

皮膚組織再生を目的とした生体組織類似コラーゲン組織体の作製

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

南 広 祐

目的・背景

人工皮膚作製にコラーゲンを用いる場合、移植するコラーゲン組織体の寸法安定性と分解性の調節、細胞の定着、増殖、遊走の促進、炎症抑制、高機械的な物性など物理的・生物学的特性を同時に確保する必要がある。本研究グループでは、実用的な人工皮膚を開発するため、コラーゲン組織体の構造制御に着目した。生体内での細胞挙動を制御する微小環境では、足場は不溶性因子として知られており、足場の地形 (landscape) や形態 (morphology) により細胞の運命が決定されると知られている。そのため、本研究室ではコラーゲングル組織体作製ではなく、生体組織と同様あるいは類似構造を有するコラーゲン組織体を作製し、生体組織の物理・生物学的特性を再現することを試みた。

その方法として生体組織類似構造はコラーゲン 3 重らせん構造 (3 次構造) の繊維化 (4 次構造) に注目した。コラーゲン分子は NaCl 濃度の調節により、生体内と類似条件でコラーゲンマイクロ繊維の配列を再現されることができ、生体コラーゲン繊維と同じ構造を有するコラーゲン構造体を作製することも可能である。即ち、生体組織と近い構造を人工的に再現することができ、生体組織の機能を再現可能であると考えられる。本研究では、人工皮膚に応用可能なコラーゲン構造体の作製を目的とし、生体類似構造を有するコラーゲン構造体を作製する方法とその物性を検討した。コラーゲン繊維化を利用してコラーゲン構造体を作製することで、最終的には人体の皮膚組織を代替可能な皮膚組織再生の基盤技術の確立を目指した。

結果・考察

繊維化されたコラーゲンマトリックスは水溶液中で安定であり、加水分解することもなかった。一方、繊維化されていないコラーゲングルは水溶液中での安定性がコラーゲンマトリックスより低く、37°Cでは収縮することを確認した。また、コラーゲンマトリックスの膨潤度はコラーゲングルより低いことから、繊維化させることにより寸法安定性を得ることが可能であると考えられる。これは、コラーゲンマトリックスの移植後、マトリックスの収縮が発生しないことを意味し、人工皮膚として応用する場合、周辺組織への機械的張力を抑えることが可能であることを示唆する。繊維化による効果が機械的物性の増加にも貢献した。コラーゲンの場合、コラーゲンマトリックスと比べ、低強度を有する。コラーゲンマトリックスは架橋されたコラーゲンのような強い強度は示せず、ゴム単性を有することが明らかとなった。これは、コラーゲン構造に起因する

現象であると考えられる。コラーゲンの繊維化によりコラーゲン組織体の強度増加は引張実験を行った際にも観察された。

繊維化は生物学的特性の変化を誘発した。コラーゲンマトリックスとコラーゲングルに対する生体内での生体反応は異なることが分かった。コラーゲンゲルの場合、生体内での分解がコラーゲンマトリックスより速いことと分解の際、炎症反応を伴うことを確認した。移植されたコラーゲングルは生体内では異物として認識されるので炎症反応が発生することを示している。ゲルの周辺は激しい炎症反応が見られるとともにゲルの分解は加速されることから、ゲルの周辺組織の再構築、定着および機能化を遅延させる。一方、繊維化されたコラーゲンマトリックスは炎症反応が抑えられたまま周辺組織の再構築が見られた。また、分解もコラーゲングルと比べ遅いことが分かった。周辺組織のコラーゲン繊維は成熟されていることが確認されていることから、治癒過程に入っていると考えられる。その理由は、コラーゲングルと異なる生体組織に近い表面構造を有することに起因すると考える。これらの結果から、コラーゲンマトリックスを人工皮膚として移植した場合、ケロイド（傷痕）の抑制が可能であると期待される。ケロイドの発生は組織再構築と収縮に関係がある。移植後の周辺組織の再構築の際、コラーゲン繊維の過生成と収縮による周辺組織への機械的張力は生体によるコラーゲン繊維形成調節機能を低下させる。コラーゲンマトリックスの場合、マトリックスの崩壊やマクロファージによる異物反応が見られず、周辺組織の正常な構築と早期治癒が予測されるので、ケロイド生成を抑制しながら周辺組織と融合することが可能であると考えられる。