

19	Kimura T, Iwai S, Moritan T, Nam KW, Mutsuo S, Yoshizawa H, Okada M, Furuzono T, Fujisato T, Kishida A.	Preparation of PVA/DNA hydrogels via hydrogen bonds by ultra high pressure treatment and controlled release of DNA from hydrogels for gene delivery	J Artif Organs	10	104-8	2007	261
20	澤田和也、寺 田堂彦、藤里 俊哉	繊維と線維（生体繊維の洗浄と再生医療への展開）	繊維と工業	63(5)	120-4	2007	266
21	山岡哲二	新たな機能を発揮する再生医療スキャホールド	工業材料	56(2)	70-73	2008	271
22	江橋 具 山岡哲二	血液の細胞:宿敵か救世主か	バイオマテリアル	26(1)	47-54	2008	275
23	T. H. Ying, D. Ishii, A. Mahara, S. Murakami, T. Yamaoka, K. Sudesh, R. Samian, M. Fujita, M. Maeda, T. Iwata,	Scaffolds from electrospun polyhydroxyalkanoate copolymers: Fabrication, characterization, bioabsorption and tissue response,	Biomaterials	29	1307-13 17	2008	283
24	S. Kakinoki, A. Panitch, D. A. Tirrell, T. Yamaoka	Fundamental Studies on Genetically Engineered Elastin Model Peptides for Biomaterials	The Japanese Peptide Society	-	427-428	2008	294
25	銭谷 勉	マイクロ SPECT を用いた小動物イメージングの定量的機能評価 Quantitative Functional Imaging of Small Animals Using MicroSPECT.	Med Imag Tech	26(1)	14-20	2008	296
26	渡部 浩司	SPECT の定量化と標準化 (Quantitative and Standardized SPECT Imaging)	Medical Imaging Technology	26(1)	9-13	2008	303
27	飯田 秀博	特集/分子イメージング時代の画像解析・データ解析の新しい視点-特集のねらい-New Image Processing Technologies for Clinical and Pre-clinical Moleculrlar Imaging.	Med Imag Tech	26(1)	1-2	2008	308

28	K. Sawada, D. Terada, T. Fujisato, T. Yamaoka, S. Kitamura	Cell removal with supercritical carbon dioxide for acellular artificial tissue	Journal of Chemical Technology & Biotechnology	in press		2007	
29	Iida H, Eberl S, Kim K-M, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg S, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H.	Absolute quantitation of myocardial blood flow with ^{201}Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	In press		2008	
30	Kudomi N, Slimani L, Jvisalo MJ, Kiss J, Lautam i R, Naum GA, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P	Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H_2^{15}O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions	Eur J Nucl Med Mol Imaging	In press		2008	
31	Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H	Heart and Brain Circulation and CO_2 in Healthy Men	Acta Physiologica	In press		2008	
32	Sohlberg A, Watabe H, Iida H	Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT	Annal Nucl Med	In press		2008	

学会発表

	演者	演題名	学会名	場所	開催年月日	添付資料ページ
1	Hashimoto S.	Time lapse analysis of changes in doppler-derived index of coronary flow reserve over time could reduce frequency of endomyocardial biopsy	The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	神戸	2007年3月15~17日	310
2	Kato T.	Clinical utility of coronary perfision reserve and strain obtained by echocardiography for sub-cinical acute rejection in heart transplant recipients	The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	神戸	2007年3月15~17日	310

3	Kato T.	Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetile dose by twelve-hour-area under the curve to avoid acute rejection in heart transplant recipients	The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	神戸	2007年3月15~17日	311
4	Kamiya C.	Reduced systolic strain and systolic strain rate could detect sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients	The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society	神戸	2007年3月15~17日	311
5	中谷武嗣	末期心不全患者に対する治療選択としての心臓移植と補助人工心臓	第107回日本外科学会定期学術集会	大阪	2007年4月11~13日	312
6	Fujisato T.	Regenerative Tissue Scaffolds Prepared by Gamma Ray Irradiation	The 2007 Annual meeting of The Society for Biomaterials	シカゴ (米)	2007年4月18~21日	313
7	馬原 淳	Separation of mesenchymal stem cells on a novel regand-immobilized material	バイオマテリアル学会2007	シカゴ (米)	2007年4月18~21日	314
8	橋 洋一	Synthesis and Applications of New Contrast Agents for In Vivo Cell Tracking	バイオマテリアル学会2007	シカゴ (米)	2007年4月18~21日	315
9	馬原 淳	細胞ローリングによる幹細胞分離技術の開発	第46回日本生体工学会大会	仙台	2007年4月25~27日	316
10	橋 洋一	細胞追跡用 MRI 造影剤の開発	第46回日本生体工学会大会	仙台	2007年4月25~27日	317
11	山本敬介	In vitro 血管組織再生のための灌流型バイオリクター内遺伝子導入システム	第46回日本生体工学会大会	仙台	2007年4月25~27日	318
12	Oda N.	Time lapse analysis of changes in Doppler-derived index of coronary flow reserve over time could reduce frequency of endomyocardial biopsy	International Society for Heart and Lung Transplantation 24 th Annual Meeting and Scientific Sessions	サンフランシスコ (米)	2007年4月25~28日	319
13	Kato T.	Clinical utility of coronary perfusion reserve and strain rate imaging obtained by echocardiography as a noninvasive evaluation for sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients	International Society for Heart and Lung Transplantation 24 th Annual Meeting and Scientific Sessions.	サンフランシスコ (米)	2007年4月25~28日	319
14	Kato T.S.	Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetile dose by twelve-hour-area under the curve to avoid acute rejection in heart transplant recipients	International Society for Heart and Lung Transplantation 24 th Annual Meeting and Scientific Sessions.	サンフランシスコ (米)	2007年4月25~28日	320

