

## 国立循環器病研究センター研究所生体医工学部

国立循環器病研究センター研究所生体医工学部

山岡 哲二

Tetsuji YAMAOKA



### 1. はじめに

私たちの部は、創部以来、機械工学・電気工学・材料科学・細胞工学など、幅広い工学系研究者が集い医師らと連携しながら医療機器や治療システムを開発することをミッションとしてきた。私自身、新しいバイオマテリアルの臨床化を夢見て4代目の部長として15年前に大学から移籍したが、臨床化への道は険しい。研究テーマの先が臨床化につながっているのか、縁日の“糸引きあみだくじ”を引くような思い(恐れ?)で日々を過ごしている。

### 2. 国循の移転

まず、この機会をお借りして、国立循環器病研究センター(以下、国循)の移転についてご報告したい。国循は1966年に設立計画が始まり1977年に大阪府吹田市藤白台に開設された。2年後には研究部門が竣工され、以来、「国民の健康と幸福のため、高度専門医療研究センターとして循環器疾患の究明と制圧に挑む」という理念のもと、臨床と研究の両面からその目標に取り組んできた。その後42年を経て施設も古くなり、本年、2019年7月に、吹田市岸部新町に移転した(図1)。新大阪駅から京都に向かって3つめの岸辺駅から自由通路で直結された。ヘリポートがある建物が病床数550の病院棟、左の小さな建物が400名収容の講堂や食堂があるエントランス棟、そして右側の建物が研究所棟である。研究所棟の6階には基礎医学系の5部、5階には病態医学系の7部、4階には生体医工学部を含む先進医学系の5部がある。地下1階と1階には国内最大

級の動物実験施設があり、7Tのmagnetic resonance imaging (MRI) やサイクロトロンが設置されている。是非一度ご来所いただきたい。

### 3. 研究領域

生体医工学部では、材料と生体との相互作用を制御することによって実現できる“新たな医学的研究対象”を探索あるいは創出して、その非臨床proof of concept (POC) を取得することを目指している。たとえば、我々が開発した含水性ポリ乳酸<sup>1)</sup>は分解速度が速くて細胞接着性が低いことから、癒着防止膜として期待され<sup>2)</sup>、両親媒性のためにサイズが制御できる薬物送達ミセルが調製可能であり<sup>3)</sup>、その感温性ゲル化挙動は心筋梗塞治療用ゲルとしての可能性もある<sup>4)</sup>。また、物質の体内動態を制御することで、移植幹細胞の生死をモニターできるMRI高分子造影剤を創出し<sup>5),6)</sup>、近年、血中に存在する病因物質を肝臓から除去する新たなシステム (drug-navigated clearance system, DNCS) の概念を提唱してきた<sup>7)</sup>。さらに、細胞との特異的相互作用を利用して、人工血管<sup>8),9)</sup>や人工弁<sup>10)</sup>、幹細胞分化誘導基材<sup>11)</sup>などの開発を進めている。

### 4. 脱細胞化小口径血管の開発とその思わぬ展開

臨床化につながる可能性が出てきた研究の一つは、小口径人工血管の開発である。主に下肢救済を狙って「内径2 mm長さ30 cm以上の血管の大動物での開存化」という今までに報告例がない成果を目標とした。わが国の状況を考えて異種組織に注目し、サイズなどの制限から食用ダチョウの頸動脈を素材とした。脱細胞化処理のみを施した血管は速やかに血栓性閉塞したので、血管修復などに関与していると報告されている末梢血単核球細胞(血管内皮前駆細胞とも呼ばれる細胞)を、脱細胞化血管内腔で捕捉する技

#### ■ 著者連絡先

国立循環器病研究センター研究所生体医工学部  
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6-1)  
E-mail. yamtet@ncvc.go.jp



図1 新しい国立循環器病研究センター

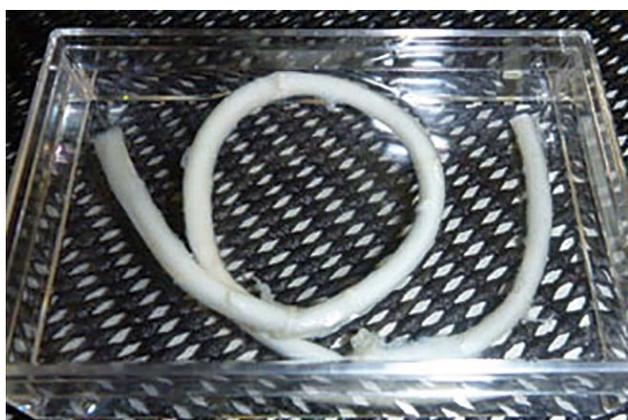


図2 高い開存性を示した内腔修飾脱細胞化ダチョウ頸動脈



図3 母斑治療を可能にした小型組織加压装置(北岡鉄工株式会社)

術を投入した。ミニブタ大腿動脈-大腿動脈クロスオーバーバイパスモデルで評価した結果、内腔面が1日で細胞に覆われることを証明し、すぐれた開存化に成功した<sup>8)</sup>(図2)。現在、株式会社ジェイ・エム・エスの協力のもと、日本医療研究開発機構(AMED)の戦略的イノベーション創出推進プログラム(Sイノベ)の支援を受けて、その製品設計ならびに生物学的安全性試験に取り組んでいる。

