

創傷治癒と再生医療

日本創傷治癒学会理事長 黒柳能光

北里大学医療衛生学部附属再生医療・細胞デザイン研究施設長・教授
(工学博士・理学博士・医学博士)

創傷治癒は再生医療のアイデアの宝庫

“傷はいかにして綺麗になおせるのか？”その答えは、創傷治癒の機序を理解することにより見つけだせると思います。この問答は、日本創傷治癒学会のホームページに理事長挨拶として掲載していただきました。創傷治癒を促進する因子、そして阻害する要因、これらを解明して、治療に上手く反映させることにより最善の結果が得られると思います。ここで重要な課題は、創傷治癒の過程が順調に進む機序を上手く再現し、順調に進まない要因をいかにして排除するかです。通常の創傷治癒過程は、凝固過程、炎症過程、増殖過程、修復過程の一連の事象からなりたっています。各過程で登場する各々の細胞は、それ以降の過程にとって重要な細胞成長因子や細胞外マトリックスを産生します。これらの成分により、個々の細胞の機能は巧みに制御されています。まさに、細胞と細胞成長因子と細胞外マトリックスは創傷治癒という舞台の主演です。例えば、線維芽細胞は、細胞成長因子と細胞外マトリックスという名役者を送りだして、創傷治癒の舞台の後半2幕である増殖過程と修復過程を見事に演じます。これらの役者が台本通りに演じれば、すなわち、主要な成分がプログラム通りに機能すれば傷は順調に治癒します。しかしながら、正常に機能しなければ傷は治癒しません。そのような場合、研究者は正常な創傷治癒過程が進行するような最善の環境を創成しようと挑戦します。新しい治療法を創成するためのヒントは、実は、創傷治癒の機序を良く理解することにより得られるのです。

近年、組織工学を基盤とした再生医療が注目されています。組織工学のキーワードは、細胞と細胞成長因子と生体材料です(図1)。ほんの20年足らずの新しい研究分野ですが、既に、基礎的な研究成果から幾つかの製品が誕生しています。皮膚や角膜や軟骨などは、比較的単純な構造体であり、細胞が容易に入手できることも手伝って、今しばらくは再生医療の代表例として脚光を浴び続けると思います(図2)。もちろん、再生医療の究極の目標は、心臓や肝臓などの複雑な臓器の創成です(図3)。一般的に、組織工学製品は、細胞と細胞成長因子と細胞外マトリックスのような生体材料から構成されています。それゆえ、再生医療分野の一線の研究者



NEWS
LETTER

日本創傷治癒学会

2008.12
No.48

●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. 03-3353-1211

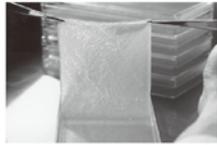
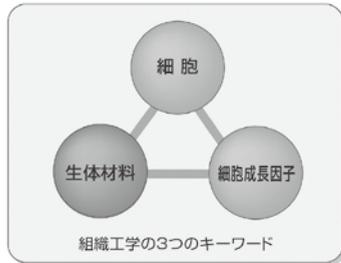
(内線62269)

fax.03-3353-2681

e-mail: info@jswh.com

URL: http://www.jswh.com

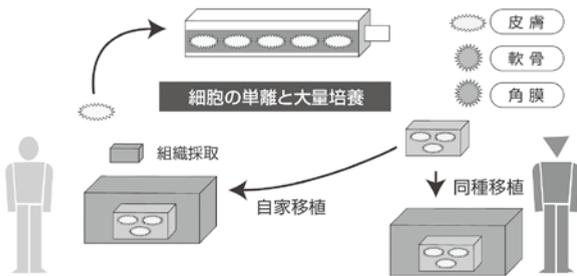
組織工学って何？



●組織機能の再生・維持・修復を目的とする生物学的代替品の開発に工学と生物学を応用する学際的な研究分野。例えば、コラーゲンなどの生体材料に皮膚の細胞を組み込んだ培養皮膚代替物は種々の細胞成長因子を産生して傷を治す。