15	Kamiya C.	Reduced systolic strain and systolic strain rate could detect sub-clinical acute refection in heart transplant recipients	International Society for Heart and Lung Transplantation 24 th Annual Meeting and Scientific Sessions.	サンフランシスコ (米)	2007年4月25~28日	321
16	江橋 具	脱細胞化筋スキャフォールドを用いた骨髄由来間葉系幹細胞の筋分化誘導	第46回日本生体医工学会	仙台	2007年4月25~27日	322
17	寺田堂彦	生体内で自己組織化するバイオ人工血管の開発.	第46回日本生体医工学会	仙台	2007年4月25~27日	323
18	寺田堂彦	生体内で再細胞化する無細胞バイオ人工血管の開発	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年4月29-31日	324
19	石井大輔	ポリ乳酸ナノファイバーの生体適合性	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	325
20	岡田康彰	血管再生用スキャフォールドに対する組織反応の解析と制御	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	326
21	Hui Ying Tang	Electrospun nanofibrous scaffold made from PHA copolymers	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	327
22	山本敬介	In vitro 血管組織再生のための灌流型バイオリクター内遺伝子導入システム	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	328
23	内田 翔	オリゴ乳酸-ペプチドコンジュゲートを用いたポリ乳酸スキャホールドの表面修飾	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	329
24	橘 洋一	移植細胞の可視化を目的としたMRI用高分子造影剤の開発	第56回高分子学会年次大会	京都	2007年5月29~31日	330
25	橘 洋一	移植細胞の長期追跡を目的とした高分子MRI用造影剤の開発	第2回日本分子イメージング学会	福井	2007年6月28~29日	331
26	Terada D.	Development of the vascular graft having an in situ repopulationality	Tissue engineering international and regenerative medicine society - North America Chapter 2007 Annual Conference & Exposition,	トロント (カナダ)	2007年6月13~16日	332
27	Ehashi T.	Effect of stretch culture of mesenchymal stem cells on their differentiation into skeletal muscle cells	Tissue engineering international and regenerative medicine society - North America Chapter 2007 Annual Conference & Exposition,	トロント (カナダ)	2007年6月13~16日	333
28	Fujisato T.	Regenerative vascular graft for aortic root reconstruction in porcine model	The Society for Heart Valve Disease 4th Biennial Meeting	ニューヨーク (米)	2007年6月15~18日	334

29	寺田堂彦	移植用生体弁の力学評価	平成 19 年度繊維学会 年次大会 第 9 回生命 工学材料とバイオテク ノロジーに関するシン ポジウム	東京	2007 年 6 月 20～22 日	335
30	橘 洋一	MRI を用いた移植細胞の追跡技術の 開発	平成 19 年度繊維学会 年次大会	東京	2007 年 6 月 20～22 日	336
31	藤里俊哉	放射線照射による脱細胞バイオスキ ャフォールドの調製	第 2 回高崎量子応用研 究シンポジウム	高崎	2007 年 6 月 21～22 日	337
32	Terada D.	Development of the Regenerative Vascular Graft having in In vivo Repopulationality	Tissue engineering international and regenerative medicine society - Europe Chapter 2007 Annual Meeting	ロンドン (英国)	2007 年 9 月 4 ～7 日	338
33	Ehashi T.	Novel cell seeding method for the tissue-derived acellular scaffolds	Tissue engineering international and regenerative medicine society - Europe Chapter 2007 Annual Meeting	ロンドン (英国)	2007 年 9 月 4 ～7 日	339
34	船本誠一	超高压処理技術を応用した人工角膜 の作製と評価	第 15 回生物関連高压 研究会 20 周年記念シ ンポジウム	横浜	2007 年 9 月 6 ～7 日	340
35	寺田堂彦	再生型生体弁の特性評価	日本機械学会 2007 年 度年次大会	吹田	2007 年 9 月 9 ～12 日	341
36	林 宏行	電気パルスによる骨格筋細胞収縮の 制御	第 5 回生活支援工学系 学会連合大会	つくば	2007 年 10 月 1～3 日	343
37	山崎健一	電気パルスを用いた筋管細胞の収縮 制御	第 18 回バイオフィロン ティア講演会	福岡	2007 年 10 月 6～7 日	344
38	Nakatani T.	Over one year support by left ventricular assist system at NCVC	第 45 回日本人工臓器 学会大会 第 2 回国際 人工臓器学術大会	大阪	2007 年 10 月 28 ～31 日	346
39	Fujisato T.	Tissue regeneration by acellular scaffolds prepared by detergent-free treatment.	第 45 回日本人工臓器 学会大会 第 2 回国際 人工臓器学術大会	大阪	2007 年 10 月 28～31 日	347
40	Yamasaki K.	Control of skeletal muscle cell contraction by electrical pulse	第 45 回日本人工臓器 学会大会 第 2 回国際 人工臓器学術大会	大阪	2007 年 10 月 28～31 日	348
41	Ehashi T.	Novel Method for Interspersed Cell Inoculation into the Tissue-derived Scaffold	J 第 45 回日本人工臓器 学会大会 第 2 回国際 人工臓器学術大会	大阪	2007 年 10 月 28～31 日	349
42	山崎健一	無細胞生体由来組織を用いた筋芽細 胞の 3 次元培養	第 10 回日本組織工学 学会	東京	2007 年 11 月 8～9 日	350
43	加藤倫子	心臓移植後拒絶反応の非侵襲的評価 法；経胸壁心エコーによるストレ イン映像法の有用性。	第 43 回日本移植学会 総会	仙台	2007 年 11 月 22～24 日	351

44	東 晃至	有機・無機複合化多孔質スキャフォールドを用いた皮膚組織の再建	第 53 回高分子研究発表会	神戸	2007 年 7 月 20 日	352
45	橘 洋一	新規 MRI イメージング法による in vivo 細胞トラッキング	第 36 回医用高分子シンポジウム	東京	2007 年 7 月 30~31 日	353
46	馬原 淳	機能性幹細胞高純度分離とその分化能評価	第 17 回バイオ・高分子シンポジウム	東京	2007 年 7 月 30~31 日	355
47	山本敬介	In vitro 血管組織のための灌流型バイオリアクター内遺伝子導入システム	日本バイオマテリアル学会第 2 回関西若手研発表会	大阪	2007 年 8 月 3 日	356
48	山岡哲二	MRI による移植細胞の in vivo 追跡技術	第 6 回日本組織移植学会学術集会 特別フォーラム	大阪	2007 年 8 月 4 日	357
49	Miskon A.	Preliminary Study of In Vitro Niche Effect on Differentiation of Rat Bone Marrow Stem Cells to Cardiomyocytes · Like Cells	2007 Regenerate World Congress on Tissue Engineering and Regenerative Medicine (TERMIS-EU)	ロンドン (英)	2007 年 9 月 4 ~7 日	358
50	Mahara A.	Differentiation Property of Mesenchymal Stem Cells Isolated by Ligand · Immobilized Column System	2007 Regenerate World Congress on Tissue Engineering and Regenerative Medicine (TERMIS-EU)	ロンドン (英)	2007 年 9 月 4 ~7 日	359
51	山岡哲二	オリゴ乳酸-オリゴペプチド結合体によるポリ乳酸スキャホールドの機能化	第 56 回 高分子討論会	名古屋	2007 年 9 月 19~21 日	360
52	山岡哲二	細胞移植法における細胞トラッキング技術	第 56 回 高分子討論会	名古屋	2007 年 9 月 19~21 日	362
53	馬原 淳	MSC の高純度ポピュレーション分離と細胞機能評価	第 56 回 高分子討論会	名古屋	2007 年 9 月 19~21 日	364
54	馬城 朋之	生体吸収性を有する細胞注入用スキャホールドの開発	第 56 回 高分子討論会	名古屋	2007 年 9 月 19~21 日	366
55	山岡哲二	新規高分子 MRI 用造影剤による移植細胞トラッキング	第 5 回心血管再生医療フォーラム	東京	2007 年 9 月 22 日	368
56	山岡哲二	Cell purification on the biologically active surfaces	Announcement of the 1st international symposium on surface and interface of biomaterials	成都 (中国)	2007 年 10 月 5~7 日	369
57	山岡哲二	ポリ乳酸ナノ繊維の機能化	繊維学会 2007 秋季研究発表会	京都	2007 年 10 月 26~27 日	370
58	山岡哲二	Novel strategy for in vivo MRI imaging of transplanted autologous cells	第 45 回日本人工臓器学会大会 (JSAO and IFAO Joint Congress)	大阪	2007 年 10 月 28~31 日	371

