

細胞成長因子徐放機能を持つ 新規人工真皮の開発

JSTイノベーションプラザ京都における育成研究 平成19年度採択課題

細胞増殖因子保持型新規人工真皮の実用化と皮膚欠損、皮膚潰瘍に対する応用

代表研究者 京都大学大学院 医学研究科 教授

鈴木 茂彦



従来の人工真皮に、細胞成長因子保持、徐放機能を付加した新規人工真皮を開発した。新規人工真皮は優れた創傷治癒促進効果を持ち、従来治療が困難であった難治性潰瘍にも使用できる。本研究では、製品化の第一歩となる、医師主導治験を行った。

■ 研究内容、研究成果

新規人工真皮はシリコンシートと10%ゼラチン含有コラーゲンスポンジからなる二層性の基材である。細胞成長因子製剤（塩基性線維芽細胞増殖因子:bFGF）が静電的作用により吸着しやすいアルカリ処理ゼラチンと、人工真皮に用いられるコラーゲンを混合しスポンジ基材を作製した。bFGF含浸新規人工真皮は、貼付後1週間で、含浸量の50%（人工真皮は10%程度）、10日目まで20%bFGFが残存していることを動物実験で確認している。7~14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ のbFGFを含浸させた新規人工真皮は、健常皮膚欠損モデル（健常マウス）、難治性潰瘍モデル（糖尿病マウスに作成した褥瘡）、粘骨膜欠損モデル（ビーグル犬硬口蓋粘骨膜欠損モデル）いずれにおいても従来の人工真皮治療群を上回る創傷治癒効果を示した。特に難治性潰瘍は、従来の人工真皮治療で

は効果が得られない疾患であるが、新規人工真皮とbFGFの併用療法では治癒させることが可能であることが示された。つまり、新規人工真皮は、貼付前に一回bFGFを含浸させるだけで、従来の人工真皮の真皮形成、創傷治癒効果を顕著に増幅させることが可能であり、競合する人工真皮製品の性能を凌駕している。bFGFと新規人工真皮の併用療法は、治療日数を短縮し、患者の肉体的、精神的負担を軽減させることが可能であると予想される。我々は、難治性皮膚潰瘍に対する、bFGFと新規人工真皮の併用療法の有効性と安全性を確認する臨床試験（医師主導治験）を行った。現在、結果を解析中であるが、臨床での効果が確認されれば、製品化に大きく近づくと予想している。

■ 今後の展開、将来の展望

「難治性皮膚潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験」（医師主導治験）を実施中で、患者登録は終了しており、平成23年度中に試験結果の総括を行う予定である。この医師主導治験において、この治療法の安全性、有効性が確認されれば、新規人工真皮の医療機器としての製造承認申請を目的とした治験（追加治験）が必要になると予想している。この治験実施および承認申請用データのとりまとめを経て、本研究終了から3年以内の製品化を目指している。

- 酸性ゼラチン（等電点5, 負電荷）はbFGF（等電点9.6, 陽電荷）と静電的に結合する
- フタ腱由来アテロコラーゲンとブタ皮膚由来ゼラチン（日本薬局方精製ゼラチン）を用いて人工真皮（ペルナック）と同様の方法で作製

