病巣部への薬物の移行量が不十分であることが多く、投与期間が長期となり副作用や耐性菌の発現が懸念される。また、腐骨や不良肉芽あるいは消炎後の広範囲の骨吸収も生じる。そこで、局所での Drug delivery system を利用して顎骨骨髓炎を治療し、欠損部での骨再生を促進させる GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体を作製し、その治療効果を検討した。

【作製方法】 Poly lactic acid glycolic acid (以下、PLGA と略す) を 140°C で加熱・融解後、10%重量相当の gatifloxacin (以下、GFLX と略す) を添加し、攪拌した。そこに、三次元連通気孔を有する hydroxyapatite (以下、HA と略す) 顆粒を 1 分間浸漬してから取り出し、室温に静置し GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体を作製した。

【実験内容】 GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体を用い、SEM による微細構造の評価、pH 試験、*in vitro* 抗菌試験を行った後、ウサギ顎骨骨髓炎モデルへの填塞試験を行った。

### 【結果】

1. GFLX 含有 PLGA を HA 顆粒気孔内へ緊密に導入できた。
2. GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体のハンクス液中での pH 低下は、複合体から PLGA が溶出することによって生じた。
3. GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体は、*S.milleri* に対し 12 時間、*B.fragilis* に対し 3 時間で感受性を示した。
4. GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体は、顎骨骨髓炎の炎症に対して一定の効果はあった。
5. GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体は、HA 顆粒周囲と気孔内部に新生骨形成を認め、骨再生を促進し、その効果は、HA 顆粒によるところが大きいとわかった。
6. GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体からの GFLX の組織移行は、患部に近い部位と腺組織など血流の多い部位に移行しやすい傾向が示された。

【考察】以上より、GFLX 含有 PLGA/HA 顆粒複合体による顎骨骨髓炎治療は有用であると思われた。

## リドカイン徐放薬を用いた抜歯後痛への効果

群馬大学大学院医学系研究科顎口腔科学分野<sup>1</sup>

群馬大学 麻酔科蘇生科<sup>2</sup>

○小杉謙介<sup>1</sup>、 戸部賢<sup>2</sup>、 鈴木敏行<sup>2</sup>、 齋藤 繁<sup>2</sup>

【はじめに】医療の様々な場面で処置に痛みを伴い、また組織の再生時にも痛みを伴うことが多い。我々は、2006年より京都大学再生医科学研究所と共同で局所麻酔薬の徐放化を開始している。生体内分解材料であるポリ乳酸とポリグリコール酸の重合体(PLGA)とリドカインを用いて作成した徐放薬は数日間放出し続けるシートとなった。ラットを用いて動物実験を行い、その効果と安全性を確認した。その後ヒトボランティアへの投与で効果と安全性を示した(2014, *Int J Drug Deliv*)。今回は患者を対象とした初めての医師主導型臨床試験を開始しておりその途中経過の報告をする。

【方 法】下顎水平埋伏歯抜去術を予定し同意取得された患者を対象に、非投与群(従来治療群)、対象群(リドカインを含まないポリ乳酸のみ)、リドカイン徐放薬群(リドカイン 100、200、400mg の 3 ドーズ)の 5 群に振り分け、抜歯術終了後に抜歯後の欠損部にリドカイン徐放シートを留置し、痛みの程度と内服の鎮痛薬使用量を検討した。さらに貼付前後に一般採血検査、心電図、リドカイン血液中濃度を測定し安全性を評価した。

【結 果】各群 20 名計 100 名を予定し、現在 10 月までに計 21 名を終えている。現在までのところ痛みの程度、患者満足度、レスキュー鎮痛薬の使用頻度に差を認めていないが、痛みの程度は投与群で低い傾向にあり、有害事象はない。

【まとめ】Drug Delivery System を応用して長時間作用型の鎮痛薬の開発に成功し、ようやく患者に使用できるまでに至った。

## Hunt 症候群に対する徐放化栄養因子を用いた顔面神経減荷手術の検討

愛媛大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

○山田啓之、羽藤直人、藤原崇志

【目的】 Hunt 症候群は Bell 麻痺と比べ予後不良であり、高度の顔面神経麻痺が生じるとその治療に難渋する。今回、我々は Hunt 症候群の高度麻痺に対して徐放化栄養因子（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おこなったので報告する。

【対象と方法】対象は当科を受診した Hunt 症候群の中、表情筋スコアが 8 点以下（柳原法）、NET がスケールアウト、ENoG が 10%未満の症例で治癒または発症後 1 年以上経過観察が行えた症例とした。当科で徐放化栄養因子を用いた顔面神経減荷術を行った 10 例を徐放化栄養因子群（FGF(+)）、従来の顔面神経減荷術を行った 20 例を従来法群（FGF(-)）、保存的治療を行った 37 例を保存治療群（保存治療）とした。

