

3 -2 わが国におけるアカデミアシーズ開発の成功例 難治性皮膚潰瘍治療薬

玉井 克人

大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学寄附講座 教授

損傷組織では局所血流が破綻する結果、組織壊死、壊死由来因子による自然免疫受容体刺激、好中球・マクロファージの浸潤・活性化による壊死組織除去と線維化亢進を経て、瘢痕治癒に辿る。その結果、組織幹細胞をヒエラルキーの頂点とする細胞集団により維持されていた組織の構造・機能は線維性瘢痕への置換により著しく劣化し、また瘢痕治癒を誘導しているTGF- β 刺激は上皮・間葉転換誘導活性により上皮内癌を浸潤癌へと形質転換させるため、上皮組織の慢性瘢痕刺激は瘢痕癌を形成するリスクを著しく高める。すなわち、組織損傷後の炎症反応を制御しつつ失われた組織幹細胞を回復させることができれば、損傷組織の機能的再生を誘導し、併せて瘢痕癌のリスクを低下させると予想する。

我々は、皮膚基底膜の接着分子であるVII型コラーゲンの遺伝子異常により生直後から基底膜レベルで表皮剥離と瘢痕治癒を生涯繰り返し、20~30歳代で瘢痕癌を多発する遺伝性皮膚難病「栄養障害型表皮水疱症」の病態解明、治療法開発研究を進めている。その過程で、表皮水疱症剥離表皮内の壊死組織から大量に放出された核内非ヒストン・クロマチンタンパクHMGB1 (high mobility

group box 1)が血流を介して骨髄内PDGFR α 陽性間葉系細胞を血中動員し、かつその表面にケモカインCXCL12 (SDF-1)の受容体CXCR4発現を誘導する結果、血中動員されたPDGFR α 陽性間葉系細胞は阻血性血管内皮で発現増強しているCXCL12を介して壊死組織周囲に集積し、強い抗炎症分子TSG-6を放出して炎症反応を抑制的に制御しつつ、線維芽細胞や表皮細胞へと分化して機能的組織再生を誘導していることを明らかにした (PNAS 2011、Stem Cells 2015、J Immunol 2015、Sci Rep 2015)。これらの研究成果を背景として、我々は表皮水疱症の難治性潰瘍及び瘢痕形成の新規治療法として、他家骨髄間葉系細胞移植治療を実施し、その安全性及び有効性を検証しつつある。さらに、HMGB1の骨髄間葉系細胞血中動員活性ドメインを同定し、その活性ドメインを利用した血中間葉系細胞増加薬KOI2の開発を進めている。現在、KOI2の表皮水疱症に対する有効性をVII型コラーゲン低形成マウスモデルに対する静脈内KOI2投与により確認するとともに、ヒトに対する安全性確認を目的とした第I相臨床試験を医師主導治験として実施中である。