

## 脱細胞化骨格形成と再生医療

八木 洋, 板野 理, 北川 雄光

慶應義塾大学医学部外科学 (一般・消化器)

## はじめに

皮膚や消化管粘膜, 角膜を始めとした薄層組織の再生医療や, 骨, 軟部組織などの比較的単純な構造・機能を持つ組織の再生医療が加速度的に進む中, 臓器再生分野での研究開発は大きく遅れている。特に社会的ニーズの高い肝臓・腎臓・膵臓を始めとした臓器不全に対する移植医療の持つ, 倫理的・社会的・経済的問題を打破しうる機能的臓器再生技術の開発は, まだ道半ばである。立体臓器再生を具現化するために数々の技術開発がなされてきたが, 本稿ではその中から「脱細胞化臓器骨格」を用いた臓器再生の現状を示し, 今後の臨床応用の実現化についてその可能性と問題点を明らかにする。

## 脱細胞化組織を用いた治療技術開発

## 1. 生体由来の細胞外マトリックス素材の意義

細胞外マトリックス (ECM) の組織再生における重要性については数多くの報告がなされている。実際に胎児発生の段階から, ECMは中心的役割を担っている<sup>1)</sup>。具体的に生物生理学的刺激や生物化学的刺激に対する反応, 分子的シグナル伝達, 空間的組織構築の発達等に強く寄与している。ECMの発生的役割は, 桑実胚から胚盤胞, 胚葉そして臓器発生へと発生が進むにつれますます複雑化する<sup>2)</sup>。特に細胞とECMとの継続的かつダイナミックな相互関係はその後の細胞の運命 (Fate) を決定づけ, 細胞増殖から構造形成への転換に寄与する<sup>3)</sup>。例えば, 8細胞期胚で生成される最初の細胞間ECMであるLamininは原腸形成期に細胞接着や移動に寄与している<sup>4)</sup>。またその他のECM構成蛋白であるFibronectin, CollagenIVやヘパラン硫酸プロテオグリカンは遅れて生成され, 発生の後期にはこれらで構成される基底膜や種々のマトリックスが個々の組織, 臓器形成とその特性の付与に大きく寄与する<sup>5)6)</sup>。従って, *in vitro*, *in vivo*を問わず, 細胞を用いた組織・臓器再生を考えた場合, その実験過程にECMを関与させることは必須であると言える。

## 2. 脱細胞化骨格の特徴

ECMのうち生体由来そのものを用いる脱細胞化組織, 中でも臓器骨格には人工素材や個々のECM成分の使用とは異なる明確な特徴が認められる。一つ目は, 細胞一つ一つに血液を運搬する微細な毛細血管構造から, 循環血流との接合部である大血管構造まで, 生体における脈管系の連続構造が途切れることなく再現されている点である。臨床現場では経験的に一定の質量を持った組織構造を生体に移植する場合, 血管吻合なくしては組織が壊死を呈し, 脱落することが知られている。従って, この構造上の特徴は臨床応用を見据えた上で大変重要な要素の一つと言える。二つ目は, これまで再生が