59	山岡哲二	Surface modification of PLLA scaffolds using oligo(lactic acid)-peptide conjugates	第 45 回日本人工臓器学会大会 (JSAO and IFAO Joint Congress)	大阪	2007年10月28~31日	372
60	馬原 淳	Purification and evaluation of MSCs on ligand-immobilized column for cell transplantation	第 45 回日本人工臓器学会大会 (JSAO and IFAO Joint Congress)	大阪	2007年10月28~31日	373
61	近藤英雄	生体高分子ゲルを用いた電気インピーダンス法の基礎的検討.	第 29 回日本バイオマテリアル学会大会	豊中	2007年11月26~27日	374
62	奈良雅尚	ポリプロピレン繊維を用いた筋芽細胞の三次元培養	第 29 回日本バイオマテリアル学会大会	豊中	2007年11月26~27日	375
63	山本敬介	In vitro 血管組織再生のための灌流型バイオリクター内遺伝子導入システム	第 29 回 日本バイオマテリアル学会	大阪	2007年11月26~27日	376
64	馬城 朋之	ポリ乳酸-ポリエチレングリコール共重合体を用いた細胞注入用スキャホールドの開発	第 29 回 日本バイオマテリアル学会	大阪	2007年11月26~27日	377
65	山岡 哲二	ポリ乳酸系スキャホールドの高機能化とその評価	第 29 回 日本バイオマテリアル学会	大阪	2007年11月26~27日	378
66	山岡 哲二	細胞移植を支援するバイオマテリアル	第 29 回 日本バイオマテリアル学会	大阪	2007年11月26~27日	379
67	Fujisato T.	Tissue-derived Scaffold for Aortic Root Reconstruction	Tissue engineering international and regenerative medicine society - Asia Pacific Chapter Meeting 2007,	東京	2007年12月3~5日	380
68	Yamaoka T.	Novel Cell Tracking System for Autologous Cell Transplantation	Tissue engineering international and regenerative medicine society - Asia Pacific Chapter Meeting 2007	東京	2007年12月3~5日	381
69	Yamaoka T.	Syngeneic cell transplantation using PLLA-based injectable scaffold	The 10th Pacific Polymer Conference(PPC10)	神戸	2007年12月4~7日	382
70	Fujisato T.	Evaluation of Acellular Scaffolds for Heart Valve Regeneration	1st Asian Biomaterials Congress	つくば	2007年12月6~8日	383
71	Ehashi T.	Acellular Skeletal Muscle Scaffold as an Inducer of Muscular Differentiation	1st Asian Biomaterials Congress	つくば	2007年12月6~8日	384
72	馬原 淳	Ligand-immobilized material for MSCs based on surface marker density	1st Asian Biomaterials Congress	つくば	2007年12月6~8日	385

73	Yamaoka T.	Surface Modification of Poly(lactic acid)-ased Scaffolds with Oligo(lactic acid)-Oligopeptide Amphiphilic Conjugates	1st Asian Biomaterials Congress	つくば	2007年12月6~8日	386
74	馬原 淳	Continuous Separation of Mesenchymal Stem Cells on Ligand-immobilized Interface	第18回日本MRS学術シンポジウム	東京	2007年12月7~9日	387
75	林 宏行	培養筋管細胞の収縮動態の定量評価	第20回バイオエンジニアリング講演会	東京	2008年1月25~26日	388
76	Fujisato T.	Tissue Regeneration by Decellularized Biological Scaffold Prepared by Detergent-free Treatment	Biologic Scaffold for Regenerative Medicine, 5th Symposium,	フェニックス(米)	2月14~18日	390
77	Yamaoka T.	Electro spun PLLA nonwoven nerve conduit modified with biologically active peptide sequenses	Biologic Scaffolds for Regenerative Medicine 5th Symposium	フェニックス(米)	2008年2月15~16日	391
78	藤里俊哉	異種組織をテンプレートとする組織再生技術の開発	第11回日本異種移植研究会	大阪	2008年2月23日	392
79	藤里俊哉	生体由来素材スキャフォールドを用いた臓組織再生	第36回人工心臓と補助循環懇話会	新潟	2008年3月7~8日	393
80	寺田堂彦	脱エラスチン化血管組織をスキャフォールドとして用いた動脈組織再生	第7回日本再生医療学会総会、	名古屋	2008年3月13~14日	394
81	奈良雅尚	ポリプロピレン繊維-コラーゲンゲル複合体を用いた筋芽細胞の三次元培養	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	394
82	山崎健一	脱エラスチン組織-コラーゲンゲル複合体を足場としたC2C12細胞の3次元培養	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	395
83	林 宏行	電界に対する培養筋管細胞の異方性	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	396
84	馬原 淳	細胞表面マーカーに基づく間葉系幹細胞の高純度化システムの開発	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	396
85	佐々木 愛	含水性を有するポリ乳酸系材料の抗血栓と組織浸潤性	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	397
86	橘 洋一	下肢虚血細胞移植療法におけるEBM 確立をめざしたMRI 細胞トラッキング技術	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	397
87	江橋 具	毛細血管の再構築を誘導できる新規スキャホールドの開発	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	398
88	橘 洋一	ポリエチレングリコールを担体とした細胞追跡用MRI 造影剤の開発	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	399
89	鎌田和加子	高感度 In vivo 細胞追跡システムの検討	第7回日本再生医療学会総会	名古屋	2008年3月13~14日	398