国循では、組織脱細胞化のステップで1,000気圧という超高静水圧を利用してきた<sup>8),9),12)</sup>。少しマイルドな2,000気圧・10分の処理であれば細胞外マトリックス(ECM)の変性を最小限に抑えて細胞を完全に死滅化させられる<sup>13)</sup>。このことを利用して、関西医科大学 森本尚樹医師(現、京都大学形成外科教授)と共同で母斑(大きなほくろ)の治療研究を始めた。すなわち、メラノーマのリスクがある母斑細胞を含む全層皮膚を摘出して、ベッドサイドで10分間高圧処理して元の部位に再移植するという治療法である<sup>14)</sup>。臨床試験のために、小型で移動可能な組織加压装置を北岡

鉄工株式会社が試作してくれた(図3)。母斑細胞は完全に死滅し、自己ECMを皮膚再建用のマトリックスとして利用することができる。また、死滅した上皮は、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの自己培養表皮により再建が可能になる。森本教授らは10例の臨床研究を完了し、さらに治験へと進むべく準備を進めている。

## 5. 最後に

臨床研究につながった母斑治療は、驚くほど多くの幸運な出会いの連続であったと実感している。実は、我々が握っている“糸引きあみだくじ”の糸は、全部当たりくじかもしれない。ただ、一人や二人ではとても引けないくらい重いらしく、スタッフ・共同研究の先生方・企業の協力・プロジェクトのサポート・学生さんたちによる総力戦が必要ようだ。この場をお借りして、これまでのご協力を感謝するとともに、「これからも、一緒に、全部の“糸”を全力でひっばってください」とお願いしたい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Yamaoka T, Takahashi Y, Ohta T, et al: Synthesis and properties of multiblock copolymers consisting of poly(L-lactic acid) and poly(oxypropylene-*co*-oxyethylene) prepared by direct polycondensation. *J Polym Sci A* **37**: 1513-21, 1999
- 2) Yamaoka T, Njatawidjaja E, Kasai A, et al: Elastic/adhesive double-layered PLA-PEG multiblock copolymer membranes for postoperative adhesion prevention. *Polym Degrad Stabil* **98**: 2168-76, 2013
- 3) Somekawa S, Masutani K, Hsu Y-I, et al: Size-Controlled Nanomicelles of Poly(lactic acid)-Poly(ethylene glycol) Copolymers with a Multiblock Configuration. *Polymers* **7**: 1177-91, 2015
- 4) Somekawa S, Mahara A, Masutani K, et al: Effect of Thermoresponsive Poly(L-lactic acid)-poly(ethylene glycol) Gel Injection on Left Ventricular Remodeling in a Rat Myocardial Infarction Model. *Tissue Eng Regen Med* **14**: 507-16, 2017
- 5) Agudelo CA, Tachibana Y, Hurtado AF, et al: The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model. *Biomaterials* **33**: 2439-48, 2012
- 6) Tachibana Y, Enmi J, Agudelo CA, et al: Long-term/bioinert labeling of rat mesenchymal stem cells with PVA-Gd conjugates and MRI monitoring of the labeled cell survival after intramuscular transplantation. *Bioconjug Chem* **25**: 1243-51, 2014
- 7) Mahara A, Harada-Shiba M, Yamaoka T: A Novel Strategy for Etiologic Factor Removal: Drug-Navigated Clearance System (DNCS). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **65**: 649-52, 2017
- 8) Mahara A, Somekawa S, Kobayashi N, et al: Tissue-engineered acellular small diameter long-bypass grafts with neointima-inducing activity. *Biomaterials* **58**: 54-62, 2015
- 9) Yamanaka H, Yamaoka T, Mahara A, et al: Tissue-engineered submillimeter-diameter vascular grafts for free flap survival in rat model. *Biomaterials* **179**: 156-63, 2018
- 10) Kambe Y, Mahara A, Tanaka H, et al: Short-term evaluation of thromboresistance of a poly(ether ether ketone) (PEEK) mechanical heart valve with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (PMPC)-grafted surface in a porcine aortic valve replacement model. *J Biomed Mater Res A* **107**: 1052-63, 2019
- 11) Hirata M, Yamaoka T: Effect of stem cell niche elasticity/ECM protein on the self-beating cardiomyocyte differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells at different stages. *Acta Biomater* **65**: 44-52, 2018
- 12) Funamoto S, Nam K, Kimura T, et al: The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels. *Biomaterials* **31**: 3590-5, 2010
- 13) Mahara A, Morimoto N, Sakuma T, et al: Complete cell killing by applying high hydrostatic pressure for acellular vascular graft preparation. *Biomed Res Int* **2014**: 379607, 2014
- 14) Morimoto N, Jinno C, Sakamoto M, et al: An Exploratory Clinical Trial of a Novel Treatment for Giant Congenital Melanocytic Nevi Combining Inactivated Autologous Nevus Tissue by High Hydrostatic Pressure and a Cultured Epidermal Autograft: Study Protocol. *JMIR Res Protoc* **5**: e162, 2016