

生涯有効な人工弁・人工血管の実現を目指す生物由来材料研究

東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所

岸田 晶夫

Akio KISHIDA



1. はじめに

生体機能を代替する医療デバイスは、疾病治療において欠かすことのできない技術となっている。生体内に長期間埋植されて使用されている植込み型のデバイスとして、人工弁、人工血管、人工関節、血管内ステント、補助人工心臓などがある。これらはいずれも1年以上埋植され、患者のQOL (quality of life) 向上に貢献している。

これらの埋植デバイスの長期使用は、材料の高機能化や加工精度の向上、駆動技術の進展だけでなく、薬物による血液動態制御、リハビリテーションや生活マネジメントなどの管理技術・ノウハウの向上も重要な要素となっている。すなわち、現在の医工学要素が統合されたシステムが長期埋植を可能にしている一方で、高度な生活管理が必要であり、患者は少なからずリスクを抱えて生活しているともいえる。そのリスクとしては、循環器系デバイスでは血液適合性の欠如による血栓形成や狭窄による血行不良・塞栓、感染による炎症、機能不全、脱落などが挙げられる。いずれも埋植デバイスの抜去・置換が必要であり、重症化すると致死性の障害の原因となる。これらは、主として材料と生体が接する界面および界面周辺で生じており、材料(=バイオマテリアル)の問題でもある。言い換えれば、患者の生涯にわたって安定で低リスクな埋込型医療デバイス開発には、バイオマテリアルと生体との相互作用の根本的な問題解決が必要である。

現在、最も生体適合性が高いバイオマテリアルの1つと考えられているのは「脱細胞化生体組織」である¹⁾。脱細胞

化生体組織は比較的新しいバイオマテリアルであり、その機能や本体的特性は明確ではない。脱細胞化組織の特性評価を進めることで、高機能な人工弁・人工血管、さらには高機能な再生医療用足場材料開発の糸口を見いだせると期待できる。本稿では、バイオマテリアルの特性がデバイスの性能を決定する人工弁および人工血管について、どういった要素が生涯にわたる使用を可能にしているのか、脱細胞化組織研究からの知見を紹介する。

2. 現状のバイオマテリアルの問題点

金属・セラミックス・ポリマーのそれぞれからなるバイオマテリアル・人工臓器は、現代の医療に欠かせない要素となっている。絶え間ない改良を経て、徐々に性能は向上しているものの、生体組織を完全に代替できる、あるいは生涯にわたって安定に機能し続けるバイオマテリアルはほとんどない。現状のバイオマテリアルの問題点をまとめると次のようになる。

1) 抗血栓性が不足

短期の抗血栓性については我が国発の優れた表面修飾技術によって実現しているが、生涯にわたる抗血栓性については、それらの表面修飾技術がどこまで機能するかの検証が必要である。また、小口径血管や中空糸内部など血液の流れの遅い領域や乱流領域での血栓形成を抑制できていない。

2) 炎症反応を制御できない

バイオマテリアルと生体との接触後に生じる免疫反応は、図1に示すように最終的にはカプセル形成に帰結する。初期炎症の制御が長期生着の重要な要素である。

3) 耐感染性がない

カプセル内では、血管網形成が抑制されることで生体がある防御システムが効果を発揮できない。そのため、抗

■ 著者連絡先

東京科学大学総合研究院生体材料工学研究所
(〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10)
E-mail. kishida.mbme@tmd.ac.jp

