



# 耳鼻咽喉科初の再生医療等 製品確立に挑む

～鼻腔粘膜細胞シートによる中耳再生治療の革新に向けて～

聴覚は人間にとって重要な感覚の一つであり、生活の質に大きく影響する。癒着性中耳炎や中耳真珠腫などの難治性中耳炎は、手術を施してもその名の通り完治が難しい疾患であり、新規医療の開発が求められている。我々は、近年注目が高まっている再生医療技術を取り入れ、「鼻腔粘膜細胞シート移植による中耳再生」という世界初の研究を10年以上の歳月をかけて進めている。

## 中耳の役割と手術治療の限界

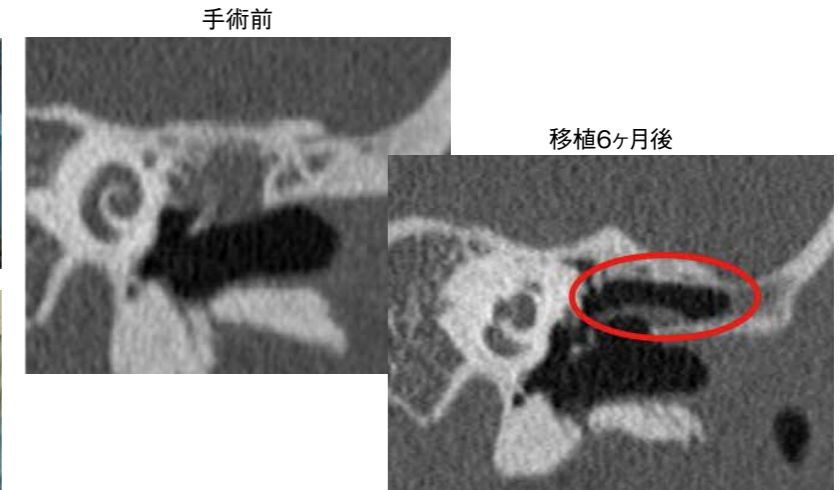
鼓膜の内側にある空間を中耳と呼び、ここでは中耳粘膜を介したガス交換が行われている。この働きが中耳に含気をもたらせて鼓膜の緊張が保たれ、振動して内耳へと音が伝わっている。

この中耳粘膜の働きが悪くなると、鼓膜が中耳側に陥

没して癒着する「癒着性中耳炎」や、「中耳真珠腫」が形成されるなどの難治性中耳炎の原因にもなる。この疾患に対する治療は鼓室形成術という手術が主体であるが、病変を解消する際に、中耳粘膜も除去されてしまうため術後の含気が促されず、再発も起こりやすい。これより中耳粘膜の再生が、術後成績の向上に非常に重要であると考えられ、当科で研究を開始させた。



耳鼻咽喉科学講座  
教授  
小島 博己

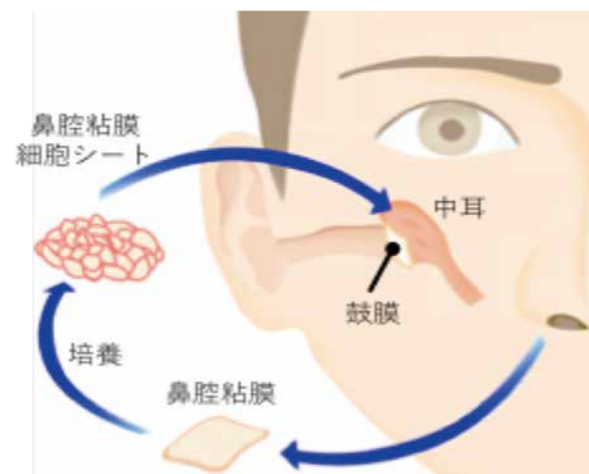


Yamamoto K, et al., NPJ Regen Med, 2017

## 鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳再生

中耳粘膜を再生させるために、近年実用化が進められている温度応答性培養皿で作製する「細胞シート」に注目した。温度応答性培養皿で細胞を培養すると、体温程度の37℃では細胞が増殖し、室温程度の20℃では増殖した細胞が剥がれ「細胞シート」と呼ばれる小型組織として回収することができる。この細胞シートは身体のあらゆる部位に絆創膏のように移植することができるため、角膜、心臓、食道などでも臨床応用がなされ、近年ではiPS細胞を移植する手段としても研究が進められている。

現在は、免疫拒絶反応がなく、安全性の高い自分自身の細胞を細胞シートの元として用いることが多い。この場合、再生部位と性質や機能が類似した細胞を細胞シートの元として選ぶことが重要であり、例えば心筋再生には患者自身の骨格筋細胞シートが、食道粘膜には口腔粘膜細胞シートが用いられている。



本中耳粘膜再生研究では、耳管を通じて中耳とつながっており、かつ局所麻酔のみで低侵襲的に採取できる「鼻腔粘膜」を細胞シートの元として選んだ。動物実験での有用性を確認し<sup>1)</sup>、2014年より、「鼻腔粘膜細胞シート移植による中耳粘膜再生」のヒト臨床研究を世界で初めて5例の移植手術に成功した。CTで観察すると、中耳に含気が再生されており、聴力の改善もみられた<sup>2)</sup> (右上図)。2017年からは聖マリアンナ医科大学と細胞シートの輸送を含む臨床研究を開始し、現在までにさらに7例の移植手術を施行した。いずれの症例においても有害事象はなく、良好な結果が得られている。

\*

鼻腔粘膜細胞シートを一般的な治療として薬のように使用するには、治験を経て「再生医療等製品」として確立する必要がある。日本ではわずか4製品しか確立されておらず、耳鼻咽喉科領域で初の再生医療等製品として確立する意味は大きい。現在は企業の協力も得ながら、慈恵での医師主導治験の準備を行っている。このように、慈恵から世界に先駆けて難治性中耳炎に対する治療法を一新させ、多くの患者の生活の質の向上に役立てたい。

- 1) Yamamoto K, Hama T, Yamato M, Uchimizu H, Sugiyama H, Takagi R, Yaguchi Y, Okano T, Kojima H. The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cell sheets after middle ear surgery in a rabbit model. *Biomaterials*, 2015, 42: 87-93.
- 2) Yamamoto K, Yamato M, Morino T, Sugiyama H, Takagi R, Yaguchi Y, Okano T, Kojima H. Middle ear mucosal regeneration by tissue-engineered cell sheet transplantation. *NPJ Regen Med*, 2017, Article number: 6