

## 細胞外マトリクス粉末を用いたヒフ癒痕化抑制の検討

## Evaluation of skin cicatrization control using decellularized tissue matrix powder

○ 宮木靖子 (札幌医大 心外) 根岸淳 (札幌医大 心外、JSPS) 船本誠一 (札幌医大 心外) 木村剛 (東医歯大 物質医工) 南広裕 (東医歯大 物質医工) 藤里俊哉 (大工大 工) 樋上哲哉 (札幌医大 心外)  
岸田晶夫 (東医歯大 物質医工)

Yasuko MIYAKI Sapporo medical university, Jun NEGISHI Sapporo medical university, JSPS, Seiichi FUNAMOTO Sapporo medical university, Tsuyoshi KIMURA Tokyo medical and dental university, Kwangwoo NAM Tokyo medical and dental university, Toshiya FUJISATO Oosaka institute of technology, Tetsuya HIGAMI Sapporo medical university, Akio KISHIDA Tokyo medical and dental university

**Abstract:** Keloid formation and hypertrophic scarring have become problems of the operation scars such as laceration and incision at surgical operation. In this study, we focused on decellularized tissue powder that is expected to bring about the tissue healing acceleration effect and examined the possibility of its application as a scarring suppression method. We prepared decellularized tissue powder extracted from rat tissues and evaluated the combinational effect of the characteristics evaluation and fibrin gel using a rat wound model. No major difference was observed on day 3 between the untreated group and the treated group in a rat wound model. In addition, inflammation induction caused by adding decellularized powder was not observed. From the evaluation of the wound model on day 7, the concomitant use of decellularized powder and fibrin indicated possibilities of maintaining the moist environment of the wound area and suppressing the wound scarring.

**Key Words:** Keloid, decellularized tissue powder, fibrin

## 1. はじめに

裂傷や外科手術時の切開などの手術痕において、ケロイド形成や肥厚性癒痕化が問題となっている。審美的観点や生理的観点から、ケロイドや癒痕は患者の QOL を低下させていると考えられている。現在、これらの解決策として、外科的切除や放射線・レーザー治療などが実施されているが、再発の可能性や治療効果が望めない症例などが報告されている。癒痕化・ケロイド形成の予防法として、傷口の進展刺激の軽減や投薬による炎症抑制、スポンジ材料を用いた物理的予防法が実施されている。しかし、完全な予防は困難であり、新たな予防法が探索されている。これらの治療法として、近年、欧米において、生体組織から細胞成分を除去した脱細胞化組織を粉末状に成型し、組織再生の促進や創傷被覆材としての臨床応用が報告されている。

本研究では、組織治癒促進効果が期待される脱細胞化組織粉末に着目し、癒痕化抑制手法としての応用検討を行った。また、ハンドリングの向上、癒痕の物理的抑制を目的とし、生体接着剤であるフィブリンゲルと脱細胞化組織粉末の併用を検討した。ラット組織から脱細胞化組織粉末を作製し、その特性評価とフィブリンゲルとの併用効果をラット創傷モデルを用いて評価した。

## 2. 実験方法

Wister rat (10 週令) より、肝臓および心臓を摘出し、超高压処理法を用いた脱細胞化処理により、ラット由来の細胞を組織内より除去した。その後、凍結乾燥処理を行い、種々の脱細胞化組織より水分除去を行った。凍結乾燥を行った組織を粉碎処理し、脱細胞化粉末を作成した。

作成した脱細胞化粉末は HE 染色および走査型電子顕微鏡により、脱細胞化の評価及び粉末の形状を評価した。

生体適合性を評価するため、ラット皮下モデル及びラット急性心筋モデルを作成し、脱細胞化粉末による治療効果

を検討した。

ラット皮下モデルでは、wister rat (10 週令) を鎮痛薬および麻酔薬により不動化させ、ラット背部を剃毛後、イソジン溶液にて皮膚表面を消毒した。その後、皮下を 10 mm 切開し、切開部より皮下組織を剥離し縦・横に 20mm ほど剥離し、剥離した部位に、脱細胞化粉末を移植した。移植後 3 日後に移植部位を摘出し、組織周囲の炎症反応を評価した。

