

## 教育講演1 再生医療における高気圧酸素治療

猪口貞樹

東海大学医学部救命救急医学

(重症熱傷に対する再生医療)

全身にわたる皮膚全層性熱傷(Ⅲ度熱傷)は、現在もなお生命予後不良の疾病である。Ⅲ度熱傷創は皮膚成分がすべて失われて自然治癒が期待できないため、自家植皮による創の被覆が必要であるが、Ⅲ度熱傷が広範囲に及ぶと、被覆すべき創に対して植皮のための採皮面積が不足するため、創閉鎖が困難となり、多くは創感染から敗血症をきたして死亡する。この問題を解決するために、増殖培養した自己の皮膚細胞からなる“自家培養皮膚”による再生医療が行われている。

自家培養皮膚には、①表皮のみ、②真皮のみ、③表皮と真皮を共に有する、の3種類が用いられている。我々は、これらのヒト培養皮膚を免疫不全マウスに移植して皮膚の再生を検討したところ、成熟したヒト皮膚が再生されて長期間維持されるためには、表皮細胞と真皮線維芽細胞の両者が必要であることが判明した。また両細胞を一体化するための基質として、コラーゲンとフィブリンを比較したところ、フィブリンを基質に用いた培養皮膚の方が、多くのVEGFを発現・分泌し、移植後の血管新生が豊富であることが判明した。以上の結果から、フィブリンを基質に用いた自家培養皮膚(以下自家複合型培養皮膚)を作製して、熱傷治療の臨床研究を行ったところ、自家複合型培養皮膚は皮膚全層欠損創にも良好に生着し、再生されたヒト皮膚は長期間維持されることが判明した。

一方2009年より、表皮細胞のみからなる“自家培養表皮”が薬事承認され、保険適応となった。そこで、あらかじめ移植した同種真皮上にこれを移植することによって、致命的な広範囲Ⅲ度熱傷の創を被覆できるかどうかを確認し、前述の自家複合型培養皮膚移植の成績と比較検討した。その結果、自家培養表皮と同種真皮の組み合わせでは、早期創閉鎖率は高いが、生着した皮膚は不安定で長期生着率が低いこと、

一方自家複合型培養皮膚は、早期生着率は劣るが、一旦生着した皮膚は長期維持されることが判明した。また、いずれの培養皮膚にも解決すべき課題が残されており、中でも血管新生の促進による早期血流再開が、自家複合型培養皮膚移植の重要課題であると考えられた。

(血管新生とHBO)

虚血創に対するHBOの有効性は、古くから認められており、特に糖尿病性趾潰瘍に対する臨床研究では、HBO後の切断率および1年後治癒率の相対危険度は、それぞれ対照の0.31, 2.11と有意の改善が報告されている。一方、創傷治癒に対するHBOのメカニズムは、長く明らかではなかった。

1997年、浅原らは、虚血肢における新生血管の一部は骨髄の血管内皮前駆細胞(以下EPC)に由来していることを示し、それまで発生時の現象と考えられていた脈管新生が、成体の血管新生にも関与していることを明らかにした。その後、EPCを用いた血管新生療法が、様々な虚血性疾患に対して行われ、近年心筋梗塞や糖尿病性壊疽、脳梗塞などに対する臨床研究が一定の成果をあげている。さらに2006年、Tohmらによって、HBOにより末梢血中にEPCが動員され、創部に移動して新生血管を形成することが示され、これが虚血性疾患に対するHBOのメカニズムの一つであると考えられるようになった。

これらの結果を踏まえ、我々はヒト複合型培養皮膚を免疫不全マウスに移植するモデルを用いて、HBOが培養皮膚移植後の皮膚再生と血管新生にどのような影響を与えるかを検討した。移植後HBO(2.8ATA, 9日間)を行うと、再生皮膚の表皮基底層におけるki-67抗原陽性細胞数が有意に増加し、また表皮下結合組織のCD31陽性管腔構造の数が有意に増加したことから、HBOは培養皮膚移植後の再生皮膚における表皮細胞の増殖と、血管新生を促進すると考えられた。

以上のように、HBOにはEPCの動員を介する血管新生促進作用があり、この方法は皮膚以外の組織再生医療に対しても応用が可能と考えている。