

脱細胞化/殺細胞化組織をスキャホールドとする再生医療の臨床化

(国循研究センター) 山岡 哲二

Decellularized/inactivated tissue in regenerative therapy: the way for clinical trials
(National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute) ○Tetsuji Yamaoka

Acellular biological scaffolds made of human or animal tissues have been attracting attentions as biological scaffolds in regenerative medicine. We have been studying high hydrostatic pressure (HHP) to treat cells and/or tissues. We decellularized or killed (inactivated) cells in the tissue at 1000 or 200MPa, respectively for the purpose of two major regenerative medicine applications. First, we have been developing ostrich carotid artery-derived acellular vascular grafts with very thin inner diameter of 2mm and length of 30cm and evaluated in large animals. Another application is to treat giant congenital melanocytic nevi (GCMN). GCMN is light brown to black patch or plaque that appears at birth which has the risk to result in malignant melanoma. We newly developed clinically-applicable HHP instrument, treated the GCMN tissue extracorporeally to kill the nevus cells, and assess if the treated skin tissue can be used as the autologous transplantable epidermal substitute.

Keywords : *High Pressure, Acellular Scaffold, Small-diameter Blood vessel, Nevus*

組織工学（再生医療）の一要素であるスキャホールドとして、動物や人の組織から細胞成分を除去して作製される脱細胞化組織が提案されている。生体吸収性合成高分子製スキャホールドと同様に生体吸収性であるが分解のメカニズムや速度は異なる。また、「細胞外マトリックスに類似しているからスキャホールドして優れている」というような表記も散見されるが、具体的な対象が特定されておらず曖昧で誤解を生じる表現なので望ましくない。スキャホールドとしての機能を特定して議論すべきである。我々は、一般的な界面活性剤による脱細胞化法では無く、超高静水圧処理を一過程とする脱細胞化異種脱細胞化法を採用し、この手法が組織の変化に与える影響検討するとともに、そのスキャホールドとしての真の機能を、できるだけ適応部位に近い *in vivo* 環境で評価してきた結果、国内外で開存報告が無い臨床的意義を有する内径 2mm の脱細胞化血管の開存化に成功したので報告する。さらに、高静水圧処理で細胞を確実に殺滅化させられる条件を見だし、この条件にもとづいて、腫瘍に対する新しい腫瘍治療法を確立した。すなわち、腫瘍組織を摘出して体外で加圧することで全ての細胞を殺滅（殺細胞化）し、その組織を自己由来殺細胞化スキャホールドとして患者に再移植するという新治療法の非臨床 POC を確立した。京都大学形成外科森本尚樹教授とともにその医師主導治験を開始したので報告する。

- 1) Tissue-engineered submillimeter-diameter vascular grafts for free flap survival in rat model. H. Yamanaka, T. Yamaoka, et al., *Biomaterials*, **2018**, 179 156-163
- 2) Complete cell killing by applying high hydrostatic pressure for acellular vascular graft preparation, A. Mahara, N. Morimoto, T. Sakuma, T. Fujisato, and T. Yamaoka, **2014**, *Biomed Res Int*, 379607
- 3) An Exploratory Clinical Trial of a Novel Treatment for Giant Congenital Melanocytic Nevi Combining Inactivated Autologous Nevus Tissue by High Hydrostatic Pressure and a Cultured Epidermal Autograft: Study Protocol. N. Morimoto et al, **2016**, *JMIR Res Protoc*, 5(3) e162