新聞報道等

	題名	新聞名等	年月日	添付資料ページ
1	幹細胞の働き追跡 -体内移植の効果、MRIで把握-	日経産業新聞	2007年9月20日	399
2	他人の頭皮で髪復活 -細胞洗い流し、「抜け殻」移植-	朝日新聞	2008年2月1日	400
3	「再生医療で「脱毛」治る? -国循センターなど研究 頭皮移植の手法で-	読売新聞	2008年2月1日	401
4	「頭皮に再生医療 -世界初 毛髪復活光明-	産経新聞	2008年2月1日	402
5	再生医療で“髪のご加護”人工頭皮開発へ 神戸大など共同	東京新聞	2008年2月1日	403
6	自然発毛する頭皮開発へ 神戸大などが共同開発 再生医療技術を応用	岩手日報	2008年2月1日	404
7	“夢の頭皮”開発へ・自然発毛 神戸大などが研究	北海道新聞	2008年2月2日	405

知的所有権の出願・取得状況

	発明者	発明の名称	出願番号等
1	山岡哲二、馬原 淳、北村惣一郎	細胞の分取方法、及び当該方法に用いる基材	WO2007/055178
2	山岡哲二、加藤 聡	神経誘導管	特願 2007-238434
3	山岡哲二、斯波真理子、馬原 淳、加藤良仁	体内に存在する病因物質の低下剤	特願 2007-249275
4	山岡哲二、橘 洋一、飯田秀博	金属キレート複合体およびプロトン緩和速度増強剤並びにMRI造影剤	PCT/JP2007/72008
5	宇山 浩、単 錦宇、山岡 哲二	ポリビニルアルコールとポリ(γ-グルタミン酸)塩との複合ゲルの製造方法	特願 2008-071806
6	岸田晶夫、藤里俊哉、木村 剛、船本誠一	脱細胞処理液、脱細胞化組織の調製方法、移植片、及び培養部材	特許出願 2007-217099
7	岸田晶夫、木村 剛、南 広祐、藤里俊哉	機能性 DNA の製造方法、形質転換体及び疾患治療剤	特許出願 2007-263704
8	藤里俊哉、岸田晶夫、船本誠一、中谷武嗣、北村惣一郎	超高静水圧印加による移植用生体組織の処理方法	特許第 4092397 号

第1章 医療用バイオベースマテリアル

山岡哲二*¹, 木村良晴*², 藤里俊哉*³

1 はじめに

本章で取り扱うバイオベースマテリアルの医療用途では、環境調和やゼロエミッションを気にすることはなく、あらゆるエネルギーを惜しみなく注ぎ込んで、最高の性能（治療効果）と安全性を確保することが目的である。20年以上ものあいだ、ポリ乳酸（PLA）の応用分野として外科用縫合糸が際だっていた。性能と安全性が達成されれば、高額であっても十分な付加価値としては、認められるからである。では、医療分野で用いる場合、“バイオベース”であることは、どのような印象であろうか。生体由来だから安心、あるいは、自然環境に存在しているから安心、とは限らない。様々な毒素や、ウイルス、プリオンなど、生命を奪う危険性は自然界に多くある。そのような環境の中で、人類は安全なバイオベースマテリアルを選択して医療に利用してきた。紀元前5世紀頃にはエジプトに歯科医がいたようで、このころの義歯らしきものが実際に出土している。我が国においても、江戸時代には実用に耐える木製義歯が存在していた。また、外科用縫合糸として絹糸が利用されたのは11世紀のことである。羊腸や牛腸が縫合糸として利用された歴史は古く1800年代に優れた滅菌法が開発されて、カットガットと呼ばれる羊や牛の腸の漿膜に撚りをかけた生体吸収性縫合糸が実用されるに至った。まさに、医療用バイオベースマテリアルである。

近年、さまざまなバイオベースの材料を組織再生の足場（スキャホールド）として利用する再生医療が注目を集めている。本章では、再生医療で主要な働きをするスキャホールド材料として検討されている生体吸収性材料について、PLAなどの化学合成材料と、動物組織そのものを用いる生体スキャホールドについて紹介する。

* 1 Tetsuji Yamaoka 国立循環器病センター研究所 生体工学部 部長

* 2 Yoshiharu Kimura 京都工芸繊維大学 大学院工芸科学研究科 生体分子工学部門 教授
バイオベースマテリアル研究センター長

* 3 Toshiya Fujisato 国立循環器病センター研究所 再生医療部 室長

2 再生医療

2.1 歴史

1988年に、米国のシンポジウムのタイトルとしてTissue Engineering（組織工学）という用語が初めて使用された。大きな損傷を受けた組織や器官（臓器）は、もはや正常に自然修復されることはなく、その治療は、人工臓器や臓器移植に頼ることとなる。従来の人工臓器では、材料に対する生体反応の制御が不十分であり、また、臓器移植ではドナー不足や免疫反応による拒絶反応に加えて倫理的な問題が残る。そこで、組織工学の検討が始まり、1980年頃、皮膚組織の再建が試みられた。フィーダーレイヤーなる細胞層の上で表皮組織が重層化することを利用して表皮シートが作製され、続いて、真皮の再生や、コラーゲンと線維芽細胞、表皮細胞を組み合わせた皮膚の再生が相次いで報告された。1993年、R. Langerらは、スキヤホールド（Scaffold、足場材料）と呼ばれるポリグリコール酸（PGA）不織布に軟骨細胞を播種してヌードマウスの皮下に埋入することで、異所的な軟骨の再生が誘導できること、さらに、この手法が、肝臓、腸、尿管、骨などへ展開できる可能性を示唆した¹⁾。再生が困難と考えられていた軟骨組織を対象にしたことと、異所的な組織の再構築に成功したことで、組織工学は世界的な注目を集めた。さらに、ヒト胚性幹細胞の単離が報告され、組織幹細胞が続々と発見されると、組織工学の最大の問題であった細胞源の問題が解決すると期待され、ますます研究が盛んになった。

2.2 再生医療

近年注目されている再生医療は、再生医工学と細胞移植に大別できる（図1）。再生医工学の中心は、生分解性マトリックスに細胞を播種して組織再生を狙うタイプの戦略であり、上述の組織工学と同等の概念である（図1-②, ③）。スキヤホールド材料は、細胞増殖のための接着足場として機能し、細胞が増殖して組織が構築されるとともに分解吸収される。