図1 再生医療の基盤となる組織工学のキーワード

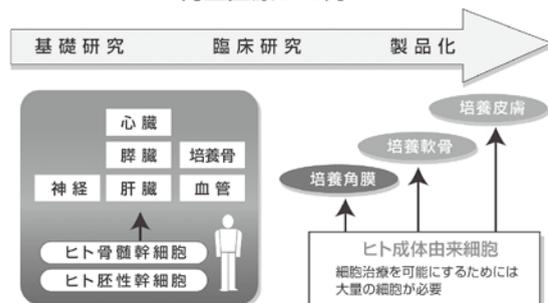
実践的な再生医療って何？



●「皮膚」「軟骨」「角膜」分野は、ヒトの小さな組織から細胞を単離して大量に培養できるので、培養皮膚・培養軟骨・培養角膜を製造して医療に提供できる。患者自身に適用する自家移植と他人に適用する同種移植がある。

図2 皮膚・軟骨・角膜の実践的再生医療

再生医療って何？



●組織工学の技術を応用した新しい医療。細胞をヒトの組織から採取して大量に培養できる「皮膚」「軟骨」「角膜」は既に臨床応用されている。一方 ヒト骨髄幹細胞やヒト胚性幹細胞を使用する「神経」などは基礎研究の段階である。

図3 基礎研究から製品化に至る再生医療の進捗状況

達は創傷治癒に関する新しい知識を貪欲に得ようとしています。ここで、もう一つの重要な課題は、臓器の再生を可能にするこれらの3つの主要な成分をいかに最適な方法で組み合わせるかです。研究者達は、以下のような質問に答えようとしています。どのような細胞を設計した基材に組み入れるのか？ どのような濃度の細胞成長因子が希望する効果を得るために必要となるのか？ どの程度の期間、細胞成長因子が体内で活性を保持できるようにするのか？ これらの答えは、創傷治癒の新しい知識から見つけることができるのです。それゆえ、創傷治癒の知識の進歩は、最善の治療を創成する再生医療に有望な情報を提供し続けると思います。

新しい医療技術の創成

医療分野の進歩を予測することはきわめて難しいと思います。予測する1つの方法として、その研究分野の専門家が、仮説的な進歩を聞かされた時に、どれだけ驚くかにより評価できます。例えば、皮膚の再生医療を専門とする研究者が、5年以内には、「角化細胞と線維芽細胞で皮膚代替物を創成して広く臨床応用することが可能である」という話を聞いた時、驚きを示さなければ、5年以内を実現可能と予測することが妥当でしょう。一方、肝臓の再生医療を専門とする研究者が、5年以内には、「肝細胞で移植可能な肝臓を創成することが可能である」という仮説的な進歩を聞かされたとき、「まさか！」と驚くであろう。そのような場合は、5年以内には実現不可能と予測することが無難と思います。しかしながら、30年後には、「そのような肝臓を創成することが可能である」という話を聞いた時、驚きを示さなければ、30年後には実現可能と予測することが妥当でしょう。このような興味深い予測方法は、1999年のScientific Americanの

「The Promise of Tissue Engineering」に記載されています。しかしながら、30年の歳月はこの研究分野では通用しないように思います。事実、1998年に発表された夢の万能細胞と最大限に期待されているヒト胚性幹細胞の発見から僅か9年後の2007年には、遺伝子の操作により新しい夢の多能性幹細胞が発表されました。やはり、人の命を左右する医療という研究分野の推移を正確に予測することは極めて難しいことを物語っているようです。それは、患者さんのためになる研究の素晴らしさを象徴しているとも受け取れます。新しい医療技術の創成に関連する分野は、常にワクワクする研究領域であることは間違いないようです。

研究開発の目標は患者さんを救うこと

再生医療の基盤技術となる組織工学のキーワードは、上記しましたように、細胞と細胞成長因子と生体材料です。植物栽培の3要素に例えると、種子と養分と土壌となります。その種子が花を咲かせ果実を付けることが重要です。基礎研究成果を基に臨床研究に発展させて最先端医療を確立し、次に、通常の医療として普及させることが望まれます。最先端医療の確立は「花」であり、通常の医療として普及させることが「果実」です。実際には、最先端医療の確立よりも医療として普及させることの方が、法的規制に関する諸問題が山積されているため、はるかに難しいプロセスです。基礎研究として『interesting』に満足するのではなく、臨床応用のために何が『important』であるかを強く意識して結果を出すことが求められます。そして、結果を出すことを次世代の研究者に先送りすることは避けなければなりません。患者さんは待ってくれないからです。

