

無細胞系絆創膏型人工皮膚 “VitriBand” の開発

佐賀大学医学部 病因病態科学講座 青木 茂久

この度は第44回日本創傷治癒学会学術集会において、研究奨励賞という身に余る栄誉ある賞を賜り、感謝の気持ちで一杯です。これも偏に共同研究者の農業生物資源研究所、竹澤俊明博士、今まで御指導頂いた佐賀大学医学部、杉原 甫名誉教授、戸田修二教授をはじめとする皆様方のおかげであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

皮膚が担う生体にとって最も重要な機能は、生体内と外界を隔てるバリアです。従って、やけどや外傷により広範囲に皮膚欠損を来した患者の治療には、バリア機能の回復が最優先されます。現在の治療法として、浅い傷にはハイドロコロイド製剤等の被覆材、深部の欠損の場合には真皮を補完するコラーゲンスポンジ製剤、さらに広範囲に及ぶ場合は植皮術や培養皮膚シート移植が行われます。いずれの治療法も適応面積や、実施施設には制約があり、すべての患者への普遍的な対応は困難であり、さらに救急患者に対応できる常時使用可能な人工皮膚は今のところ開発されておりません。

私は佐賀大学医学部大学院在学中より皮膚再生研究を行って参りました。当初は培養細胞を用いた皮膚シート移植による治療法の開発を目指しておりました。この培養皮膚シートは、シートの表面には表皮細胞を、裏面に線維芽細胞を播種する必要があり、その培養担体としてゲル状のコラーゲンを用いておりましたが、この状態では強度が不足し移植操作が行えず、その実現は困難な状況でした。2004年に農業生物資源研究所、竹澤俊明博士と出会い、同博士が発明されたガラス化処理による高密度コラーゲン線維の新素材「コラーゲンビトリゲル(collagen vitrigel)」の存在を知りました¹⁾。そして、このコラーゲンビトリゲル膜を培養担体として用いることで、ピンセットで操作できる培養皮膚シートの作製が可能となりました。動物移植実験にて、その培養皮膚シートを移植したところ、創部の治癒が促進されましたので、その再生組織を解析したところ、興味深いことに、移植細胞は創部から消失しておりました²⁾。この結果をヒントに、人工皮膚にとって細胞は必須ではない、というアイデアを得ることができました。

再生皮膚組織を観察しますと、再生には①表皮が担うバリア機能と、②再生に関与する細胞の足場、すなわち、線維芽細胞や筋線維芽細胞が産生する細胞外マトリックス(コラーゲン)が重要であることが分かります。また、この筋線維芽細胞の過剰な増殖は、創部での瘢痕収縮の原因となります。そこで、今回、我々は粘着性テープとコラーゲンビトリゲル膜を組み合わせることで、物理的バリア機能を回復しつつ、コラーゲンを供給するこ



NEWS
LETTER

日本創傷治癒学会

2015.3
No.86

●日本創傷治癒学会事務局

〒160-8582

東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学

医学部形成外科学教室内

tel.03-3351-4774

fax.03-3352-1054

e-mail: info@jswh.com

URL : <http://www.jswh.com>

とで創部の微小環境を最適化する新たな医療機器 (VitriBand)を開発しました。この VitriBand による治療効果をハイドロコロイド製剤、コラーゲンスポンジ製剤といった既存製品と比較し検討したところ、VitriBandを使用したマウスはハイドロコロイド製剤やコラーゲンスポンジ製剤と比較して、高い上皮化促進作用と瘢痕抑制作用を認めました。特に VitriBand 治療群では再生組織内の筋線維芽細胞の出現頻度が低く、線維化関連因子の発現も低値でした。

今回、我々が開発した絆創膏型人工皮膚 VitriBand は、生細胞を使用しておらず、長期間の保存が可能であり、随時使用が可能です。粘着テープにより絆創膏同様に誰でも容易に使用する事が出来ます。さらに、再生皮膚組織でしばしば

問題となる瘢痕収縮を抑制する作用も有しておりますので、急性期の皮膚欠損治療において革新的な医療機器となる可能性があると考えております。今後も実用化に向けて、精進を重ねる所存です。

[参 考 文 献]

- 1) Takezawa T, Ozaki K, Nitani A, Takabayashi C, Shimo-Oka T. Collagen vitrigel: a novel scaffold that can facilitate a three-dimensional culture for reconstructing organoids. Cell Transplant 2004;13(4):463-73.
- 2) Aoki S, Takezawa T, Miyazaki-Oshikata A, Ikeda S, Nagase K, Koba S, et al. Collagen vitrigel membrane: a powerful tool for skin regeneration. Inflammation and Regeneration 2014;34(3):117-23.

