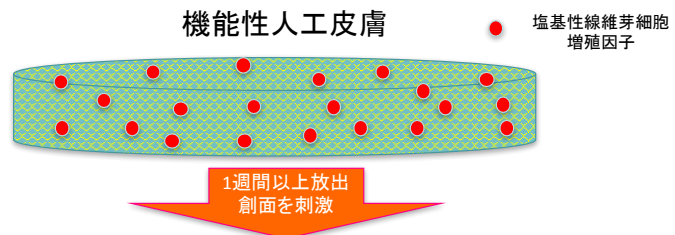
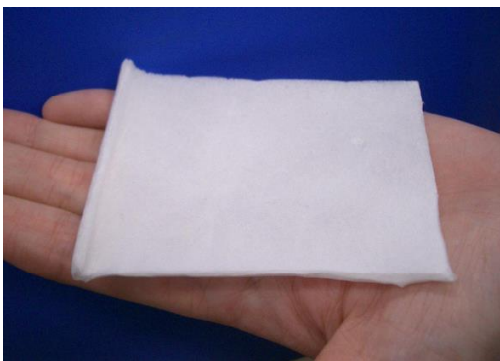


京大発の新たな人工皮膚が製造承認

—細胞成長因子を吸着・徐放～細胞治療に匹敵する皮膚再生が可能に—

概要

京都大学大学院医学研究科形成外科では、鈴木茂彦名誉教授らによって開発された、コラーゲンスポンジをシリコンフィルムで覆った二層構造をもつ人工皮膚（いわゆる二層性人工真皮）を用いた皮膚再生治療を行ってきました。皮膚が欠損した創面に人工皮膚を貼付すると、皮膚再生に必要な細胞や毛細血管がコラーゲンスポンジ内に入り込み、患者自身の擬似真皮が新生され、スポンジ自体は吸収されてなくなります。しかし、この人工皮膚治療の問題点として、感染に弱く、血行が不良な創面ではうまく皮膚が再生されないことがありました。このため、近年増加している糖尿病性潰瘍や褥瘡などの難治性皮膚潰瘍には人工皮膚は効果が十分ではありませんでした。また、患者の細胞を培養して人工皮膚に含ませる細胞治療では、皮膚再生は促進されますが、治療費が非常に高く、一般的な治療方法として実施するには高いハードルがあります。そこで、我々は従来の人工皮膚を改良し、難治性潰瘍治療薬として広く用いられている塩基性線維芽細胞増殖因子を吸着して、1週間以上かけてゆっくりと放出（徐放）する機能性人工皮膚を考案し動物実験で有効性を確認しました。その後、京大病院臨床研究総合センター（iACT）の支援を受けて、2010年からこの機能性人工皮膚の医師主導試験を実施し、今回、新規医療機器として製造承認されることとなりました。機能性人工皮膚の治療効果は細胞を加えた人工皮膚と同等であることを確認しています。発売は数ヶ月先となりますが、難治性潰瘍を含めた皮膚再生治療に対する有用な治療手段になると考えています。



- 皮膚欠損創
 - 糖尿病性潰瘍
 - 褥瘡
 - 静脈性潰瘍
- などで皮膚再生促進

1. 背景

皮膚は表皮と真皮から構成されています。熱傷や外傷、腫瘍切除手術などで皮膚がなくなった場合、自分の持つ創傷治癒機転が働いて傷が治ります。しかし、大きな皮膚欠損や、創傷治癒機転が働きにくくなった傷（難治性皮膚潰瘍）では治癒に長い時間がかかる、あるいは治癒しないことが問題になります。代表的な難治性皮膚潰瘍に糖尿病性潰瘍があります。日本で「糖尿病が強く疑われる人」「糖尿病の可能性が否定できない人」はそれぞれ 1000 万人程度と推計されており（厚労省平成 28 年国民健康・栄養調査）、糖尿病の合併症である糖尿病性潰瘍も大きな問題となっています。糖尿病性潰瘍では、血糖コントロール、血行再建術、創処置（抗菌剤、皮膚潰瘍治療薬、創傷被覆材など）を行っても、うまく治癒せず、四肢切断手術（足趾切断、下腿切断、手指切断など）を行わざるを得ないことも多いからです。また、糖尿病性潰瘍以外の難治性潰瘍として、静脈還流不全を原因とする静脈鬱滞性潰瘍、動脈硬化などによる動脈閉塞を原因とする動脈性潰瘍、放射線による潰瘍、膠原病などを原因とする潰瘍などもあります。

コラーゲンスポンジをシリコンフィルムで覆った二層構造をもつ人工皮膚（いわゆる二層性人工真皮）を用いた皮膚再生治療は 1990 年代から行われています。人工皮膚は真皮再生の際に足場として作用し、創面からコラーゲンスポンジの空隙内へ真皮に含まれる主な細胞である線維芽細胞や毛細血管が侵入増殖し、患者自身の擬似真皮が新生されるのにつれて元のコラーゲンスポンジは分解されてなくなります。通常、この疑似真皮の再生には 2 週間から 3 週間必要になります。細胞の遊走機能（動き回る機能）や増殖が落ちており、動脈閉塞などで血流も乏しくなっている難治性皮膚潰瘍では、この疑似真皮再生機能が働かずに、いつまでも傷が治らない、あるいは逆に傷から細菌が入り増殖する感染を引き起こし、更に傷が大きくなる、という悪循環が生じます。このため、傷を治す効果を高めるなんらかの方法を人工皮膚に付加する必要があります。代表的な方法として、傷に持続的に陰圧を加える持続陰圧療法がありますが、この方法では吸引装置を装着する必要があるため、歩行、体位なども治療を行う間は制限されてしまいます。また、患者さん本人の細胞を創面に投与して創面の細胞を活性化して治癒を促進する方法、他の人の細胞を投与する方法もありますが、これらの方法は高価な治療となり、広く一般的に実施できる方法ではありません。

