

## 生体内組織再生誘導型人工気管の実用化と次世代型研究開発

大森 孝一

福島県立医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学講座

## I. はじめに

気道は鼻腔、口腔、咽頭、喉頭、気管と気管支・細気管支によって構成される。喉頭は呼吸、嚥下、発声という重要な役割を持ち、気管は呼気や吸気の通り道であると同時に、線毛運動と咳反射により分泌物や異物を除く排泄路として機能している。

気管や輪状軟骨に悪性腫瘍や狭窄性疾患を生じると、病変の切除後に気道を再建する必要がある。悪性腫瘍としては甲状腺癌、肺癌などがあり、狭窄性疾患としては内腔からの損傷と外からの損傷があり、炎症性疾患もある。

気管・輪状軟骨を再建するには、管腔を保持する硬度を持つ枠組みと内腔面に線毛を持つ粘膜を同時に再建することが理想的である。また、喉頭の下部を構成する輪状軟骨は気管より管腔が狭く再狭窄を起こしやすいことから、再建は難しい。これらの課題を解決するために、われわれは生体内組織再生誘導型の人工気管を開発し気道再建を開始しており、そのコンセプトと少数例の臨床経験を紹介する。さらに、次世代型人工気管の開発を目指した研究を進めておりその一端も紹介する。

## II. 場の理論と生体内組織再生誘導型の人工気管

1993年、LangerとVacantiは体外で細胞を培養して工学的手法により臓器や組織に近いものを再生させるTissue Engineeringという概念を提唱した。2002年、Langerらのグループは体外で作られた羊の気管再生を試みたが術後の気道閉塞などの問題があり、臨床応用には至っていない。

一方、生体内で組織の再生を誘導する手法は*in vivo* Tissue Engineeringと言われ、特に、体内のその場所で組織の再生を誘導する手法は*in situ* Tissue Engineeringと言われる。

傷害された組織・臓器は、本来、自己再生能力を有しているが、生体組織が大きく欠損した場合や急激な組織修復により組織再生の場が奪われてしまうと、瘢痕化などにより元の組織が再生しない。組織再生の適切な場が適切な組織再生を促進するという考え方を場の理論という。1995年以降、中村らは場の理論に基づいたコンセプトで、コラーゲンスポンジを主体とした足場の移植で気管、食道、胃、小腸、末梢神経などの組織再生を報告した。

生体内組織再生誘導型の人工気管は、気道としての管状の枠組みを保持するため、ポリプロピレン製メッシュを管状にし、同素材のリングで補強した。ポリプロピレン製メッシュは特定保険材料として従来から胸壁や腹壁の補強に臨床で使われている。ポリプロピレン管の表面に、組織再生の足場としてコラーゲンスポンジをグラフト化、重層コーティングして厚く付着させた。コラーゲンスポンジは医療用のブタ皮膚由来のコラーゲンを用いた。

動物実験で、犬の頸部気管あるいは輪状軟骨弓部を切除した後に人工気管を移植し、最長5年の観察で、気管の上皮再生は良好で問題なく経過した。組織学的評価では、炎症所見を認めず、内腔面は再生線毛上皮で覆われていた。再生気管の強度は機械的圧縮試験で正常気管と同程度であった。正常気管との接合部も安定した組織移行がみられ、長期に安全に使用できることがわかった。

## III. 生体内組織再生誘導型人工気管の実用化

大型動物への移植実験で最長5年の経過観察で良好な内腔上皮再生が得られ安全性が確認されたことから、施設内倫理委員会の承認の上、2002年より、生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建を行っている。甲状腺癌の気管浸潤例に対する気管再建と喉頭気管狭窄例に対する病変切除後の二次的再建を行い、現在まで人工気管を使用した成人11例において最長7年の経過観察で内腔上皮再生が得られ、頸部気管と輪状軟骨においては安全性、有効性は確認されている。人工気管はトリミングが可能で、欠損部に適した気道再建手術を容易に安定して実施できるとともに、ほかの部位からの組織採取が不要で手術侵襲を軽減させ、患者のQOL向上に寄与できる。

人工気管の製造方法は完成しており、足場のみを用いるため細胞移植に比べると製造管理や品質管理などのハードルは低い。人工気管が一般医療として広く用いられることが期待されており、現在厚生労働科学研究費の助成を受け、医療機器としての実用化に向けて、製造環境の整備、製造工程の手順書作成、品質管理の精度向上などGMP/QMS準拠の生産ライン構築に取り組んでいる。今後、製造から販売を取り扱う企業が決まれば、医療機器としての使用が実現するものと期待される。

## IV. 次世代型人工気管の研究開発

臨床例での経験から気道の内腔面上皮化に2カ月以上かかることが判明した。感染のリスクを軽減するには上皮化の加速が必要である。解決策の一つとして人工材料へ線維芽細胞を組み込んだハイブリッド人工材料を開発した。ラットを用いた実験で、線維芽細胞を導入した移植片には気管の正常構造と同じ円柱線毛上皮が多数認められ、線維芽細胞が気管上皮細胞の増殖や分化を促進することを確認した。

脂肪組織から得られる幹細胞(Adipose-derived Stem Cell: ASC)はさまざまな組織に分化することが可能で、ASC

を組み込んだハイブリッド人工材料を開発した。これをラット気管欠損モデルに移植すると、上皮化を促進し上皮下組織への血管新生を誘導した。ASC は比較的簡便に採取でき自家移植も可能であることから、有望な移植細胞ソースといえる。

ウサギ肋軟骨の軟骨細胞を培養して気管欠損部に移植すると軟骨輪を再生させることができ、将来の小児への適応が期待された。マウス iPS 細胞から軟骨に分化させることができ、気管欠損部に移植すると一部軟骨に分化していた。また、マウス iPS 細胞を浮遊培養し胚様体を形成させ、増殖因子 (activinA + b-FGF) を添加し接着培養したところ気管上皮様組織を分化誘導することができた。

細胞を用いず人工材料の改良による上皮化促進の方法として、ゲル薄膜 (vitrigel) を用いたコラーゲンスポンジを開発した。従来のコラーゲンゲルと比較して約20倍の強度を持ち、さらにその表面が平滑であり、気管内腔の上皮再生促進に有効であることがわかった。

#### V. おわりに

生体内組織再生誘導型人工気管を用いた気道再建は、頸部気管・輪状軟骨に限定的ではあるが少数例の臨床経験から長期使用における安全性、有効性が確立しており、臨床レベルに到達している医療技術といえる。今後は医療機器としての実用化をはかることで、一般医療として用いられることが求められている。さらに、細胞や新しい材料などの新規技術を用いて次世代型人工気管を開発することで、より安全で効果的な治療法に高めることが期待されている。