皮膚の再生遺伝子探索 -Twist2とマウス胎仔皮膚再生との関連-

慶應義塾大学医学部形成外科学教室 春原 彩乃

この度、第44回日本創傷治癒学会において研究奨励賞をいただくことができました。受賞するにあたって、ご指導を賜りました諸先生方にご場をお借りして御礼申し上げます。

今回、皮膚の完全な再生を目的とした研究で受賞させていただくことができました。

現在、熱傷や外傷の跡に悩む人はとても多いです。しかし、いかなる形成外科的手技を駆使しても真皮全層に生じた瘢痕を完全に正常な皮膚に再生する方法は現在ありません。瘢痕を跡形もなく再生する、または皮膚付属器を含めた完全に正常な皮膚を再生する方法を見つけられれば、これら瘢痕で悩む人を助けることが出来ます。一方で、哺乳類でもある発生段階までの胎仔は、皮膚に傷をつけても完全な再生が起こります。

これまでの研究で、マウス胎生13日までに作成した創傷は正常皮膚と同じようにキメを含め皮膚が完全に再生するのに対し、胎生14日以降は創傷を作成した部分にはキメは再生せず、真皮に関しては胎生16日までの創傷は真皮の構造が再生しますが、胎生17日以降は真皮が線維化を起こし瘢痕を形成すると報告しています。

そこで、私たちは再生や発生などのパターンニングに関連している遺伝子について検討を行っています。再生の切り替わりである胎生13、15、17日目のICRマウスを用いて研究しています。胎仔の側胸部に皮膚全層切開創を作成し、24時間後に回収した創をサンプルとし、in situ hybridization、免疫組織染色、レーザーマイクロダイセクションを用いたリアルタイム定量PCRなどにより遺伝子の発現を確認しました。さまざまな遺伝子について検討を

行った結果、Twist2は特に胎仔皮膚再生と関係していると考えられたため、siRNAを用いて遺伝子をノックダウンし、より詳しい機能解析を行いました。

これらの研究より、Twist2は皮膚形成期の表皮直下の表皮真皮相互作用に必要な線維芽細胞で特異的に発現が観察され、皮膚が完全に再生する胎生13日の創辺縁の真皮で発現が増強していました。細胞凝集塊を形成するとTwist2の発現とともに未分化マーカーが上昇し、ノックダウンすること

で遊走能の減弱が認められたことから、Twist2は、未分化能の維持、創傷部への真皮線維芽細胞の遊走の両面から皮膚の再生を誘導しているものと考えられました。

このように様々な遺伝子についてもより詳しい機能解析を行うことで、今後の研究発展、皮膚の完全な再生のメカニズムが明らかになることを期待しています。

腹痛、腹部膨満感に

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

100

ダイケンチュウトウ
ツムラ大建中湯
エキス顆粒(医療用)

薬価基準収載



- 腸管通過障害に伴う腹痛、腹部膨満感に効果があります。^{1)~4)}
- 次の3つの機序による腸管運動亢進作用を示します。
 - 1) セロトニン3型、4型受容体を介するアセチルコリン遊離促進(イス、ラット、*in vitro*)^{5)~7)}
 - 2) 消化管運動亢進ホルモンであるモチリンの分泌促進(ヒト)⁸⁾
 - 3) 知覚神経におけるTRPV1チャンネルを介した作用(*in vitro*)⁹⁾
- CGRP、アドレノメデュリンを介して腸管(小腸、大腸)血流量を増加させます。(ラット)¹⁰⁾¹¹⁾
- アドレノメデュリンなどを介した抗炎症作用を示します。(マウス)¹²⁾
- 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されました。(ラット)¹³⁾
- 重大な副作用は、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)です。

TRPV1 : transient receptor potential V1 CGRP : calcitonin gene-related peptide

効能又は効果

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

用法及び用量

通常、成人1日15.0gを2~3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

使用上の注意(全文記載)

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。] 2.重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。(2)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。3.副作用 副作用発生状況の概要 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。(1)重大な副作用 1)間質性肺炎(頻度不明): 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。2)肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTPの上昇等に伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(2)その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹等
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP等の上昇を含む)		
消化器	腹痛	悪心、下痢	腹部膨満、胃部不快感、嘔吐

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

*その他の詳細につきましては製品添付文書をご覧ください。

【文献】 1) Yoshikawa, K. et al. Surg Today. 2012, 42(7), p.646. 2) 壁島康郎ほか. 日消外会誌. 2005, 38(6), p.592. 3) 三木智雄ほか. Prog Med. 2000, 20(5), p.1110. 4) Horiuchi, A. et al. Gastroenterol. Res. 2010, 3(4), p.151. 5) Shibata, C. et al. Surgery. 1999, 126(5), p.918. 6) Satoh, K. et al. Dig. Dis. Sci. 2001, 46(2), p.250. 7) Tokita, Y. et al. J Pharmacol Sci. 2007, 104(4), p.303. 8) Nagano, T. et al. Peptide Science 1998, 1999, p.329. 9) 株式会社ツムラ社内資料 10) Kono, T. et al. J Surg Res. 2008, 150(1), p.78. 11) Kono, T. et al. J Gastroenterol. 2011, 46(10), p.1187. 12) Kono, T. et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2010, 4(2), p.161. 13) 香取征典ほか. Prog Med. 2012, 32(9), p.1973.



株式会社 **ツムラ**

<http://www.tsumura.co.jp/>

●資料請求・お問い合わせは弊社MR、またはお客様相談窓口まで。Tel.0120-329-970

(2013年1月制作)

■使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。 VO-1001