

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11546

研究課題名（和文）難治性創傷治療におけるナノテクノロジーを活用した次世代生体材料の実用化

研究課題名（英文）Therapeutic use of new biomaterial base on the nanotechnology for the treatment of chronic wounds

研究代表者

市岡 滋（Shigeru, Ichioka）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60306272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：再生医療の3大要素は細胞、シグナル分子、scaffoldと言われている。バイオテクノロジーの進歩により様々な創傷・組織欠損に対して成長因子製剤（シグナル分子）scaffoldなどは既に臨床で実用化されている。本研究では難治性創傷治療におけるナノテクノロジーを活用した次世代生体材料の実用化を目指し終了年度までに独自に開発した生体材料の性能をin vivoで確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生医療の分野は、創傷治療でも有用な手段となりつつある。形成外科医は、臨床の場で人工真皮という足場を用いて、創傷治療を行なっている。既存の足場のみならず我々は、ポリグリコール酸を使用したナノファイバーの足場(PGA/collagen)を開発し、その有効性を示した。

研究成果の概要（英文）：Three major components of regenerative medicine include cell, signal molecule and scaffold. This study aims at developing comprehensive wound management system integrating regenerative biotechnology and physical therapy. Thus far, we have estimated the efficacy of our original biomaterial in vivo.

研究分野：形成外科

キーワード：創傷治療

1. 研究開始当初の背景

創傷治療は古来医学の基本であるが、高齢化や生活習慣の影響で褥瘡、糖尿病、血管病変などに起因する慢性創傷が増加している。耐性菌の蔓延で手術部位感染 (surgical site infection: SSI)・術後創離開はしばしば外科系医師を悩ませている。戦争、銃器、災害、交通事故による複雑性外傷は世界的な課題である。このように昨今は既存の治療法では奏功しない難治性創傷の比重が高くなっている。

この分野には再生医療の進歩が貢献している。再生医療の3大要素は細胞、シグナル分子、scaffold といわれている。このうちシグナル分子は欧米において血小板由来増殖因子 (PDGF) 本邦においては塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) が強力に治癒を促進する外用剤として承認されている。細胞が増殖・伸展する足場となるバイオマテリアルは scaffold と呼ばれ、コラーゲンマトリックス (人工真皮) が実用化されている。

一方、創感染は創傷治癒を阻害する主要なファクターである。感染コントロールは昔から創傷治療の最大関心事である。一時期創傷には消毒剤・抗菌剤を使うべきではないという風潮があった。しかし菌の臨界的定着 (critical colonization) という概念の確立に伴って消毒剤を適切に活用するマネジメントが主流となっている。抗菌剤としての銀入り創傷被覆材やヨード系外用剤が臨床現場で頻用されている。

また酸素はすべての細胞活動に不可欠であり、創傷の低酸素状態も治癒遷延の重要因子である。これに対し酸素を創傷に補充する高圧酸素療法・局所酸素療法があり、その効用も多く報告されている。

このように成長因子製剤、scaffold、酸素補充療法、抗菌剤は現在の創傷治療において強力なツールだが、その実施にはそれぞれのプロダクトを各臨床家の手間で別々に適用する必要があり煩雑である。本研究ではこれらの機能を all in one に統合した次世代生体材料の実用化を目指す

2. 研究の目的

治癒が困難な難治性創傷のマネジメントにおいて、再生医療の成果が期待されている。再生医療の3大要素は細胞、シグナル分子、scaffold と言われる。その中で scaffold は細胞が増殖・進展する足場となる生体材料 (バイオマテリアル) であり、優れた生体適合性・分解性、変形能、細胞接着性が求められる。これを実現する技術の一つが微細構造を創生するナノテクノロジーである。本研究ではナノテクノロジーを活用した高性能 scaffold に抗菌性や酸素供給能を付加した次世代生体材料の実用化を目指す。

3. 研究の方法

エレクトロスピンニング法を利用して PGA/コラーゲン composite nanofiber を創成した。マウスの創傷実験モデルにおいて承認済みのコラーゲンマトリックス (テルダーミス、ペルナック、インテグラ) を対象に血管新生能力を検証した。血管新生の評価は CD31 による免疫染色と HE 標本を用いて画像解析を行った。これらのマテリアルに成長因子 (bFGF) を組み込み創傷治癒を比較した。

