

# 機能性タンパク質シルクエラスチン を用いた新規医療材料の開発

研究企画開発部  
ユニット長

川端 慎吾

[お問い合わせ先]  
総務本部 広報部

「三洋化成ニュース」No.488で、機能性タンパク質であるシルクエラスチンが床ずれ（褥瘡）や火傷（熱傷）をはじめとする創傷の治癒材料として可能性があることを紹介した。医療現場では、菌感染に対する抵抗性があり、なおかつ創傷治癒促進を可能とする創傷治癒材料が求められており、特に深い創傷や、糖尿病などにより血流が芳しくない創傷に関してそのニーズが高い。当社では、このような感染リスクのある創傷を含めたあらゆる創傷の治癒促進を可能とする新規医療材料として、シルクエラスチンの開発を進めている。本稿では、シルクエラスチンの特長や創傷治癒材とし

での開発状況並びに今後の展望を紹介する。

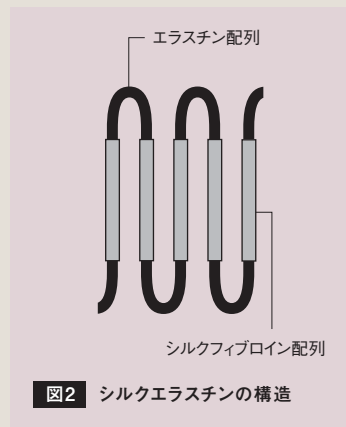
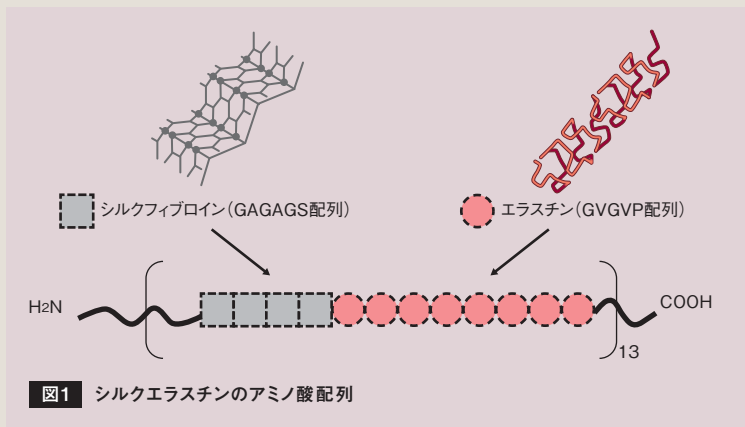
## シルクエラスチンとは

シルクエラスチンは、天然由来のタンパク質であるエラスチンとシルクフィブロインを模倣し、遺伝子組み換えによって作製された人工タンパク質である（図1）。分子内にエラスチン由来配列を多く含むため、細胞親和性（炎症を起こさずに皮膚になじむ特性）が高く、かつ弾性（皮膚にハリを与える特性）に富むことから、創傷治療に適していると考えられる。水溶液中で、シルクエラスチンは低温ではシルクフィブロイン由来配列の水素結合により凝集しているが、

温度上昇により水素結合が弱まり、親水性の高いエラスチン由来配列が水分を構造内部に抱き込んだまま膨潤することによってゲル化する（図2、3）。一度ゲル化したシルクエラスチン水溶液は、液体に戻ることはない不可逆なゲル化物である。このゲル化物は、皮膚を含む軟組織に近い弾性を有する。

## 創傷治癒過程

人体の全体を覆う皮膚は、体重の16%を占めており、さまざまな機能を有している。その構造は筋肉や骨の上に皮下組織、真皮、最表面に表皮を形成している。褥瘡や熱傷に代表される創傷は、圧迫や熱によってこれ



らの皮膚組織が壊死すること  
で生じる。また、擦り傷や切り  
傷に代表される創傷は、物理的  
に皮膚組織が破壊され生じる。  
生じた創傷は深さによって4つ  
に分類されている（表皮に至る  
創傷、真皮に至る創傷、皮下組

織に至る創傷、筋・骨に至る創  
傷）。さらに、皮膚バリアを失い、  
糖尿病などにより血流が芳しく  
ない創傷は、菌感染のリスクが  
高い。

創傷治癒過程は、まず血小板  
が凝集し、血管収縮によって止

血される。その後、体液（滲出  
液）が創傷面に浸潤し、滲出液  
に含まれているサイトカイン  
（細胞などを引き寄せるタンパ  
ク質）によって、炎症細胞（マ  
クロファージなど）が創傷面に  
引き寄せられ（遊走）、壊死組  
織の取り込みや菌の除去が起こ  
る〈炎症期〉。炎症が収まると、  
同じくサイトカインによって線  
維芽細胞（肉芽組織の基となる  
コラーゲンを産生）が創傷面に  
遊走・増殖して、肉芽組織が形  
成される〈増殖期〉。肉芽組織  
が形成されると表皮となる上皮  
細胞が伸展して、肉芽組織は癒  
痕組織（組織化）へと変化して  
いく〈成熟期〉。上皮化が完了  
すると、治癒完了となる。

