

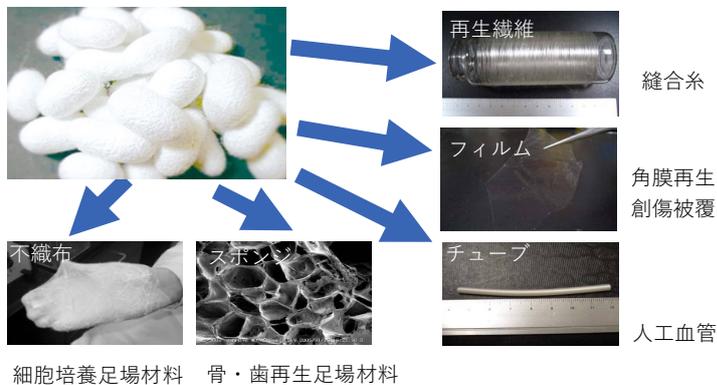
絹の素晴らしい構造と再生医療材料への応用

東京農工大学 名誉教授 朝倉 哲郎

再生医療を担う優れた材料の開発研究は極めて活発である。生活習慣病の増加や高齢化社会を反映して、今後、血管再生（高血圧疾患、慢性動脈閉塞症、虚血性疾患）、創傷被覆、角膜再生（白内障）、歯再生（歯周病）などの分野で大きな需要が見込まれている。再生医療素材として期待されている絹フィブロインは、コラーゲンやポリ乳酸等の従来から用いられてきた材料と比較して、再生医療材料の開発に必要な優れた物性と高い生体親和性を有し、長年にわたり縫合糸として体内に埋め込まれて使用されてきた実績がある。

当研究室では、これまで40年以上の長きにわたり、最先端の分析機器である核磁気共鳴NMR法を駆使して、家蚕絹を含む各種絹の構造や繊維化の機構を徹底的に解明、¹ その知見を基盤として、絹の再生医療への応用を目指した研究を推進してきた。本講演では、そのような絹の再生医療への応用について述べる。²

繭から絹セリシンを除いた絹フィブロインを濃厚な中性塩に溶解後、蒸留水に対して透析することによって、絹フィブロインの水溶液を得ることができる。一旦、その水溶液を凍結乾燥によって絹をスポンジ状とし、再度、フッ素系溶媒に溶解、凝固浴にメタノールを用いる溶液紡糸によって、天然絹繊維に匹敵する物性を有する再生絹繊維を作成、不溶化の程度をコントロールすることで生分解性の縫合糸を作製できる。



また、エレクトロスピンニングの手法を用いて、絹の溶液から表面積の大きな絹不織布を作製することができ、それを細胞培養の足場材として使用できる。

一方、絹のスポンジは、絹の水溶液にシヨ糖や食塩の結晶を添加し固化させた後、お湯に入れてシヨ糖や食塩を除くことによって作成でき、骨や歯の再生足場材料として使用できる。

さらに、絹フィルムは、絹水溶液をシャーレの上に展開し、乾燥させることによって作成でき、角膜再生材料や創傷被覆材料として用いることができる。例えば、絹フィルムをラットの組織欠損部に貼り、組織の形成を評価した結果、未処理の部位では表面の凹凸が激しいのに対し、絹フィルムを貼った部位では肉芽組織が厚く形成され、組織表面が滑らかになった。さらに、絹フィルムは肉芽組織形成、血管形成を促進し、皮膚の再生を促すこともわかった。RGD等のフィブロネクチンの細胞接着部位を導入した絹を蚕のトランスジェニック技術によって作成することができ、絹の創傷被覆材としての性能を向上させることもできる。³

その他、絹繊維をWラッセル編みによってチューブ状とし、絹スポンジでコーティングを施した小口径人工血管を開発、現在、ラットや犬を用いて移植評価実験を行い、結果を集積している。ラットへ移植後、絹フィブロインが徐々に分解し、自己の血管に置き換わる様子も観察されている。このように、様々な部位をターゲットとした絹の再生医療材料への幅広い開発・応用がなされつつある。

1. 朝倉哲郎、NMRを用いた絹の構造解析と今後の展望、*ぶんせき* **2021**, *12*, 711-721.
2. 朝倉哲郎他、ワイド特集、シルクによる再生医療材料の開発、*工業材料* **2015**, *63*, 9-93.
3. Baba, A, Asakura, T, Kanekura, T 他、Silk Fibroin Produced by Transgenic Silkworms Overexpressing the Arg-Gly-Asp Motif Accelerates Cutaneous Wound Healing in Mice. *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* **2019**, *107B*, 97-103.