『研究開発の目標は患者さんを救うこと！』私が

このような意識をもって研究活動をスタートしたのは25年前に遡ります。その頃、北里大学形成外科では、「人工皮膚の研究開発には材料設計など医師だけではどうにも解決できないこともあり、研究領域の異なる学際的な共同体制が必要である」という初代教授の方針により、医師の枠の3つが理工系の研究者に与えられました。その1つの枠が筆者に与えられました。そして、常にワクワクする研究領域に身をおきながら、患者さんを救うために何が『important』であるかを強く意識した研究に明け暮れる日々が続きました。

その1つは、感染を予防する創傷被覆材の研究開発です。熱傷治療においてお馴染みの抗菌剤含有クリームに配合されているスルファジアジン銀を含有した創傷被覆材の開発です。^{1,2)} この研究成果が2つの製品開発に繋がりました。その後、材料費を治療費に含めるという厚生省の指針で、高価な創傷被覆材の販売が困難な状況となり、日本発の抗菌剤含有創傷被覆材（エピキュールとミカキュア）が臨床の現場から姿を消しました。現在は販売されていませんので敢えて商品名を記載させていただきます。最近になり、安価な創傷被覆材に銀を含有した製品が海外から輸入され、いま日本で唯一の抗菌剤含有創傷被覆材として市販されているのは、開発者の立場からすると残念でなりません。

他の1つは、真皮由来の線維芽細胞を応用した培養皮膚代替物の研究開発です。細胞を使用した皮膚再生医療の歴史は古く約30年前に遡ります。1979年に発表されたGreen教授の培養表皮³⁾とBell教授の培養皮膚⁴⁾が先駆的な研究です。そして、自家培養表皮の臨床研究成果が1981年に報告されました。その後、この研究分野に参入した筆者が、コラーゲンを基材として自家培養皮膚を設計し、臨床研究成果を米国の形成外科雑誌に報告した

のが1993年です。⁵⁾ 因に、生体内分解性高分子の基材に軟骨細胞を組み入れた培養耳介をヌードマウスの背中に移植した実験により、Langer教授とVacanti教授がTissue Engineeringの概念を提唱した年と一致します。いかに皮膚再生医療の研究が早くからスタートしていたかを物語っています。さらに、筆者は、より多くの患者さんに適用できる同種培養真皮の開発と臨床研究を展開し、⁶⁾ 平成10年に北里大学医療衛生学部人工皮膚研究開発センターの開設につながりました。平成10年度～11年度、厚生科学高度先端医療事業、平成12年度～16年度、厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト事業に採択され、全国31医療機関に同種培養真皮を供給して我が国最大規模の多施設臨床研究が展開されました。これらの多くの医療機関の協力は、上記したように、「花を咲かせる」最先端医療から「果実をつける」通常の医療に向けた重要なプロセスと考えられます。ここに、多施設臨床研究の成果を紹介させていただきます。^{7～39)}

日本創傷治癒学会への期待

日本創傷治癒学会の会員の皆様と一緒に、私も創傷治癒の進歩を共有できれば幸いです。そして、さまざまな領域の研究者のひとり一人が、上記した創傷治癒の舞台の個々の役者のように、上手に共演できることが望まれます。このような素晴らしい共演こそが、創傷の新しい治療法の創成につながり、“傷はいかにして綺麗になおせるか？”という問いかけに答えることができると思います。

さまざまな領域の研究者のひとり一人が、研究成果を発表することにより、創傷治療の“創造的な”方法を生みだせると思います。さらには、諸外国の創傷治癒学会に所属する研究者のひとり一人が、相互に情報交換することにより、“さらに創造的

な”方法を生みだせると思います。創傷治癒のさらなる進歩のために、日本創傷治癒学会が、米国創傷治癒学会、欧州創傷治癒学会、オーストラリア創傷治癒学会、アジア創傷治癒学会、韓国創傷治癒学会との交流をはかっていけることを願っています。