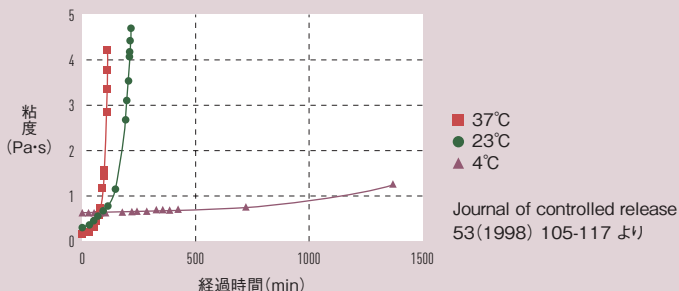


図3 シルクエラスチンの粘度変化

## 創傷治癒材の開発

従来の創傷治療に用いる医療  
機器は、図4で示す通り、創傷  
の深さと菌感染のリスクに応じ  
て使い分けられている。比較的  
浅い創傷では、「湿潤環境の維持  
」を目的に創傷被覆材や軟こう  
が使われる。その中で菌感染  
リスクが低い創傷では、カルボ  
キシメチルセルロース (CMC)  
などが用いられ、菌感染リス  
クが高い創傷では、静菌作用を  
有する銀イオン配合のハイドロ  
コロイドなどが用いられる。

創傷治癒材としてのシルクエ  
ラスチンの特長は、水溶液が患  
部に広がり体温でゲル化するた  
め、創傷被覆材や軟こうに比  
べて複雑な創傷部においても高  
い密着性と追随性を発揮できる点

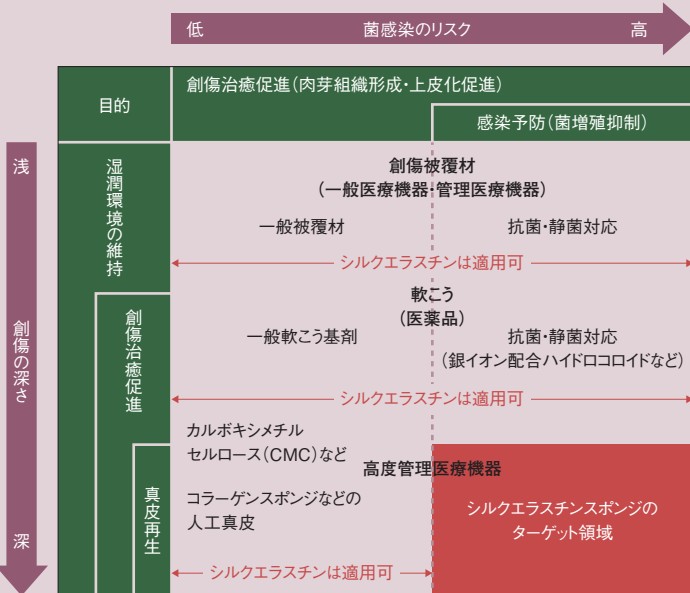
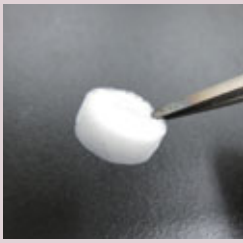
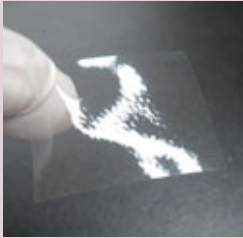


図4 創傷治癒材料の使い分け

シルクエラスチンおよびシルクエラスチンスポンジは、現在開発中のものであり、現時点で商品化はしていません。



シルクエラスチンスポンジ



シルクエラスチンフィルム

図5 成形シルクエラスチン

である。シルクエラスチンゲルは「湿潤環境の維持」に加え、創傷面の安静を保つ「創傷の保護」機能を有する。また、細胞親和性が高いため、炎症期や増殖・成熟期に必要な細胞の遊走・増殖を促進する（「創傷治癒促進」）。さらに、シルクエラスチンは菌感染拡大に対する抵抗性が高いため、菌感染リスクが高い創傷においても有効な創傷治癒材となり得る。

一方、比較的深くかつ菌感染リスクが低い創傷では、「創傷治癒促進」を目的に、細胞親和

性が高いコラーゲンを用いて、細胞の足場となりやすいスポンジ状にしたコラーゲンスポンジなどが用いられている。しかし、菌感染にぜい弱なコラーゲンスポンジは、比較的深くかつ菌感染リスクも高い創傷には適さないため、創傷治癒促進効果は劣るが軟こうが転用されるのが現状である。よって、臨床現場では菌感染に強くかつ創傷治癒促進効果が高い創傷治癒材が求められている。