4. 研究成果

マウス創傷モデルにおける免疫染色の画像を示す。

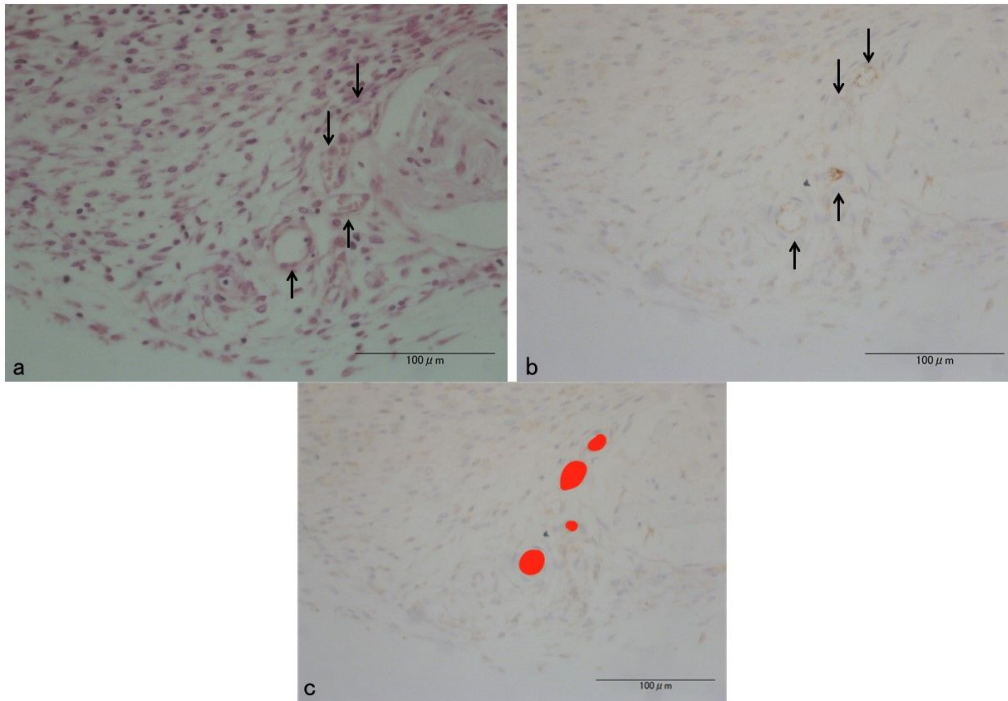


Figure 3 The confirmation of vessels cavities
 The vessel cavities confirmed at $\times 200$ (Figure 2) were re-confirmed at $\times 400$ (a, b, c). The cavities were checked in hematoxylin/eosin and antimouse CD31 (a,b: black arrow). The vessels cavities were painted finally (c : red color).

このように免疫染色とH E 染色により創傷治癒における血管新生が同定できた。

このモデルを用いて3種類の承認済みコラーゲンマトリックスと独自のPGA/コラーゲン composite nanofiber に bFGF を組み込んだところPGA/コラーゲンのみで成長因子組み込みによる有意な血管新生促進効果がみられた。下に図を示す。

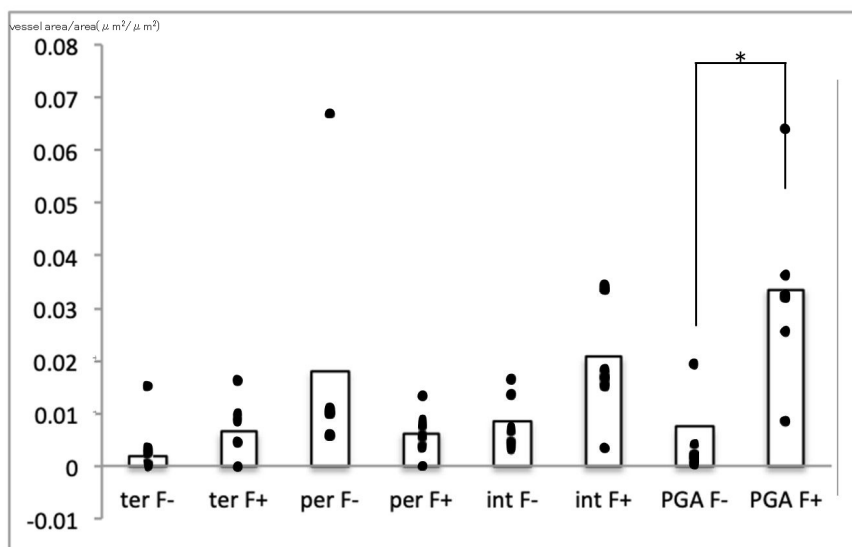


Figure 4

この実験により独自のナノテクノロジーによって創成したバイオマテリアルは成長因子との親和性が高く、難治性創傷治療に有効な scaffold となりことが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato T, Arai K, Ichioka S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Hyperbaric oxygen therapy for digital ulcers due to Raynaud's disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports Plast Surg Hand Surg	6. 最初と最後の頁 72-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato T, Abe T, Ichioka S.	4. 巻 26
2. 論文標題 Factors impairing cell proliferation in the granulation tissue of pressure ulcers: Impact of bacterial burden.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Wound Repair Regen	6. 最初と最後の頁 284-292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 石川昌一 市岡滋	4. 巻 62
2. 論文標題 遊離皮弁移植による創閉鎖	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 形成外科	6. 最初と最後の頁 49-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sano H, Ichioka S	4. 巻 13
2. 論文標題 Free flap reconstruction for diabetic foot limb salvage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Plast Surg Hand Surg.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/2000656X.2017.1285782.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 市岡滋
2. 発表標題 難治性皮膚潰瘍形成外科の立場から
3. 学会等名 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市岡滋
2. 発表標題 局所陰圧閉鎖療法とは
3. 学会等名 第48回 日本創傷治癒学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市岡滋
2. 発表標題 創傷治癒学からのメッセージ 難治性創傷治療の最新情報
3. 学会等名 第73回日本大腸肛門病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市岡滋
2. 発表標題 褥瘡学会の20年
3. 学会等名 第20回日本褥瘡学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市岡滋
2. 発表標題 形成外科医が医工学といかに関わったか
3. 学会等名 第15回日本フットケア学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----