

第42回日本創傷治癒学会「研究奨励賞」をいただいて

慶應義塾大学外科(一般・消化器) 門多 由恵

2012年12月2日～4日に雪の札幌市で開催されました第42回日本創傷治癒学会(会長:札幌医科大学皮膚科学教室 小野一郎先生)における研究奨励賞講演会で、演題「脱細胞化骨格と幹細胞を用いた再生肝臓グラフトの作製」の発表に対する厳正な審査を経まして、名誉ある研究奨励賞に採択いただくことができました。

我々は、北川雄光教授、田邊稔准教授指導のもと、慶應義塾大学外科学教室(一般・消化器)の肝胆膵移植班に所属し、臨床業務に励む一方で、2年前から再生医療班という基礎研究班を開始し、組織の「脱細胞化」を用いた臓器再生をテーマとして研究に従事しております。「脱細胞化」とは、組織や臓器からすべての細胞成分を除去して半透明の細胞外マトリックスと脈管構造からなる3次元のスカフォールド(骨格)を作製する手法です。このスカフォールド内に経脈管的に細胞を注入して「再細胞化」し、外科的吻合によって生体内に「移植」することで、細胞の機能維持に必須である血流を臓器レベルで生体内に保持することが可能である、既存の技術にはない特徴を有しております。本手法は2008年に心臓¹、2010年に肺²、肝臓³を用いたラットでの報告がされており、我々はこの手法をより成熟化させ、肝再生医療実現化に向けた臨床応用可能な新たな技術基盤に発展すべく、日々研究に邁進しております。

我々はラットを用いた基礎的研究とブタを用いた前臨床研究を同時に進めて参りました。まずラットにおいて、全肝脱細胞化に用いる灌流液の選択とその至適濃度・pHの適正化を行い、再細胞化や移植時に、肝表面からの細胞や血液の漏出が少ない良質なスカフォールドの作製を試みました。プロテオーム解析・質量分析を行った結果では、このラット脱細胞化肝骨格には約3600種類の蛋白が含まれており、細胞外マトリックス、脈管壁、接着因子および肝再生の過程で重要となる種々の蛋白成分を含有することが分かりました。次にマトリックス内で肝細胞に有効な細胞間相互作用をもたらすと考えられる間葉系幹細胞(MSC)との循環共培養を行い、肝細胞機能が最も保持される肝骨格の容積、必要細胞数・比、細胞注入法を検討しました。その結果、予めCell Tracking法で同定したMSCの一部が局在する門脈領域を中心に、幼若細胞、成長因子のマーカー発現と肝細胞生存率・機能維持を認め、MSCがより機能性の高い再生肝臓グラフトの構築に寄与する可能性が示唆されました。また、本脱細胞化・再細胞化の過程をブタにも応用し、スカフォールドを門脈、静脈に外科的に吻合することによって同所性移植モデルを確立し、生体内への長期留置が可能であることを確認しました。



NEWS
LETTER

日本創傷治癒学会

2013.4
No.74

●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外科学教室内

tel.03-3351-4774

fax.03-3355-4707

e-mail: info@jswh.com

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

現在我々は肝移植医療において長い歴史を持つピッツバーグ大学に在籍されているAlejandro Soto-Gutierrez先生らと共同で研究を進めており、現在、外科学教室から2名が同研究所に留学し、研究に取り組んでおります。彼らが外科臨床の場で鍛錬を積んだ手術手技、及び肝移植医療に携わる医師として身に着けた免疫抑制治療の知識は、この肝再生医療の基礎研究の場でも大いに活かされており、臨床応用への橋渡しを円滑にするものと考えます。本研究結果が近い将来、世界的なドナー不足解消の一助となる、同所性部分肝移植(APOLT)のように病的な自己肝臓の再生を補助し救命しうる外科治療として、最前線の臨床に反映されることを目指し、一步一步、臨床と研究を同時並行で進めていきたいと考えております。最後に、この

度は本研究奨励賞に採択いただきましたことを大変光栄に思いますと同時に、直接指導をいただいております同外科学教室の八木洋先生と、支えてくださった方々に心より感謝を申し上げます。

【 参 考 文 献 】

1. Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK, et al: Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. Nat Med 2008; 14: 213-221
2. Ott HC, Clippinger B, Conrad C, et al: Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. Nat Med 2010; 16: 927-933
3. Uygun BE, Soto-Gutierrez A, Yagi H, et al: Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. Nat Med 2010; 16: 814-820

WRRに会員の論文が掲載されました

会員の論文がWound Repair and RegenerationのVolume21 Issue No.2に掲載されました。論文名、著者は下記の通りです。

投稿規程に関しましてはジャーナルホームページ、<http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=1067-1927&site=1>より入手してください。また各巻頭に掲載されておりますInformation for authorsをご参照下さい。なお、円滑な審査を行うために、2004年度よりオンライン投稿を推奨しております。

峰松 健夫 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)
仲上 豪二郎 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)
山本 裕子 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)
黄 麗娟 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)
永瀬 敬 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)
真田 弘美 先生(東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 創傷看護学分野)

「 Wound blotting: A convenient biochemical assessment tool for protein components in exudate of chronic wounds 」

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

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(イヌ、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。

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 副作用発現状況の概要 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)、ALP、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、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)、ALP、 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 ㊞