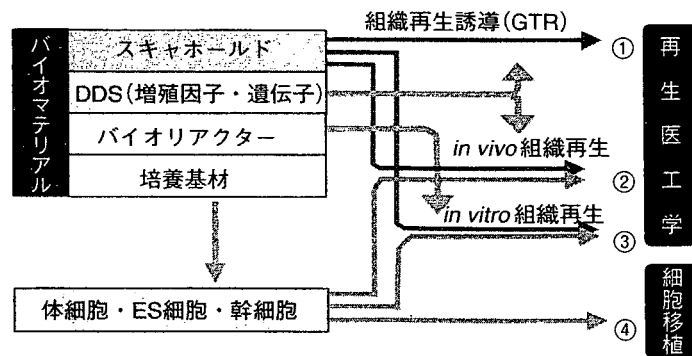


図1 再生医療の戦略

図1の①は、スキャホールドのみを使って、*in vivo*で、組織再生を試みる戦略であり、組織再生誘導法（GTR, Guided Tissue Regeneration）と呼ばれる。例えば図2のように、断裂した末梢神経を生体吸収性チューブでつなぎ、ある期間、末梢神経が再生する空間を確保することで、神経細胞の再生を妨げる周囲組織の浸潤を防ぐことができる。また、図1の④に示した細胞移植は、マトリックスを利用することなく体外に取り出した細胞を欠損部位に注入することで治療効果をねらう方法である。1994年に、患者の膝関節から採取した軟骨細胞を増幅し、その細胞分散液を膝関節の軟骨欠損部に注入することで、関節軟骨が再生できることが示された。最近では、自己の幹細胞などを移植することによる心疾患の治療、あるいは、ドーパミン分泌細胞を移植することによるパーキンソン病の治療などが報告されている

2.3 生体吸収性スキャホールド材料

再生医工学の一つの重要要素である生体吸収性材料（生分解性材料）は、その由来により天然

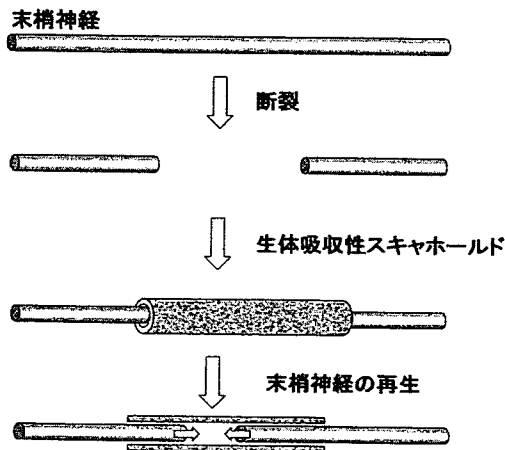


図2 GTRによる組織再生

表1 種々の生分解性高分子

天然高分子	1. 植物産生	1.1 多糖	デンプン・アルギン酸
	2. 動物産生	2.1 多糖	キチン・キトサン・ヒアルロン酸
	3. 微生物産生	2.2 タンパク質	コラーゲン・血漿アルブミン
合成高分子		3.1 ポリエステル	ポリ(3-ヒドロキシアルカノエート)
		3.2 多糖	ヒアルロン酸
	1. 脂肪族 ポリエステル	1.1 重縮合系	ポリブチレンサクシネート
		1.2 ポリラクチド類	ポリグリコール酸・ポリ乳酸
		1.3 ポリラクトン類	ポリ(ε-カプロラクトン)
		1.4 その他	ポリブチレンテレフタレート・アジペート
	2. ポリオール		ポリビニルアルコール(低分子量体)
3. ポリカーボネート		ポリエステルカーボネート	
4. その他		ポリ酸無水物・ポリシアノアクリレート	
		ポリオルソエステル・ポリフォスファゼン	

高分子と合成高分子とに分けられる(表1)²⁾。天然高分子に対しては、生体自身が分解酵素を用意していることが多く、酵素分解型生分解性材料として利用できる。酵素分解型の場合、分解速度がきわめて速いために架橋などの化学処理が必要となる欠点があり、また、生体由来の免疫原性などの問題も懸念される。一方、セルロースやデキストランのように、対応する分解酵素が生体内にない場合や結晶性が高い場合には、極めて分解速度は遅く、例えば、酸化再生セルロースのように化学修飾して³⁾、生分解性の癒着防止膜⁴⁾や止血剤⁵⁾として臨床応用されている。いずれにしても、その安全性確保と分解速度の調節は容易ではなく、これらの材料の代替となる合成材料に対する期待が高い。

合成高分子の場合、モノマー単位の化学構造とその結合様式で生体分解性を調節することが出来る(表1)。さまざまな脂肪族ポリエステルが開発されているが、生体内で完全に水と二酸化炭素に代謝され、かつ、十分な力学強度と適度な分解速度を有する、PLAやPGAに代表されるポリ- α -ヒドロキシ酸の誘導体が最も有望である。その応用範囲は多岐にわたり、例えば、高分子量で高強度のポリ-L-乳酸(PLLA)は生分解性の骨プレートや骨固定ピンとして応用されている(図3)。高い強度を得るために、光学純度の極めて高いPLLAから高い結晶化度のロッドを調製した後に、切削により成形加工されており、顔面や骨頭の骨折など、比較的荷重の小さな部位では十分に使用可能である。グリコリドやラクチドを他の環状モノマーと共重合体することで得られる柔軟な共重合体は、吸収性の外科用縫合糸として用いられている(図4)。合成の生分解性縫合糸としては1962年にアメリカンシアナミド社がPGA繊維を開発し、1970年にDexon™として上市し、その後、次々と開発が進んだ。

しかしながら、再生医工学用材料としての利用を目指した場合、この様な特性のみでは十分とは言えず、さらに、高い機能性を有したPLA系誘導体が期待されている。次項では、我々のグループで進めている、PLA製人工皮膚材料と、PLA系温度応答性ゲル化材料(インジェクタブルスキャホールド)に関して紹介する。

