

探索研究

テーマ：真皮及び皮下組織の再生促進作用を持つアルギン酸

■ 背景

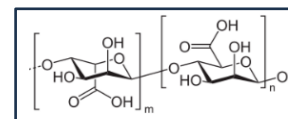
外傷や外科手術などによる皮膚や皮下組織の変形に対しては、シリコンバッグやゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸等の充填剤が用いられている。これら従来品は、欠損部位への充填が主であって、組織再生促進による効果はない。また、長期的には異物反応が生じることが課題として挙げられる。線維芽細胞増殖因子(b-FGF)による組織再生も実用化されているが、単一の成長因子による効果は限定的であり、再生速度も十分ではない。

形成外科用コラーゲンをラット皮下へ埋植後12週間後の組織像を右図に示す。皮下用コラーゲンは無構造塊として存在するのみで、細胞浸潤・血管新生・足場構造の形成は認められなかった。形成外科用皮下用ヒアルロン酸でもほぼ同様の結果を与え、組織充填剤としての性質のみが観察された。



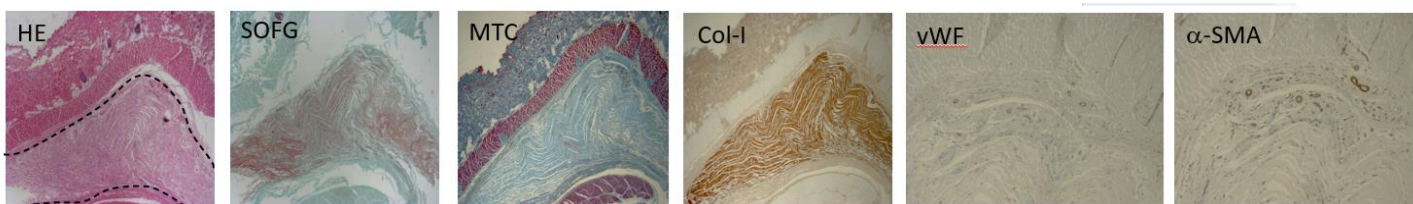
■ アルギン酸による組織修復効果

アルギン酸は β -D-マンヌロン酸と α -L-グルロン酸が重合した高分子多糖類であり、重合度により様々な分子量のものがある。医科向けにはナトリウム塩(アルロイドG内用液5%)が市販されており、適応症は胃・十二指腸潰瘍等における止血及び自覚症状の改善、胃生検の出血時の止血などである。



アルギン酸ナトリウム溶液をゲル化して機能性再生足場、すなわち疑似細胞外マトリックス(疑似ECM)を作成し、これをラット皮下へ埋植した。埋植24週後の組織像を下図に示す。確認された所見は、①アルギン酸部位(破線内)の炎症細胞(主にM1F)は殆ど消失、②SOFG(糖染色)およびMTCで膠原繊維が陽性、③Collagen-I染色で陽性、④vWFや α -SMA染色ではi) 配向性変化部位に栄養血管網が再生、ii) 瘢痕性変化は殆ど認めない、である。

これらのデータはアルギン酸の吸収消失に伴い、皮下組織特有の配向性コラーゲンの健康な自己皮下組織が再生していることを示唆している。



アルギン酸重合度が異なる中分子重品(91kDa)および大分子重品(280-300kDa)では、組織修復効果かやや異なる。前者では平板上足場を形成し、足場内部まで配向性層構造を示したのに対して、後者では足場は塊状足場を形成し内部分葉状構造であった。なお、炎症性変化は同程度であった。

■ 企業との協働

障害された組織を良好に再生するには、①足場、②細胞、③増殖因子の3つの要素が必要と考えられる。本研究で見出した成果は下記の領域での実用化が期待できる。

- 手術後のダメージや創傷治癒を含む疾患等(乳房再建、褥瘡や外傷後の皮膚皮下組織再生、頭蓋顔面の形成、ESD部位の組織保護と再生治癒促進など)に使用する医薬品
- 皺取りなどの美容整形領域
- 幹細胞等の細胞休眠・未分化状態保持(細胞保存)と覚醒・分化増殖(組織再生促進)を随意に調節する再生医学研究用試薬

アルギン酸自身は公知物質である、我々は上記の成果を用途特許取得済(WO2023/282247)であり、実用化に向けて我々と共同開発に取り組んで下さる企業を求めています。