メッシュ補強シリコンフィルム

コラーゲン/ゼラチンスポンジ
（コラーゲン90%・ゼラチン10%）
Lサイズ: 82 mm × 120 mm

図1 新規人工真皮の概要

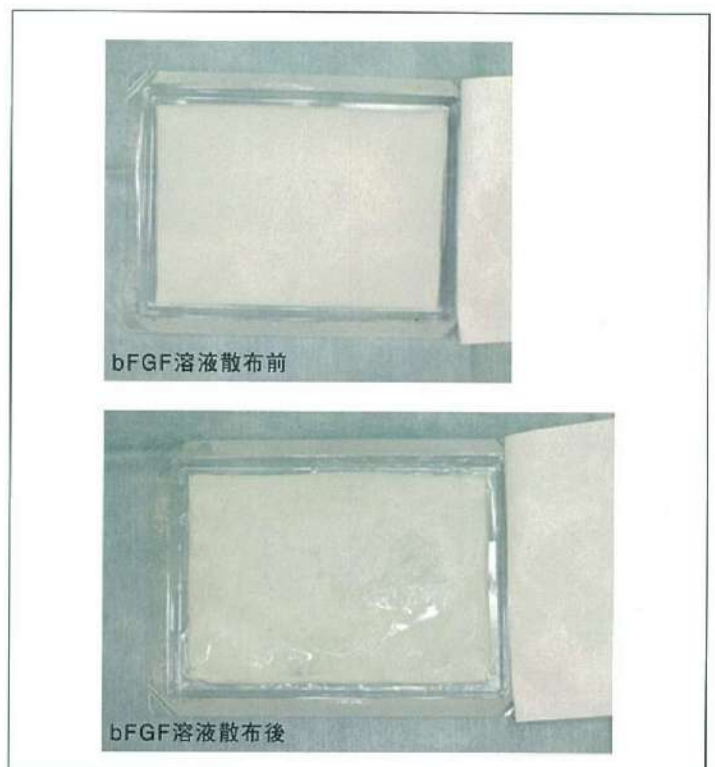
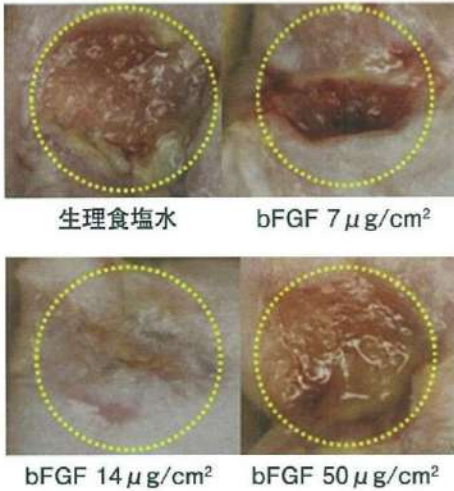


図2 新規人工真皮へのbFGF溶液の散布（含浸）前後の状態
散布後、スポンジ全体にbFGF溶液が浸透し、bFGFはゼラチン部分に吸着する。



遺伝的糖尿病マウス大転子に褥瘡作成
(1日4時間, 連続2日間, 500g/cm²)

bFGF含浸新規人工真皮貼付2週間後の創写真



創面積の推移

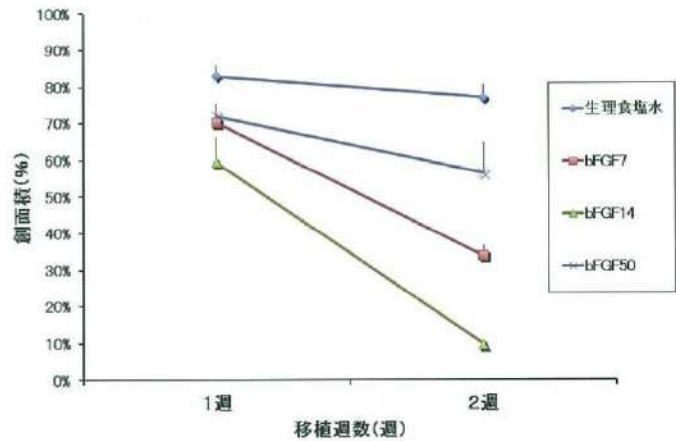


図3 新規人工真皮とbFGF併用療法の効果 (遺伝的糖尿病マウスに作成した褥瘡モデル)

研究体制

代表研究者 京都大学大学院 医学研究科 教授 鈴木 茂彦

研究者 河合 勝也 (京都大学), 森本 尚樹 (京都大学), 武本 啓 (京都大学), 清水 章 (京都大学), 樋口 修司 (京都大学), 森田 真一郎 (グンゼ株式会社), 松田 晶二郎 (グンゼ株式会社), 平 嗣良 (グンゼ株式会社), 森川 訓行 (グンゼ株式会社), 久野 智弘 (グンゼ株式会社), 坂本 悠紀 (グンゼ株式会社)

共同研究機関 グンゼ株式会社

研究期間

平成20年4月～平成24年3月