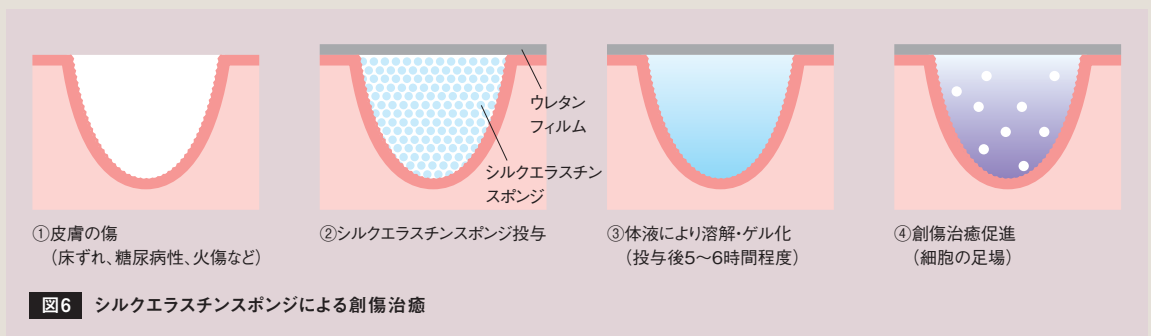
当社はこのニーズに応えるため、独自の界面制御技術により、シルクエラスチンをさまざまな密度、厚みで加工可能なスポンジ形状（シルクエラスチンスポンジ）やフィルム形状（シルクエラスチンフィルム）に加工することを可能にした（図5）。シルクエラスチンは菌感染拡大に対する抵抗性も高いため、シルクエラスチンスポンジは比較的深くかつ菌感染リスクの高い創傷にも有効な材料となり得ると考えている。

### シルクエラスチンスポンジの創傷治癒効果

その作用機序は以下のように

考えている。水溶液ではなくスポンジ状に加工して投与することで、創傷面からの滲出液をスポンジが吸収し、シルクエラスチンが溶解する。高濃度の滲出液を含む溶液が、創傷面全体に広がりゲル化する（図6）。創傷面で形成された滲出液を含んだゲルは創傷面への密着性が非常に高いため、優れた「創傷の保護」や「湿潤環境の維持」機能をもたらす。加えて、ゲルに内包されている滲出液由来のサイトカインや、細胞親和性の高いシルクエラスチンの効果により、創傷面全体で炎症期に必須なマクロファージの遊走や皮膚再生をつかさどる線維芽細胞の遊走・増殖が促進される。これらの作用によって、創傷面の「菌増殖抑制」や「創傷治癒促進」につながると考えている。

図7はシルクエラスチンゲルに滲出液由来のサイトカインがどの程度含まれているかを測定した結果である。実験方法は、健常モルモットの背部に皮膚欠損（全層欠損創）を作製する。その後、シルクエラスチンスポンジを創傷面に投与し、ポリウレタンフィルムを貼付する。投



与12時間後に、創傷面でゲル化したシルクエラスチンゲルを摘出し、含まれるサイトカインのうち、線維芽細胞の増殖に寄与するbFGFや抗炎症に関与するIL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ について定量した。その結果、創傷面をPBS（リン酸緩衝液）で洗浄・回収した液に含まれているサイトカインと比較して、シルクエ

ラスチン群は2~10倍程度多く含まれていた。図8は、図7と同様の動物実験モデルにて、創傷面に緑膿菌を播種した後、シルクエラスチンを投与し、治療3日目に創傷面を摘出し、細菌コロニー法を用いて創傷面に存在する菌数を測定した結果である。その結果、従来品（CMCゲル品）では菌増殖を抑制するこ

とはできなかったが、シルクエラスチンでは抑制できた。

図9は、図7と同様の動物実験モデルにて、治療5日目に組織学的評価（HE染色）を実施して肉芽組織形成を評価した結果である。ポリウレタンフィルムのみでは、肉芽組織がほとんど形成されていないのに対して、シルクエラスチンスポンジを使用すると、創傷面全体で肉芽組織形成が認められ、シルクエラスチンの高い肉芽組織形成促進効果を裏付けている。

これらの結果から、創傷治療材としてのシルクエラスチンスポンジは、従来の医療機器では適用が難しかった、感染リスクが高くかつ創傷深度の深い創傷に対して、非常に有効な医療材料となり得ると考えている。今後は、生物学的安全性試験実施を経て、医師主導治験にて臨床POC（Proof of concept）を確立させていく。高齢化社会を迎えるにあたり、高齢者の褥瘡や糖尿病性皮膚潰瘍などの難治性皮膚潰瘍の増加が危惧されるなか、シルクエラスチンがこれら創傷の治療促進をもたらし、高齢者のQOL（Quality of life）向上に貢献できると考える。

なお、本開発は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の平成28年度産学連携医療イノベーション創出プログラム（ACT-M）に支援いただき、京都大学大学院形成外科学教室とともに推進している。