本検討では最終の表情筋スコアが 38 点以上に改善した症例の割合を著明改善率、32 点以上に改善した症例の割合を改善率とし、3 群間で比較検討した。

【結果】FGF(+)では著明改善率 70%（10 例中 7 例）、改善率は 100%（10 例中 10 例）、FGF(-)の著明改善率は 20%（20 例中 4 例）、改善率は 65%（20 例中 13 例）、保存治療の著明改善率は 43.2%（37 例中 16 例）、改善率は 67.6%（37 例中 25 例）であった。著名改善率では FGF(+)と FGF(-)の間に有意差を認め、改善率では FGF(+)と FGF(-)、保存治療の間に有意差を認めた。

【考察】Hunt 症候群に対して徐放化栄養因子を用いた顔面神経減荷術を行い著明改善率 70%、改善率 100%と良好な結果を得た。本術式は高度麻痺例に対して有効な治療法の可能性があり、今後、さらなる基礎的研究やエビデンスレベルの高い臨床研究を行う必要があると考えられた。

## 徐放化 bFGF 製剤の胸腔内投与による肺気腫の再生医療：bFGF 増量後の治療成績

和歌山県立医科大学第一外科<sup>1</sup>

南和歌山医療センター胸部心臓血管外科<sup>2</sup>

京都大学再生医科学研究所生体組織工学研究部門<sup>3</sup>

○吉増達也<sup>1</sup>、尾浦正二<sup>1</sup>、粉川庸三<sup>1</sup>、川後光正<sup>1</sup>、宮坂美和子<sup>1</sup>、大橋拓矢<sup>1</sup>、青石裕香<sup>1</sup>、清井めぐみ<sup>1</sup>、西口春香<sup>1</sup>、本田麻里子<sup>1</sup>、岡村吉隆<sup>1</sup>、木下貴裕<sup>2</sup>、山本雅哉<sup>3</sup>、田畑泰彦<sup>3</sup>

【はじめに】肺気腫を伴う高齢者の気胸では肺実質が高度に破壊されているため瘻孔が閉鎖せず難治性となりやすい。そこで我々は、瘻孔閉鎖の促進と再発の予防を目的とし、徐放性 basic-FGF 製剤を胸腔ドレーンより投与して肺実質を再生させるという strategy を考え、動物実験による検証の後に臨床試験を開始した。

【対象および方法】臨床試験の対象は高度の気腫性変化を伴う難治性気胸患者で、希釈フィブリン糊注入療法 (Chest 2000; 117:790-5) が施行される者である。徐放化 bFGF 製剤 (trafermin 500 mg) を加えた希釈フィブリンノーゲン液を胸腔ドレーンから注入して胸膜面全体に塗布した後、トロンビン液を注入して固着させた。2013 年以降は trafermin を 2、500mg に増量して施行している。

【結果】これまで 10 例が登録された。年齢は平均 71 (63-78) 歳。男性 9 例、女性 1 例。10 例とも気腫は停止し再発なく胸腔ドレーンが抜去された。重篤な副作用はなかった。1 例は治療後の CT 評価前に他院で死亡。1 例は術前の画像が評価不能。残り 8 例のうち low attenuation area の割合 (LAA%) の術前値が COPD の基準値に満たない 2 例では治療後の LAA% に改善はみられなかった。COPD 患者 6 例の LAA% は治療前が  $47.5 \pm 20$ 、9% に対し治療後は  $37.2 \pm 20$ 、5% と有意 ( $p=0.0096$ ) に低下しており、臨床例における肺胞再生の可能性が確認された。

【結語】肺気腫を伴う難治性気胸患者に対する徐放性 basic-FGF 製剤の胸腔内投与は再生医療として有効である可能性が示唆される。

## 慢性心筋梗塞イヌモデルに対する bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法

京都大学心臓血管外科<sup>1</sup>

近畿大学医学部奈良病院心臓血管外科<sup>2</sup>

京都大学再生医学研究所<sup>3</sup>

京都大学医学部附属病院薬剤部<sup>4</sup>

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター<sup>5</sup>

○熊谷基之<sup>1</sup>、丸井晃<sup>2</sup>、田畑泰彦<sup>3</sup>、山本雅哉<sup>3</sup>、米澤敦<sup>4</sup>、瀧本真也<sup>1</sup>、平尾慎吾<sup>1</sup>、坂本和久<sup>1</sup>、西尾博臣<sup>1</sup>、中田朋宏<sup>1</sup>、阪口仁寿<sup>1</sup>、南方謙二<sup>1</sup>、山崎和裕<sup>1</sup>、池田義<sup>1</sup>、森田智視<sup>5</sup>、松原和夫<sup>4</sup>、横出正之<sup>5</sup>、清水章<sup>5</sup>、坂田隆造<sup>1</sup>