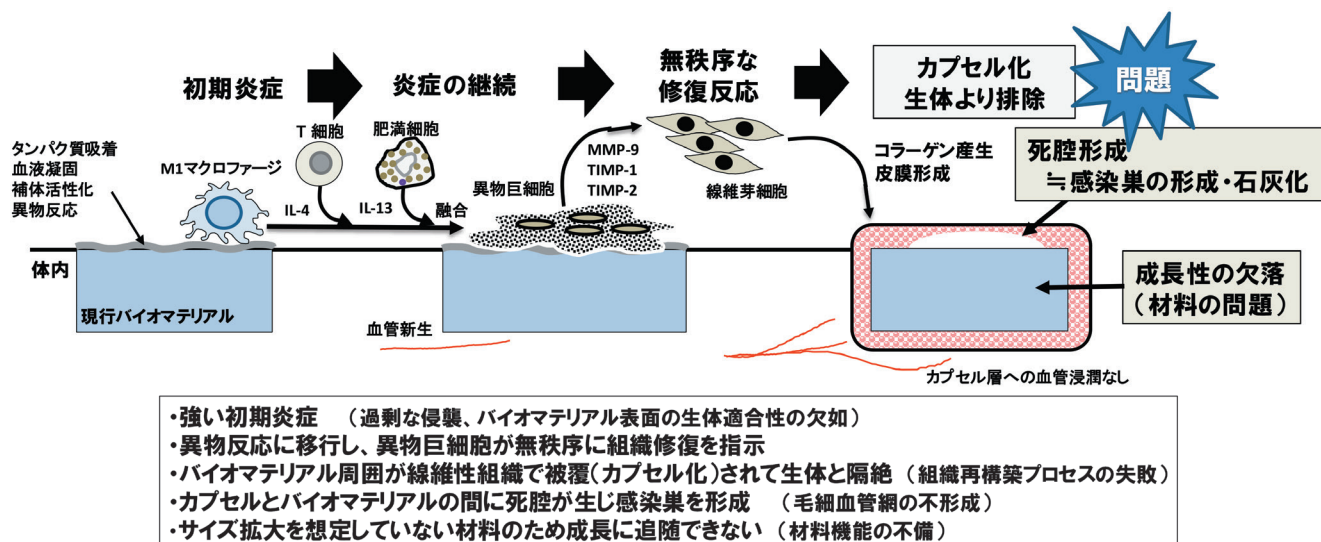


図1 現行の医療デバイスおよびバイオマテリアルの問題点

菌薬・抗菌バイオマテリアルの研究が進められているが、成功例はほとんどない。

4) 成長性がない

既存の人工材料には、ヒトの成長に伴った変形・拡大の機能はない。生分解性材料の応用が試みられているが、成長・分解・物理特性のバランスをとることは非常に難しく、成功例はほとんどない。

5) 物理特性のミスマッチ

人工材料と生体組織とは物理特性が大きく異なっている。特に、荷重がかかる初期の変形時の差異は、しばしば生体とは異なる反応を細胞に誘起するシグナルとなり、カプセル化や炎症を助長する。

これらの問題点の解決のために種々の研究がなされている。脱細胞化生体組織については作製法や臨床応用の研究が先行していたが、それらの報告では前述のような問題点についての言及は少なく、バイオマテリアルの問題点を(意図せず)解決しているようにみえる。脱細胞化生体組織の基礎研究を充実させることで、具体的な解決法についての知見が得られると期待される。

3. 脱細胞化生体組織について¹⁾

脱細胞化生体組織とは、同種であるヒトあるいは異種動物であるブタやウシなどの組織・臓器から、細胞を除去して得られる生体由来材料で、コラーゲンを主成分とする細胞外マトリックス (extra cellular matrix, ECM) から構成されている。脱細胞化生体組織の調製プロセスで最も多く用いられているのは、界面活性剤法である(図2)。界面活性剤法は簡便であるが、細胞除去と同時に液性成分の除去お

よびECMの破壊・分解も生じるため、処理条件の厳密な制御が必要である。脱細胞化法としては、細胞のみを除去し、液性成分やECM構造変化等に影響しない方法が理想である。

筆者らは生体組織を液体に浸漬して200~1,000 MPa (2,000~10,000気圧) の静水圧を印加し、細胞膜を破壊・洗浄除去する高静水圧処理 (high hydrostatic pressure, HHP) 法を用いている。HHP法は細胞膜が3,000気圧程度で破壊されるのに対し、ECMの主成分であるコラーゲンは20,000気圧まで変性しない現象を利用する方法で、ほぼ完全な生体組織構造を保持したまま脱細胞化が可能である。脱細胞化生体組織の研究は国内外で行われているが、機構解明や応用展開は欧米、特に米国がかなり先行している。すでに多くの製品が上梓され臨床応用に至っているが、機構解明については定性的な調査にとどまっており、今後の予測、対象疾患の拡大、副作用の予測などについての研究は2025年2月現在も続いている。

4. 脱細胞化生体組織研究から得られた知見

前項で示したように、脱細胞化生体組織はすでに欧米では医療用材料(バイオマテリアル)として広く認知され臨床的にも成功を収めており、臓器再生のための足場材料などさらなる応用の拡大が多く研究者によって試みられている。筆者らは、応用研究と併せて、生体機能性発現のための要素についての基礎研究も並行して行っており、これまでに次に示す知見を得てきた(知見については[]内に示す)。