このような状況の中で、2001 年に本邦で承認された世界発の皮膚潰瘍治療薬である塩基性線維芽細胞増殖因子（フィブラストスプレー[®]、科研製薬）を人工皮膚に吸着させる技術を 2005 年頃に考案し、基礎研究を行ってきました。基礎検討の結果、フィブラストスプレー[®]通常投与量の 1 週間分から 2 週間分を新規機能性人工皮膚に含ませると、増殖因子の効果がおよそ 10 日間程度持続すること、従来の人工皮膚では潰瘍からの血流再開に時間がかかり感染することがありましたが、機能性人工皮膚では従来の人工皮膚と比較して 1/2 から 1/3 の期間で擬似真皮が形成されることを非臨床研究で確認しました。

2. 研究手法・成果

この機能性人工皮膚が保険治療として広く使用されるようにするためには、医療機器として承認を得る必要があります。この承認を得るための臨床試験を、「治験」と呼びますが、医療機器である機能性人工皮膚と医薬品である塩基性線維芽細胞増殖因子を併用する学術的に高度な臨床試験であり、京大病院で医師自らが治験を行う医師主導治験を計画しました。人工皮膚の製造は**グンゼ株式会社**が担当、治験に必要な様々な準備は京大病院臨床研究総合センター（iACT）が支援を行いました。この結果、2010 年から 2011 年にかけて無事医

師主導治験が終了しました。その後、グンゼ株式会社より PMDA(医薬品医療機器総合機構)に医療機器として承認申請を行い、承認を得られることとなりました。

※承認を受けた使用目的又は効果

下記の疾患、並びに創傷により生じた全層皮膚欠損創における肉芽の形成

- (1) 熱傷Ⅲ度
- (2) 外傷性皮膚欠損
- (3) 腫瘍・母斑切除後の皮膚欠損
- (4) 皮弁採取部 など

3. 波及効果、今後の予定

細胞成長因子を吸着し徐放することが確認された人工皮膚はこの製品が世界初です。細胞を含む製品は海外にもありますが、それらに比べるとコストは 1/10 程度に抑えることができます。また、細胞製品のような輸送・保管時の厳重な温度管理、有効に使用できる期限の短さなどの問題もありません。このため、皮膚再生治療を必要とする患者に、適切な時期に適切な使用ができると考えています。また、今回使用した塩基性線維芽細胞増殖因子以外の成長因子も吸着することが可能であることも確認しており、皮膚再生分野以外の再生医療にも応用可能と考えています。

4. 研究プロジェクトについて

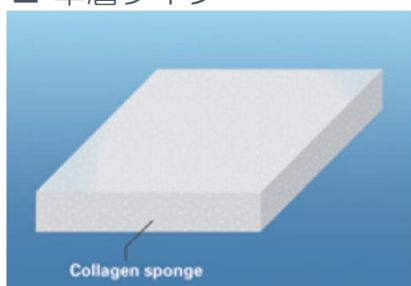
この研究開発は、**JST（科学技術振興機構）の助成**で実施されました。

<参考文献>

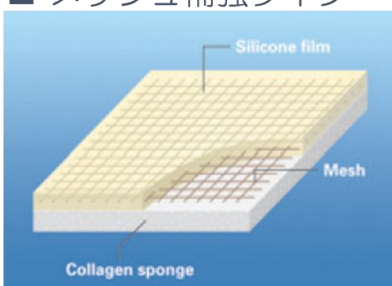
1. Morimoto N, Kakudo N, Valentin Notodihardjo P, Suzuki S, Kusumoto K. Comparison of neovascularization in dermal substitutes seeded with autologous fibroblasts or impregnated with bFGF applied to diabetic foot ulcers using laser Doppler imaging. J Artif Organs. 2014 Dec;17(4):352-7.
2. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Aya R, Fujitaka J, Tada H, Teramuka S, Murayama T, Toyooka C, Miura K, Takemoto S, Kanda N, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S. Novel collagen/gelatin scaffold with sustained release of basic fibroblast growth factor: clinical trial for chronic skin ulcers. Tissue Eng Part A. 2013 Sep;19(17-18):1931-40.
3. Kanda N, Morimoto N, Ayvazyan AA, Takemoto S, Kawai K, Nakamura Y, Sakamoto Y, Taira T, Suzuki S. Evaluation of a novel collagen-gelatin scaffold for achieving the sustained release of basic fibroblast growth factor in a diabetic mouse model. J Tissue Eng Regen Med. 2014 Jan;8(1):29-40. Epub 2012 May 24.
4. Takemoto S, Morimoto N, Kimura Y, Taira T, Kitagawa T, Tomihata K, Tabata Y, Suzuki S. Preparation of collagen/gelatin sponge scaffold for sustained release of bFGF. Tissue Eng Part A. 2008 Oct;14(10):1629-38.

<新規機能性人工皮膚のイメージ図>

■ 単層タイプ



■ メッシュ補強タイプ



■ ドレーン孔タイプ