ラット皮膚癒痕モデルでは、wister rat (10 週令) を鎮痛薬および麻酔薬により不動化させ、背部を剃毛しイソジン溶液にて皮膚表面を消毒した。その後、表皮のみを直径 5 mm となるように除去した。未処置群は、自己血液のみでおおわれるようにし、治療群としては、脱細胞化粉末を治療部位へ塗布し、3 日および 7 日間経過観察を行った。所定期間経過後に、皮膚組織を摘出し、組織学的に評価した。

## 3. 結果

ラット皮下モデルにおいて、脱細胞化肝臓粉末、心臓粉末ともに、顕著な炎症惹起は認められなかった。脱細胞化粉末添加群で、新生血管の誘導が認められ、脱細胞化粉末添加により、細胞浸潤が促進された。(Fig1)

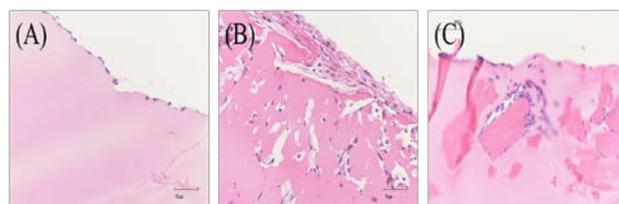


Fig 1 H-E stained sections of the fibrin gels after 7 days implantation in rat. (A) fibrin gel, (B) the decellularized liver powder concluding fibrin gel and (C) the decellularized heart powder concluding fibrin gel. Scale bar; (D-F) 50  $\mu$ m.

ラット皮膚癒痕化モデルにおいて、3日目評価においては、大きな差は認められなかった。未処置群において軽度の引きつれ、痂皮が生じ、フィブリン添加群においては痂皮形成、粉末添加群では創傷部乾燥が認められた。これに対して、粉末・フィブリン添加群では、創傷の均一な縮小が認められた。しかしながら、7日目において、未処置群に痂皮が認められたが、細胞浸潤・上皮伸展は認められなかった。粉末・フィブリン添加群では、創傷部への細胞浸潤ならびに周囲組織からの上皮伸展が認められた。

#### 4. 考察

胸部外科領域において、開心術後の閉創痕の治癒過程は個々様々な経過をたどる。その中において、ケロイドや肥厚性癒痕はその機序が明らかにされていない。そのため、術後に脱細胞化組織を足場とし、早期の手術痕の治癒促進をすることで、上記の過程を防ぐことが可能になるのではないかと考えた。ラット創傷モデルにおいて、未治療群と治療群とでは3日目では大きな差は認められなかった。また、脱細胞化粉末添加による炎症惹起は認められなかった。創傷モデル7日目評価から、脱細胞化粉末とフィブリンを併用することにより、創傷部の湿潤環境維持と創傷癒痕化抑制の可能性が示された。加えて、脱細胞化粉末とフィブリン糊の併用により、創傷部への細胞誘導と周辺組織からの上皮伸展が認められた。未処置群では、自己の血液による創傷治癒過程を経るため、組織再構築が不完全な状況が、創傷部のひきつれとなり、かゆみや痛みを引き起こすと考えられる。一方、脱細胞化粉末添加群では、添加している脱細胞化組織が、再構築が完了していない部分においては、その代替補填物として存在し、ひきつれを予防していると考えている。本結果においても、均一な創傷の縮小が見られ、ケロイドや肥厚性癒痕がなく傷の治癒が可能になると考えられる。以上のことより、脱細胞化マトリクス粉末は創傷治癒において有効な材料である可能性が示唆された。