①脱細胞化ブタ大動脈を同種・同所移植を行い、抗凝固

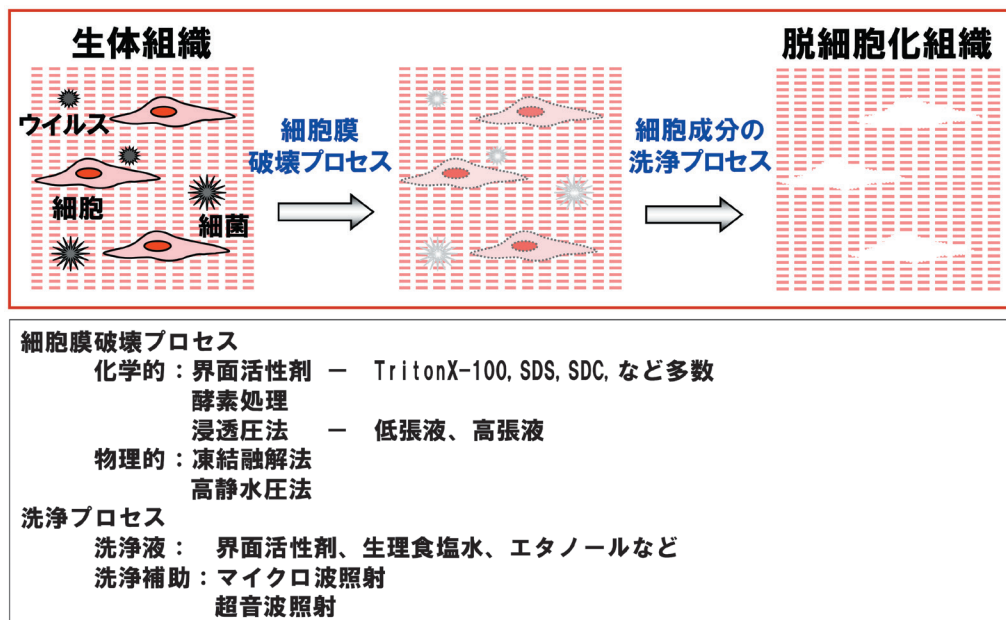


図2 脱細胞化組織の調製法

薬を使用せず6ヶ月²⁾～1年間の開存率100%を達成した。また、子ブタへの移植により成長性を確認した。内腔の基底膜を除去し、中膜を血液に曝露すると、短時間で塞栓することが分かった³⁾ [バルクおよび基底膜の微細構造の維持、液性成分の残存・除去のバランスが重要]。

②脱細胞化ブタ角膜をウサギに移植し、6ヶ月～1年間の観察の結果、HHP処理角膜でのみ免疫反応は惹起せず速やかな上皮化と透明化が起こった^{4), 5)}。手術後、炎症抑制のために通常使用するステロイド剤を用いると生着率・透明化が阻害され、ステロイド剤を減量すると高い生着率が得られた [バルクおよび基底膜構造の維持が重要。炎症反応の過度の抑制は再生を阻害]。

③脱細胞化生体組織を模倣した繊維化コラーゲンマトリックスを作製し、ラット皮下に移植すると6ヶ月経過しても分解せず、繊維化コラーゲンの低炎症性および生体内安定性を見いだした⁶⁾ [コラーゲンの繊維構造が重要]。

④脱細胞化ブタ骨髄をラット皮下に移植すると異所性に骨髄組織が再生され、その機能発現には骨髄の細網内組織が必要であることを見いだした⁷⁾ [生体組織の微細構造が重要]。

⑤脱細胞化組織を粉末化し、心筋梗塞モデルラットの心臓に塗布すると、虚血による心筋の被薄化を抑制できた⁸⁾。また、脱細胞化組織から抽出した液性成分に細胞増殖活性があることを確認した。分析の結果、液性成分中にタンパク質と100 nmサイズの粒子が含まれていた⁹⁾ [液性成分の効果]。

これらを整理すると、脱細胞化組織 (特にHHP脱細胞化したもの) の高機能の要因は、コラーゲンの分子状態から基底膜の構造などマクロ形態までの生体構造の保持および液性成分の効果により、凝固反応・炎症反応および免疫反応が抑制されて速やかに治癒段階へ移行し、周囲からの細胞が速やかに浸潤して、上皮化や血管網構築などの機能分化が生じて周辺組織と一体化することによって考えられた。

これらの知見 (前述の [] 内) から、高性能なバイオマテリアルに必要な要素は、①組織のマクロおよびミクロな構造、②液性因子の存在、および③前述の①、②の効果による免疫反応の制御、であると考えられる。図3に理想的なバイオマテリアルの生体内反応を示した。これらの相関関係を明らかにすることによって、長期間、機能発現が可能なバイオマテリアルの設計指針の手がかりを得ることができる。

5. 生涯有効な人工弁・人工血管の開発のために

脱細胞化生体組織の機能性の解析と、新しい人工材料・製造プロセスの開発を同時に進めることが重要である。これまでの筆者らの検討では、生体組織と同等の繊維構造の構築が生体機能性発現に必要であることを確認した。しかし、それらの機能は生体組織のそれには全く及ばず、組織構造構築には構造に加えて液性因子の関与など、より詳細な条件が存在することが示唆された。成長性に関して、繊維構造の凝集力をコラーゲンの分子間力のみで構成する