【背景と目的】細胞や遺伝子を用いた再生医療が試みられているが様々な課題が指摘されている。我々は新たな方策として、ゼラチンハイドロゲルを生体材料 Drug delivery system として用いることで塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を局所に徐放させ、効率よく血管新生を促進させる事が可能となり、動物実験及び臨床試験で安全性・臨床効果を報告してきた。今回、虚血性心筋症での臨床応用を目指し、その前臨床研究として慢性心筋梗塞イヌモデルに対する bFGF 含浸ゼラチンハイドロゲルシートの安全性及び有効性を検討したので報告する。

【方法】ビーグル犬を左開胸し、左冠動脈を結紮し心筋梗塞を作製し閉胸。4 週後再開胸し、生食(対照群)もしくは 200 $\mu$ g bFGF (bFGF 群) 含浸ゼラチンハイドロゲルシートを心筋梗塞部及び周囲の心表面に貼付し閉胸。血液・心エコー検査を行い、治療 6 週後に犠牲死させ組織学的評価を行った。

【結果】有害事象は認めず、血中 bFGF 濃度は全例検出限界以下だった。また、有効性評価では対照群：5 匹、bFGF 群：7 匹において、心エコーで治療前の左室内径短縮率は両群間で有意差は無かったが ( $p=0.62$ )、治療 6 週間後は bFGF 群で有意に改善した(対照群:111% $\pm$ 1.4 vs bFGF 群:18.8 $\pm$ 1.9%、 $p<0.01$ )。また、capillary density 評価では、心筋梗塞境界部(対照群:bFGF 群;11.9% $\pm$ 40 vs 19.8 $\pm$ 73/mm<sup>2</sup>、 $p<0.01$ )、及び心筋梗塞部(96 $\pm$ 45 vs 158 $\pm$ 55/mm<sup>2</sup>、 $p=0.02$ )ともに bFGF 群で有意に多く認められた。

【結論】ゼラチンハイドロゲルによる bFGF 徐放血管新生療法は、安全・簡便・低コストのため臨床応用へのハードルをクリアする可能性を秘めており、臨床応用を目指していく。

## 塩基性線維芽細胞増殖因子徐放型ポリグリコール酸フェルトを用いた 胸部大動脈瘤人工血管置換術後の評価—平均観察期間 4 年までの遠隔期成績

東北大学 心臓血管外科<sup>1</sup>、

東北大学 大動脈疾患治療開発学講座<sup>2</sup>

京都大学再生医科学研究所<sup>3</sup>

○神田桂輔<sup>1</sup>、河津 聡<sup>1</sup>、藤原英記<sup>1</sup>、安達 理<sup>1</sup>、秋山正年<sup>1</sup>、熊谷紀一郎<sup>2</sup>、川本俊輔<sup>1</sup>、田畑泰彦<sup>3</sup>、  
齋木佳克<sup>1</sup>

【背景】大動脈瘤に対する人工血管置換術後の合併症の一つに吻合部仮性瘤が挙げられる。この予防のため、吸収性素材を足場とする薬剤徐放技術を応用し、従来の非吸収性テフロン系フェルトに代わる塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 徐放型ポリグリコール酸(PGA)フェルトを開発し、吻合部補強材として臨床応用を行ってきた。

【対象と方法】2008年2月から2011年10月までに、当科で胸部大動脈瘤に対し人工血管置換術が予定された患者のうち同意が得られた42例にbFGF徐放型PGAフェルトを使用した。使用部位は人工血管置換の近位または遠位吻合部とした。同時期に従来のテフロンフェルトが使用された患者で、退院後の経過観察が可能であった患者から無作為に抽出された42症例を比較対象とし、術後急性期の血液生化学検査結果の比較と生存率と大動脈イベント回避率に関する遠隔期成績を検討した。

【結果】手術前の患者背景、原疾患には統計学的有意差がなく、手術術式に関しても2群間で差は認めなかった。術後結果として、周術期合併症に差はなく、血液生化学検査値に関しても両群間で有意差がなかった。対象の術後平均追跡期間は49ヶ月(32–75カ月)で、術後5年までの遠隔期生存率は両群間で差を認めなかった。遠隔期死亡原因はいずれも大動脈非関連死であった。また、大動脈イベントは、仮性瘤形成を各群に1例ずつ認め、術後5年までの大動脈イベント回避率は両群間で差を認めなかった。

【結語】bFGF徐放型PGAフェルト使用後の遠隔成績は、生存率、大動脈イベント回避率において、従来の非吸収性テフロンフェルトと同等の結果が得られ、使用の安全性に関しては一定の評価をし得るため、従来の吻合部補強材に代わる新たな素材としての可能性を示唆するものと考えられた。この吻合部補強材が長期には異物として残存しない点から感染のリスクを軽減するメリットなども想定されるが、その効果についてはさらに長期にわたる観察が必要である。