

生体内組織形成術(iBTA)を用いて作製した ウシ由来バイオシートの構造と移植適性

共生基盤学専攻 食品安全・機能性開発講座 細胞組織生物学 今山 知佳

1. 背景と目的

近年開発された生体内組織形成術(iBTA)では、鋳型基材を皮下に2ヶ月間埋植することで必要とする形状の結合組織体が得られるので、これを自家移植用組織として利用する。しかしヒト自家移植では、基材埋植期間が長いことや手術回数が多い等の問題がある。そこで私達は、iBTAを用いて家畜生体内で様々な形と大きさの結合組織体を予め作製しておき off-the-shelf で利用することを発想した。家畜で生産した結合組織体を用いた異種移植技術を開発できれば、緊急時の移植も可能で患者の負担も軽減でき、ヒトだけでなく伴侶動物等の移植医療にも応用可能となる。

私達はこれまで、ウシ皮下に鋳型基材を埋植することで鋳型通りの結合組織体を作製できること、この組織体は膠原細線維束が密に集合した構造を有することを明らかにした。しかし、基材を埋植するウシの生体環境が結合組織体の性状に及ぼす影響、ならびに移植適性は不明である。本研究では、ウシの月齢、埋植部位・期間がシート状結合組織体(バイオシート)の性状に及ぼす影響を調べた。さらにウシ由来バイオシートをイヌ肺動脈幹に移植し、移植適性を形態学的に評価した。

2. 方法

シリコーン製芯棒とスリット付外筒から成る円筒基材をホルスタイン種乾乳牛(61及び98ヶ月齢)の臍部及び腹部に埋植し1-3ヶ月後に回収した。また子牛(2ヶ月齢)の臍部に同型基材を2ヶ月間埋植した。基材を回収して得られたバイオシートの組織構造と物理的強度を調べた。

異種移植試験に用いるバイオシートは乾燥させ、使用時まで70%エタノールで保存した。ビーグル犬(1-3歳、雌、体重約10kg)の肺動脈幹に欠損口を作成し、同形に切り出したバイオシートをパッチ移植した。移植11日~6ヶ月後に移植部及び周辺組織を採取し、組織構造を観察した。

3. 結果と考察

成牛臍部に埋植して作製したバイオシートは埋植期間に伴い膠原線維の高次構造が緻密になり、引張強度が有意に増加した($P < 0.05$)。成牛に2ヶ月間埋植して作製したバイオシートは臍部の方が腹部よりも線維構造が密で引張強度は高かった。子牛臍部に2ヶ月間埋植したバイオシートは成牛同部位・同期間埋植したものに比べて線維構造が疎で引張強度が有意に低かった($P < 0.01$)。以上の結果より、ウシ生体環境はバイオシートの性状に影響することから、埋植条件を制御することで多様な性状の組織体を作製することが可能と考えられた。

異種移植試験では、全ての例において管腔の拡張や狭窄はみられず、血栓塊の付着もなかった。移植部のHEおよびEV染色像では、管腔側直下に弾性線維を含む薄膜構造が、その下層には膠原線維層が観察された。膠原線維層周辺には炎症性細胞が散在性に浸潤しており、バイオシートの分解に起因する炎症が示唆された。走査電子顕微鏡で観察すると、移植部では管腔を内張する扁平な細胞が認められ、移植部横断面では隣接する生体血管から移植部にかけて連続する線維構造が認められた。以上の結果は、移植部において新生肺動脈壁の構築が起きていることを示唆しており、ウシ由来バイオシートは off-the-shelf の血管修復材として異種移植にも応用可能と考えられた。