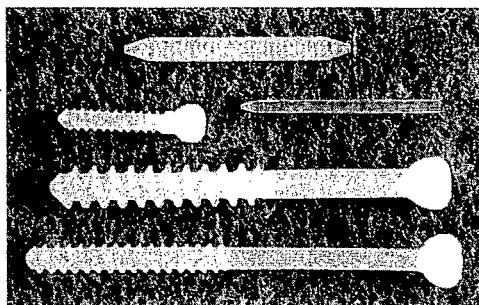


図3 ポリ乳酸製の骨固定ピン

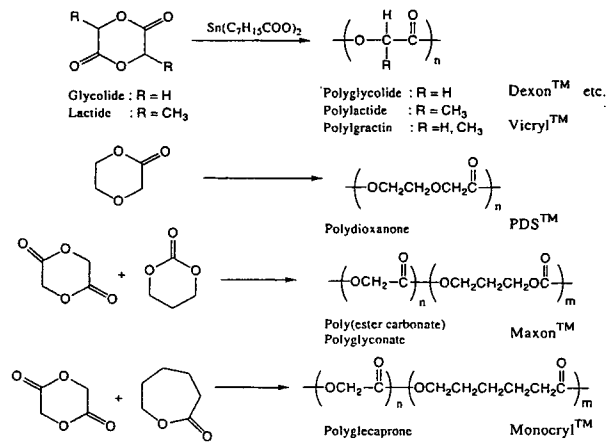


図4 さまざまな外科用縫合糸の構造

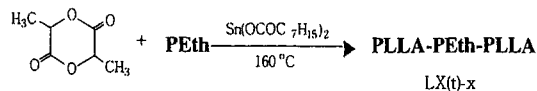
3 機能性ポリ乳酸誘導體

3.1 人工皮膚—ポリ乳酸系ハイドロゲル／ハイドロキシアパタイト複合体—

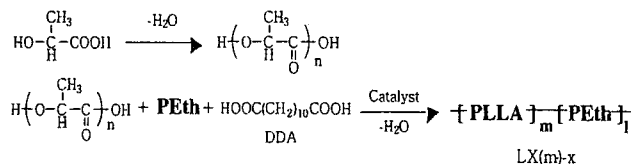
BSE 問題など、コラーゲンの医療分野での利用が制限されつつある状況のなかで、コラーゲンが有する優れた生体適合性を合成材料で再現することは重要な課題である。我々のグループでは、コラーゲン製人工真皮の代替となる機能性 PLA 誘導體の開発を進めてきた。まず、細胞がマトリックス内部で増殖できる環境を与えるためには、含水ゲルであることが重要であると考へ、PLA セグメントとポリエチレングリコール (PEG) セグメントからなるマルチブロック共重合体の新規合成方法を開発した (図5)⁶⁾。ここでは、生体内での蓄積性を回避できる分子量 20000 の PEG を利用した。所定量のデカンジカルボン酸を系中の水酸基とカルボキシル基を等モル量に調節するために添加し、さらに、ジフェニルエーテルを溶媒とした環流により脱水重縮合を加速させた。得られたマルチブロック共重合体の PEG 組成は 3 ~ 87 % であり、何れの分子量も約 10 万であった。すなわち、マルチブロック共重合体の開発により、PLA-PEG-PLA トリブロック共重合体では PEG 組成の上昇とともに分子量が低下するという欠点を克服したことになる。なぜなら、PEG の組成が 3 ~ 87 % のトリブロック共重合体の理論分子量は、PEG の分子量が 20000 の場合、67 万 ~ 2.3 万となる。逆に考えれば、成形加工が可能な分子量 10 万程度を確保するには、PEG 組成は 20 % が上限と云うことである。このマルチブロック共重合体の開発により、速い分解速度と含水性を有しながらも市販の外科用縫合糸と同等の初期破断強度を有する強い材料が調製でき、メッシュ、フィルム、不織布、スポンジなど様々な形状でスキャホールドとしての利用が可能となった。

マルチブロック共重合体のバルク内の構造は、その組成比に応じたマイクロ相分離構造を有する

Synthesis of Triblock Copolymers



Synthesis of Multiblock Copolymers



PEth :	PEG	$\text{HO}-\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_x-\text{H}$
	PPG	$\text{HO}-\left(\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{O}\right)_y-\text{H}$
	Pluronic F68	$\text{HO}-\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_x\left(\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{O}\right)_y\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_x-\text{H}$

図5 従来型のトリブロック共重合体（上）とマルチブロック共重合体（下）の合成スキーム

ことがDSC測定およびX線散乱より確認されている。PEGドメイン中に隔離されたPLAドメインを生分解性架橋点として、PEG成分が膨潤するために、これまでにない生分解性ハイドロゲルを形成する。PEG組成の上昇とともに含水率が上昇し、含水率の向上とともに*in vivo*組織反応は飛躍的にマイルドになり、ほとんどカプセル化も認められず、また炎症細胞の浸潤も有意に抑制されていた(図6)。我々は、このバイオイナートなPLA/PEGマルチブロック共重合体ハイドロゲルに対して軟組織親和性を付与することで人工皮膚への応用を進めた。

ハイドロキシアパタイト(HAp)は、骨再生用マトリックスとしてのみならず、軟組織との親和性も古くから知られている。我々は、上述のマルチブロック共重合体ハイドロゲルに組織親和性を付与するために、交互浸漬法⁷⁾を用いてマルチブロック共重合体ハイドロゲル/HAp複合体を作製した。交互浸漬サイクル数とともにHApが析出し、さらに、PEGドメインを33%含有するために膨潤率が高いLE(m)-33の場合、ゲル内部でもHApが析出していることがEPMA分析の結果から確認された。図7は、マルチブロック共重合体の凍結乾燥により作製したスポンジ構造に対してHApを複合化し、さらに、シリコーン薄膜を重層した構造の人工真皮の断面SEM写真である。ラット皮膚全層欠損モデルに対する移植試験を行い、所定期間後に組織修復性と拘縮の程度を定量化した結果、炎症反応は極めてマイルドであり、カプセル化も軽微であった。また、周囲組織が速やかに浸潤することで皮膚組織の再生を誘導することが明かとなった。これらの優れた組織修復性は、多孔質材料の微細孔内への組織の浸潤のみならず、ハイドロゲルマトリックス中への周囲細胞の進入現象が大きく影響している。この速やかな皮膚組織修復は、治癒に伴う組織の拘縮を有効に抑制した。何れの指標も、ポリ乳酸スポンジとコラーゲンとの複合材

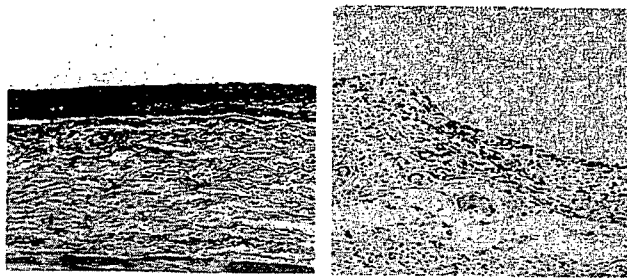


図6 ラット皮下2週埋入後の組織反応
(左: PLLA, 右: マルチブロック共重合体)