文 献

1. Kuroyanagi Y, Kim E, Kenmochi M, Ui K, Kageyama H, Nakamura M, Takeda A, Shioya N: A silver-sulfadiazine-impregnated synthetic wound dressing composed of poly-L-leucine spongy matrix; an evaluation of clinical cases. *J. Appl. Biomaterials*, 3: 153-161, 1992.
2. Kuroyanagi Y, Shiraishi A, Shirasaki Y, Nakakita N, Yasutomi Y, Takano Y, Shioya N: Development of a new wound dressing with antimicrobial delivery capability. *WOUND REP. RGE*, 2: 122-129, 1994.
3. Green H, Kehinde O, Thomas J: Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting *Proc Natl Acad. Sci. USA*, 76: 5665-5668, 1979.
4. Bell E, Ivarsson B, Merrill C: Production of a tissue-like structure and contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 1274-1278, 1979.
5. Kuroyanagi Y, Kenmochi M, Ishihara S, Takeda A, Shiraishi A, Ootake N, Uchinuma E, Torikai K, Shioya N: A cultured skin substitute composed of fibroblasts and keratinocytes with a collagen matrix; preliminary results of clinical trials. *Ann. Plast. Surg*, 31: 340-349, 1993.
6. Kuroyanagi Y, Yamada N, Yamashita R, Uchinuma E: Tissue-engineered product; allogeneic cultured dermal substitute composed of spongy collagen with fibroblasts. *Artif. Organs*, 25: 180-186. 2001.
7. 岡博昭、藤津美佐子、末延耕作、森口隆彦、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：熱傷および難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の臨床使用経験（厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト）. *熱傷*, 28: 333-342, 2002.
8. 播磨奈津子、安斎眞一、輪湖雅彦、真鍋 求、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：同種培養真皮を用いた皮膚潰瘍治療の試み（厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト）. *日本皮膚科学会雑誌*, 113: 253-264, 2003.
9. 黒柳能光、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、

- 森さと子、Hyun Jung Kim、馬淵 洋：同種培養真皮の製造と供給システム（厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト）. 日本熱傷学会誌, 29: 28-38, 2003.
10. 黒柳能光：皮膚の再生医療. 日本再生医療学会雑誌. 2:39-45, 2003
 11. 藤森 靖、上田晃一、大宮由香、久保健太郎、黒柳能光：全層皮膚欠損創に対する同種培養真皮の臨床応用. 日本形成外科学会誌, 23: 475-484, 2003.
 12. 長谷川敏男、溝口将之、須賀 康、池田志孝、小川秀興、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光：難治性皮膚潰瘍に対して同種培養真皮が奏効した先天性表皮水泡症（劣勢栄養障害型）の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 113: 1651-1659, 2003.
 13. 石田勝英、松島佐都子、小西朝子、岩嶋和子、加藤真弓、藤井秀孝、立花隆夫、宮地良樹、黒柳能光：難治性皮膚潰瘍に対する同種培養真皮の使用経験（厚生労働科学再生医療ミレニアムプロジェクト）. *Skin Surgery*, 12: 2-8, 2003.
 14. 上田武滋、伊藤 理、柏 尚裕、久保健太郎、黒柳能光：同種培養真皮と6倍自家分層メッシュ植皮を併用した壊死性筋膜炎の1例. 日本皮膚科学会雑誌, 114: 1131-1137, 2004.
 15. Kubo K, Kuroyanagi Y: Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts: fundamental evaluation. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 14:625-641, 2003.
 16. Kubo K, Kuroyanagi Y: Spongy matrix of hyaluronic acid and collagen as a cultured dermal substitute; evaluation in an animal test. *J. Artif. Organs*, 6: 64-70, 2003.
 17. Kubo K, Kuroyanagi Y: Characterization of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and collagen combined with fibroblasts. *J. Artif. Organs*, 6: 138-144, 2003.
 18. Kubo K, Kuroyanagi Y: Effects of vascular endothelial growth factor released from cultured dermal substitute on proliferation of vascular endothelial cells in vitro. *J Artif. Organs* 6: 267-272, 2003.
 19. Kuroyanagi Y: [Guest Editorial] Studies on Regenerative Medicine in Japan. *Artif. Organs*, 28: 11-12, 2004.
 20. Kuroyanagi Y, Kubo K, Matsui H, Kim HJ, Numari S, Mabuchi Y, Kagawa S: Establishment of banking system for allogeneic cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 28: 13-21, 2004.
 21. Kubo, K, Kuroyanagi Y: Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts; Cryopreservation. *Artif. Organs*, 28: 182-188, 2004.
 22. Kashiwa N, Ito O, Ueda T, Kubo K, Matsui H, Kuroyanagi Y: Treatment of full-thickness skin defect with concomitant grafting of 6-fold extended mesh auto-skin and allogeneic cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 28: 444-450, 2004.
 23. Ohtani T, Okamoto K, Kaminaka C, Kishi T, Sakurane M, Yamamoto Y, Ueda K, Kubo K, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Digital gangrene associated with idiopathic hypereosinophilia; treatment with allogeneic cultured dermal substitute (CDS). *Eur. J. Dermatol.* 14: 168-171, 2004.
 24. Moroi Y, Fujita S, Fukagawa S, Mashino T, Goto T, Masuda T, Urabe K, Kubo K, Matsui H, Kagawa S, Kuroyanagi Y, Furue M: Clinical evaluation of allogeneic cultured dermal substitutes for intractable skin ulcers after tumor resection. *Eur. J. Dermatol.* 14: 172-176, 2004.
 25. Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Ikeda S, Ogawa H, Kubo K, Matsui H, Kagawa S, Kuroyanagi Y: Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in 3 patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 50: 803-804, 2004.
 26. Kubo K, Kuroyanagi Y: The possibility of long-term cryopreservation of cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 29: 800-805, 2005.
 27. Kubo K, Kuroyanagi Y: A study of cytokines released from fibroblasts in cultured dermal substitute. *Artif. Organs*, 29: 845-849, 2005.
 28. Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Muramatsu S, Minuzo Y, Ogawa H, Kubo K, Kuroyanagi Y: An allogeneic cultured dermal substitute suitable for treating intractable skin ulcers and large skin defects prior to autologous skin grafting: three case reports. *J Dermatol.* 32: 715-720, 2005.
 29. Kobayashi S, Kubo K, Matsui H, Torikai K, Kuroyanagi Y: Skin regeneration for giant pigmented nevus using autologous cultured dermal substitutes and epidermis separated from nevus skin. *Ann. Plast. Surg.* 56: 176-181, 2006
 30. Fujimori Y, Ueda K, Fumimoto H, Kubo K, Kuroyanagi Y: Skin regeneration for children with burn scar contracture using autologous cultured dermal substitutes and superthin auto-skin grafts; preliminary clinical study. *Ann Plast. Surg.*, 57: 408-414, 2006.
 31. 岸岡亜紀子、山本有紀、古川福実、川崎貞夫、篠