生体イメージングでみた皮膚の中の世界

鹿児島大学皮膚科 教授 江川 形平

空間的にも時間的にもダイナミックに変化する免疫応答を正確に捉えることは従来の固定標本では困難であったが、2000年代後半の二光子励起顕微鏡の登場により状況は大きく変わった。二光子レーザーは800nm以上の長波長で励起を行うことから深部到達性に優れ、生細胞に与えるダメージも少ない。生体組織を直接観察し、3次元位置情報+時間軸の4次元情報を得ることができる。

皮膚は強力なバリア構造を備え、毛包や汗腺といった小器官を内蔵し、さらには皮膚に分布する様々な免疫細胞により多彩な免疫応答が繰り広げられることから、生体イメージングを行う上で魅力的な観察対象である。体表面を覆う臓器であることから観察が容易であり、①生体に侵襲を加えずに観察が可能である、②試薬塗布などの操作が容易である、③様々な皮膚疾患の誘導モデルが確立している、といった利点がある。また各種試薬や遺伝子改変マウスを用いて皮膚内の構造物、細胞を蛍光標識し、可視化する方法も確立されている。

本講演では、二光子励起顕微鏡を用いて観察した皮膚の細胞や構造物を供覧し、マウスの皮膚炎モデルにおいて、ランゲルハンス細胞、T細胞、樹状細胞といった免疫細胞がどのように動き回り、どのように皮膚免疫応答を形作るかについて紹介する。また、生体イメージング技術を用いたヒトの病気の診断への取り組み、その現状と課題についても紹介する。

ヒトの皮膚の進化と創傷治癒の話

琉球大学大学院医学研究科 皮膚科学講座
教授 高橋 健造

ヒトは裸のサル (the naked ape) と呼ばれるように、体毛を喪った類人猿であり、見た目が全く異なる。一方、皮膚以外の筋肉、消化管、肝臓、心臓、脈管等は、類人猿はおろかマウスや魚類の臓器と比較しても、顕微鏡レベルでの区別は容易ではない。他の現生動物と大きく異なるヒトの皮膚の見た目や構築に、どのような進化的必然があるのだろうか。

ヒトは体毛が乏毛化し矮小化した (体毛が少なく短い) 数少ない哺乳類であるが、物理的に長く太い体毛を喪ったヒト族には、アフリカ大陸での生存に色々な障害が生じたと思われる。日光や紫外線が直接皮膚に照射される。寒い。ブッシュや小石で容易に怪我を負う。これらを補うように、ヒトの皮膚では色素細胞は毛包のみならず毛包間表皮の基底層にも定着している。象などを除くと、ヒトの皮膚は例外的に表皮・真皮・皮下脂肪ともに分厚い。rete ridge と呼ばれる表皮層の波打ちが発達し、接着面積を大きく増大させ、簡単に皮膚が剥がれにくくする効果がある。さらにヒトはエクリン汗腺を全身に豊富に持つ。気化熱により汗を熱エネルギーとして発散し、効率的に体温を低下させる。ヒト族は他の哺乳動物が持たない強い冷却能を獲得し、長期間の運動や労働が可能な真の恒温性を獲得した。

形態には現れないが、新規の重大な機能的特性 (欠失?) として、ヒトの皮膚の創の治りの悪さがある。私達はケニアの霊長類研究所において霊長類3種 (サイクスモンキー、ベルベットモンキー、アヌビスヒヒ) や、国内でのカニクイザル、飼育豚、齧歯類への介入実験を、琉球大学病院の患者の創治癒スピードの観察結果を比較した。すると、ヒト以外の齧歯類、霊長類など観察した全ての哺乳動物は、ヒトの治癒速度の4-6倍のスピードを共有していた。即ち、ヒトのみが皮膚の創治癒システムにおける何かを欠損した動物であると言える。この皮膚の創傷治癒の悪さ・遅さも、ヒトの皮膚の新たな特性に加えられる。

体毛が薄く、紫外線や物理的侵襲に弱く、創が治らない、しかし高度な発汗機能で長時間運動が可能で生息域が広がった等、ヒトの皮膚には進化上の欠点と利点が際立つ。何故、あたかも全く独立した複数の事象が類人猿からヒトへと進化する過程で皮膚に生じたのか、最近になって理解されつつある皮膚と中枢神経の発生に強く寄与するエンハンサー活性などから解説します。