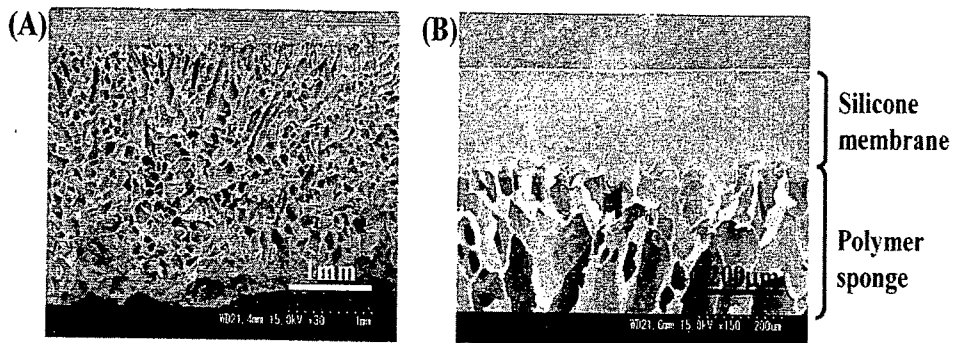


図7 マルチブロック共重合体スポンジとシリコン薄膜からなる、完全合成型人工皮膚のSEM写真

料をしのぐ特性であり、このマルチブロック共重合体ハイドロゲルスポンジ/HAp 複合体は、その柔軟な特性とマイルドな炎症反応を併せもつ皮膚組織修復材料として期待される。

3.2 細胞移植用インジェクタブルスキャホールド

近年、心筋梗塞部位への細胞移植などによる著効が報告されているが、移植した細胞を患部へ効率的に送達（固定）することは容易ではなく、細胞生着率は10%以下との報告もある。そこで、移植細胞を懸濁させるマトリックスとしてインジェクタブルスキャホールドが注目されている。インジェクタブルスキャホールドとは、生体外では溶液であり、患部に適応された後に何らかの刺激によりゲル化（固化）する相転移材料である。我々のグループでは、ポリ-L-乳酸（PLLA）、あるいはポリ-D-乳酸（PDLA）と、PEGとのABA型トリブロックコポリマーを利用して、低温では液状で32℃以上でゲル状に相転移するインジェクタブルスキャホールドの開発に成功した⁹⁾。まず、PLLA-PEG-PLLA トリブロック共重合体を水系中に分散して PLLA コアと PEG コロナからなる高分子ミセル（L体ミセル）を作製する。同様に PDLA-PEG-PDLA から D体ミセルを調製した。両者の10%懸濁液を混合し（図8, d）、37℃で処理すると透明なゲル

状に変化した (図8, e)。このような相転移現象は、L体ミセルのみの懸濁液では観察されないこと (図8, a-c), および, X線散乱解析の結果から, この相転移現象が PLLA と PDLA とのステレオコンプレックス形成に基づいてミセル間に架橋が生じるためであることが明らかとなっている。このインジェクタブルゲルは, 生体内で分解される PLA と生体内非蓄積性である PEG のみからなる, 含水率 90 % の完全生体吸収性のインジェクタブルスキャホールドである。

このゲルが細胞毒性を有さないこと, および, 細胞の生存と増殖を許容するかを見当するために, 緑色蛍光 (GFP) 発現マウス繊維芽細胞の移植実験を行った。L体・D体ミセル混合液に所定数の GFP 発現細胞を添加した懸濁液を, GFP(-) マウスの大腿部に注入し, 所定時間後に移植細胞の様子を蛍光顕微鏡下にて確認した (図9)。その結果, ゲル中で細胞は正常に蛍光を発し, その毒性の低さと, 細胞移植用インジェクタブル材料として機能することが実証された。

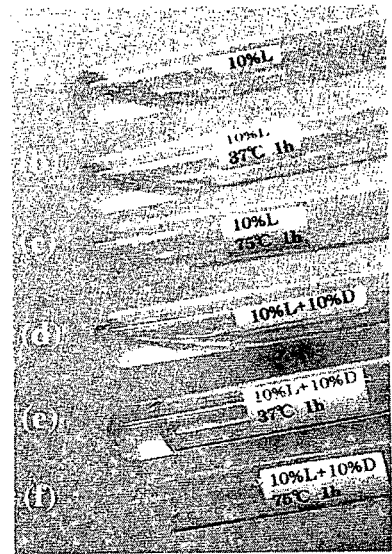


図8 L体ミセル懸濁液 (a) は 37 度ではゲル化しない (b) が, L体・D体混合ミセル溶液 (d) は, ステレオコンプレックス形成に基づいて, 37 度でゲル化する (e)

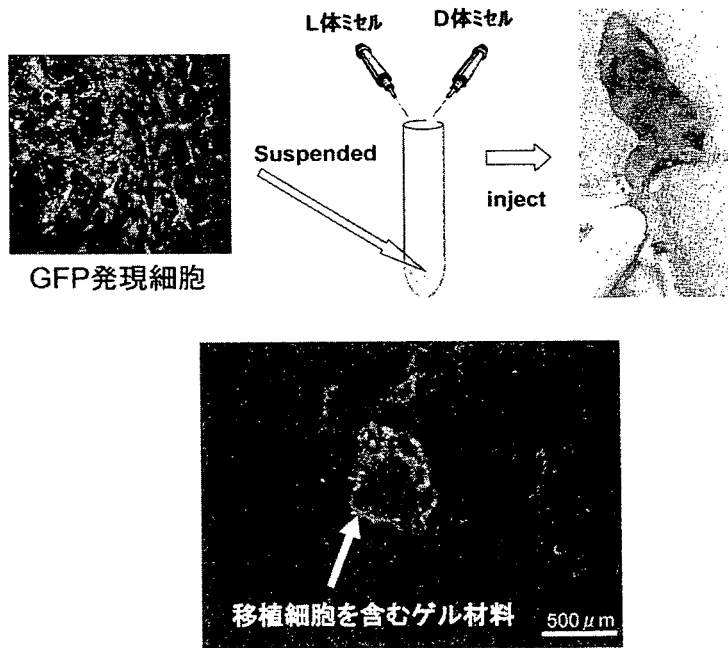


図9 緑色蛍光タンパクを発現する細胞の移植実験

4 生体組織の利用

医療分野におけるバイオベース材料の究極の利用は臓器移植ではないだろうか。現代の技術では、完全な臓器を作製することは不可能であり、多孔質スキャホールドを利用した再生医工学では、3次元構造を有する組織や器官への応用は容易ではない。そこで、我々は、さらに機能性に富んだスキャホールドとして、生体組織から細胞を除去して生体スキャフォールドとして利用するアプローチを試みている。ヒトあるいは動物から採取した心臓弁から、放射線照射及び洗浄処理によって細胞成分や細菌、ウイルス、DNAを完全に除去した脱細胞化組織は、移植後に自己細胞が侵入することでリモデリングされ、自己組織化されると期待される。さらに、この脱細胞化スキャフォールドに、*in vitro*において患者の自己細胞を播種するテーラーメイド移植によって、より早期の自己化を獲得できると考えられる(図10)。