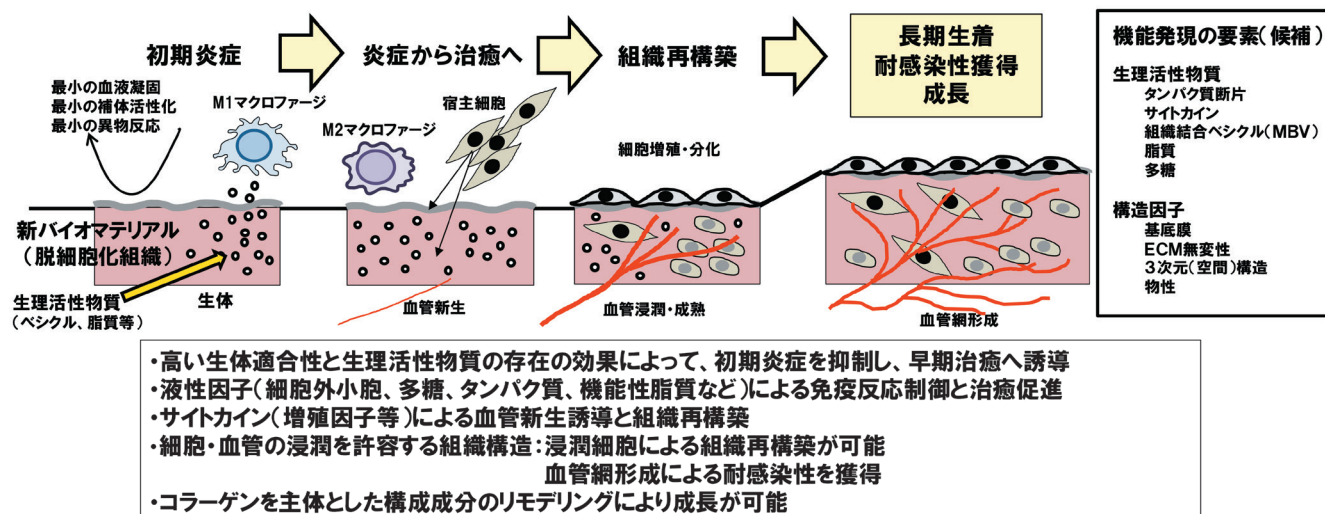


図3 理想的なバイオマテリアルの生体内反応

と、現状では強度が極端に低くなる。そのため、適度な架橋、あるいは折り畳み構造を有する芯材と、柔軟で間隙を埋めることが可能な材料との複合化などの工夫が必要である。今後も脱細胞化生体組織の基礎研究が進み、それらの知見を取り込んだ新バイオマテリアル・新人工臓器の創出が期待される。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文献

- 1) 岸田晶夫: 脱細胞化生体組織の現状と将来展望. *Organ Biology* **25**: 27-34, 2018
- 2) Funamoto S, Nam K, Kimura T, et al: The use of high-hydrostatic pressure treatment to decellularize blood vessels. *Biomaterials* **31**: 3590-5, 2010
- 3) Kobayashi M, Ohara M, Hashimoto Y, et al: *In vitro* evaluation of surface biological properties of decellularized aorta for cardiovascular use. *J Mater Chem B* **8**: 10977-89, 2020
- 4) Hashimoto Y, Funamoto S, Sasaki S, et al: Preparation and

characterization of decellularized cornea using high-hydrostatic pressurization for corneal tissue engineering. *Biomaterials* **31**: 3941-8, 2010

- 5) Hashimoto Y, Funamoto S, Sasaki S, et al: Corneal Regeneration by Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) Using Decellularized Corneal Matrix. *PLoS One* **10**: e0131989, 2015
- 6) Nam K, Sakai Y, Funamoto S, et al: Engineering a collagen matrix that replicates the biological properties of native extracellular matrix. *J Biomater Sci Polym Ed* **22**: 1963-82, 2011
- 7) Nakamura N, Kimura T, Nam K, et al: Induction of *in Vivo* Ectopic Hematopoiesis by a Three-Dimensional Structured Extracellular Matrix Derived from Decellularized Cancellous Bone. *ACS Biomater Sci Eng* **5**: 5669-80, 2019
- 8) Tabuchi M, Negishi J, Yamashita A, et al: Effect of decellularized tissue powders on a rat model of acute myocardial infarction. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* **56**: 494-500, 2015
- 9) Kobayashi M, Ishida N, Hashimoto Y, et al: Extraction and Biological Evaluation of Matrix-Bound Nanovesicles (MBVs) from High-Hydrostatic Pressure-Decellularized Tissues. *Int J Mol Sci* **23**: 8868, 2022