崎正博、橋本昭子、加川志津子、黒柳能光：両下肢の広範囲熱傷に同種培養真皮を用いた1例。熱傷 32：48-52、2006。

32. Hasegawa T, Suga Y, Mizoguchi M, Muramatsu S, Mizuno Y, Haruna K, Ikeda S, Kuroyanagi Y, Ogawa H: Intractable venous leg ulcer treated successfully with allogeneic cultured dermal substitute. *Scand.J.Plast.Reconstr.Surg.Hand.Surg.* 41:326-328, 2007.
33. Yonezawa M. Tanizaki H. Inoguchi N. Ishida M. Katoh M. Tachibana T. Miyachi Y. Kubo K. Kuroyanagi Y. Clinical study with allogeneic cultured dermal substitutes for chronic leg ulcers. *Int J Dermatol* 46(1): 36-42, 2007.
34. Nishimoto J. Amoh Y. Tanabe K. Niiyama N. Katsuoka K. Kuroyanagi Y. Intractable leg ulcers associated with antiphospholipid syndrome with stasis dermatitis: treatment with allogeneic cultured dermal substitute. *Eur J Dermatol* 17(4): 350-351, 2007.
35. Yamada N, Uchinuma E, Kuroyanagi Y: Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for intractable skin ulcers of the lower leg. *J. Artif. Organs*, 11: 100-103, 2008.
36. Kurokawa N, Ueda K, Tsuji M, Kuroyanagi Y: Application of cultured dermal substitute for amelioration of maxillary bone growth suppression after cleft operation in rats, *J. Artif. Organs*, 11:216-220, 2008.
37. Yamada N, Uchinuma E, Matsumoto Y, Kuroyanagi Y: Comparative evaluation of re-epithelialization promoted by fresh or cryopreserved cultured dermal substitute. *J. Artif. Organs*, 11:221-224, 2008.
38. Hashimoto A, Kuroyanagi Y: Standardization for mass production of allogeneic cultured dermal substitute by measuring the amount of VEGF, bFGF, HGF, TGF- β , and IL-8. *J. Artif. Organs*. 11:225-231. 2008.
39. Toyozawa S, Yamamoto Y, Nishide T, Kishioka A, Kanazawa N, Matsumoto Y, Kuroyanagi Y, Furukawa F: Case report; A case of pyoderma gangrenosum with intractable leg ulcers treated by allogeneic cultured dermal substitutes. *Dermatology Online Journal*, 14(11):17, 2008.1.