生後4ヶ月、体重約10kgのクラウン系ミニブタから清潔下にて下行大動脈を採取し、PBSによる洗浄後、PBSを満した滅菌容器に封入して、10, 30, 100, 300, あるいは1000 Gyのガンマ線を照射して約2週間洗浄した。ガンマ線未照射の組織では洗浄後も組織内に核の残存が見られたが、照射線量が増えるにつれて洗浄後組織内の核の残存が減少し(図11)、さらに、残存DNAを測定したところ、300 Gy以上の照射で大幅に減少した(図12)。

一方、作製した脱細胞組織の破断強度並びに弾性率は、もとの組織とほぼ同程度であった。すなわち、300 Gy以上のガンマ線を照射後、洗浄処理することによって、細胞外マトリックスの特性を保持したままで、循環器系組織内の細胞はほぼ完全に除去できる。

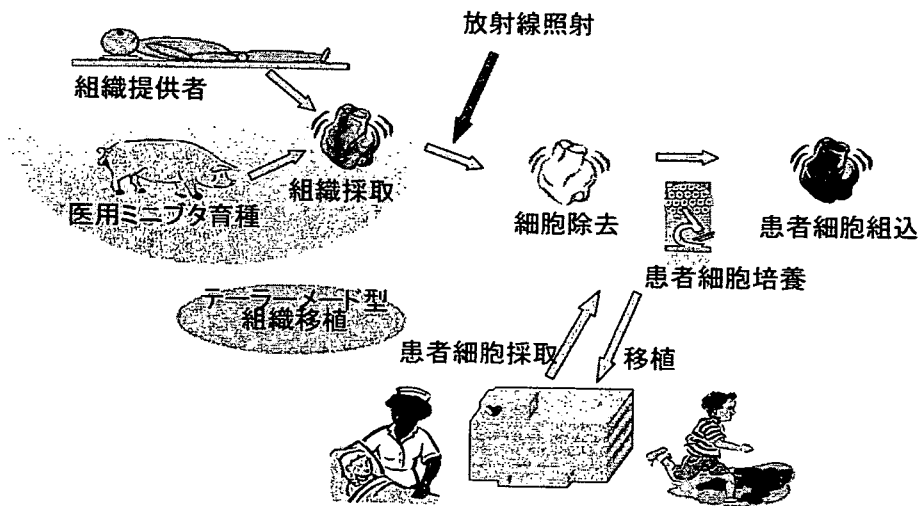


図10 テーラーメイド型組織移植

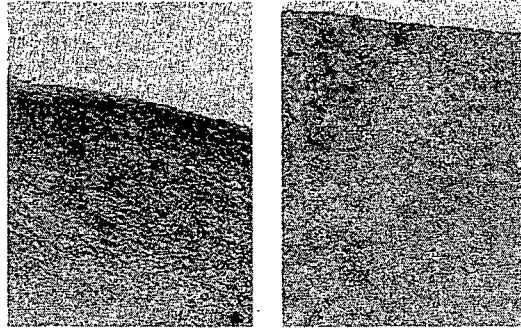


図 11 ガンマ線照射 (10kGy) 及び洗浄処理によって脱細胞化したブタ心臓弁組織
(左: 処理前, 右: 処理後)

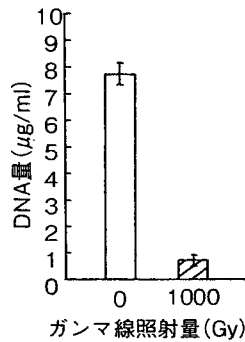


図 12 ガンマ線照射及び洗浄処理によって細胞を除去したブタ血管組織の残存 DNA 量

Wister ラット (7週令) の皮下部位に上記脱細胞化ミニブタ大動脈を埋入し、2週間後に取り出して組織学的検討を行った。脱細胞化ミニブタ大動脈の場合では、血管新生が認められず、さらに、マクロファージ陽性を示す CD 68 陽性細胞数が優位に抑制されており、脱細胞組織のマイルドな炎症反応が証明された。上述したように、生体由来であるが故に懸念されるウイルスや感染性物質も、放射線処理により回避できる可能性も高く、今後、安全かつ優れた組織親和性を有するスキャホールド材料として期待できる。

5 おわりに

これまでに生分解性と分解生成物の安全性が確認されてきた PLA や PGA のみならず、生体由来の物質の高い機能性は計り知れない。今後も、様々な合成手技や化学修飾法を開発することで、その機能性はさらに向上するであろう。生物学的に優れた細胞外マトリックスの働きを少しでも再現できる機能性マトリックスにより、今後の組織再生医工学は新たなステージを迎えるこ

ととなる。

謝辞

本研究は、原子力試験研究費、厚生労働省循環器病研究委託費（18指—2）および京都ナノテク事業創成クラスターの補助により行われた。

文 献

- 1) R. Langer, J. P. Vacanti, *Science*, 260, 920–6 (1993)
- 2) 木村良晴, 山岡哲二, 生分解性高分子の基礎と応用 (筏 義人編著, アイピーシー出版), pp 7–63 (1999)
- 3) 筏 義人, 生体材料学, 産業図書 (1994)
- 4) Nishimura, K., Bieniarz, A., Nakamura, R., diZerega, G. S., *Jpn. J. Surg.*, 13, 159–163 (1983)
- 5) Lason, B., Nisell, H., Grandberg, I., *Acta Chir. Scand.*, 144, 375–381 (1978)
- 6) T. Yamaoka, Y. Takahashi, T. Ohta, M. Miyamoto, A. Murakami, and Y. Kimura, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 37, 1513–1521 (1999)
- 7) Taguchi, T., Kishida, A., Akashi, M., *J. Biomater. Sci. Polym. Edn.*, 10, 331–339 (1999)
- 8) T. Fujiwara, T. Mukose, T. Yamaoka, H. Yamane, S. Sakurai, and Y. Kimura, *Macromol. Biosci.*, 1, 204–208 (2001)