

AHL(アシル化ホモセリンラクトン)の発毛促進メカニズム

東京大学大学院医学系研究科創傷看護学分野 峰松 健夫

この度、第43回日本創傷治癒学会学術集会におきまして研究奨励賞受賞という光栄に与りました。ご指導を頂きました諸先生方に、この場を借りて御礼申し上げます。

近年、私たちはAHL(アシル化ホモセリンラクトン)という物質に注目し、研究を行っております。AHLとは γ -ブチロラクトン($C_4H_6O_2$)にアシル基($R-CO-$)がアミド結合した分子であり、アシル鎖の炭素数が12個のN-(3-オキソドデカノイル)-L-ホモセリンラクトン($3O-C_{12}-HSL$)は緑膿菌のクオラムセンシングにおけるオートインデューサーとして良く知られています。クオラムセンシングとは、細菌がオートインデューサーを分泌し、同時にその環境濃度(つまり周囲の細菌密度)を検知するシステムであり、オートインデューサーの環境濃度が閾値を超えた時に各種遺伝子の発現が惹起されます。緑膿菌では、多くの病原因子の発現がクオラムセンシングで制御されており、創傷感染を引き起こすメカニズムの一つとして重要視されています。

$3O-C_{12}-HSL$ は、緑膿菌の宿主である哺乳類の細胞に対してもシグナル伝達物質としての機能を有し、様々な作用が報告されています。私たちはこれまで、創傷治癒促進効果(図1A)および発毛促進効果(図1B)を報告してきました¹⁻³。創傷治癒と発毛周期の制御には共通した分子やシグナル伝達経路が関与しているため、 $3O-C_{12}-HSL$ が両者に効果を発揮することは合理的に理解されます。

$3O-C_{12}-HSL$ は約300 Daの脂溶性分子であり、経皮的な局所投与が可能であることなどから、将来は創傷治癒促進剤、発毛促進剤としての臨床応用が期待されますが、そのためにはまず作用メカニズムが解明されなければなりません。

私たちは、 $3O-C_{12}-HSL$ の作用メカニズムとして2つの経路、つまりMAPKカスケードの活性化を介した種々の遺伝子発現の活性化および酸化ストレスの低減作用を仮定しています。今回の発表では前者について、特に発毛周期関連因子の発現動態を網羅的に解析した結果を報告しました。AHLを経皮的に投与したマウス皮膚において、最も顕著に発現が促進されるのはヘアケラチン類でした。また、バルジ細胞や毛乳頭細胞の活性化を示す遺伝子の有意な発現増加を認められました。興味深いことに、自己免疫の抑制作用を有する遺伝子が多く発現増加を示しました。円形脱毛症などでは、自己免疫の異常が関与していることが明らかにされ



NEWS
LETTER

日本創傷治癒学会

2014.3
No.80

●日本創傷治癒学会事務局

〒160-8582

東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部外科学教室内

tel.03-3351-4774

fax.03-3355-4707

e-mail: info@jswh.com

URL: <http://www.jswh.com>

ていることから、これらの発現増加も発毛促進に寄与している可能性が考えられます。一方、3O-C₁₂-HSLの投与は、発毛周期の制御で中心的役割を果たしているWnt/ β -catenin経路を活性化しないことも明らかとなりました。

今後は、これらの遺伝子発現を制御するMAPKカスケードの詳細な解析とシグナルの起点となる受容体の同定を行い、3O-C₁₂-HSLの作用メカニズムの全貌を解明していきたいと考えています。

また、今回の網羅的解析の結果は様々なサイトカイン、成長因子、酵素などの発現動態も含まれており、これらは発毛促進だけではなく創傷治癒促進にも寄与していると考えられます。

[参 考 文 献]

1. Nakagami G, Minematsu T, Asada M et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 62: 157-163. 2011.
2. Paes C, Nakagami G, Minematsu T et al. Biochem Biophys Res Commun. 427: 273-279. 2012
3. Minematsu T, Nishijima Y, Huang L et al. Plast Reconstr Surg-GO. 1: e60. 2013.

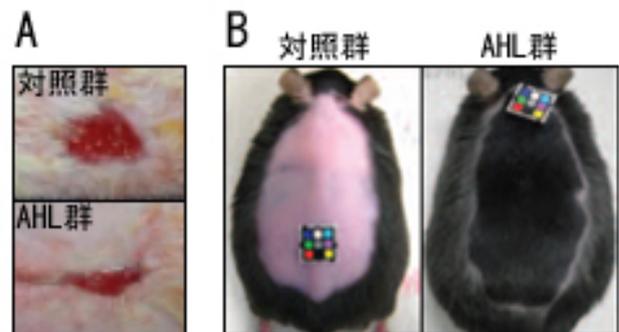


図1 AHLの創傷治癒促進効果(A)と発毛促進効果(B)

リンパ浮腫の脂肪由来幹細胞を用いたリンパ管再生療法を目指して

長崎大学医歯薬学総合研究科 形成再建外科学 吉田 周平

2013年11月第43回日本創傷治癒学会において奨励賞を頂くことができました。歴史ある由緒正しき賞を受賞できたことは身に余る光栄です。

今回受賞した私の研究タイトルは「下肢リンパ浮腫モデルにおける脂肪由来幹細胞を用いたリンパ管再生療法」というものです。

リンパ浮腫は一旦発症し始めると緩徐に進行し生体の様々な個所に発症します。また年齢も広範囲に及び原因不明の特発性のものから頻度の多い四肢放射線照射後の続発性の原因のものまであります。リンパ浮腫は機能低下・ADL低下を引き起こし、局所的にも易感染性となり難治性の創傷治癒障害も引き起こします。その他、直接・間接的影響により悪性化の危険性も孕んでおります。

リンパというと、その細さと透明さにより肉眼ではほとんど見ることはできず、確認して見たことがあると云う方は少数ではないかと思えます。

それゆえ軽視されがちで、治療法研究が盛んに行われ始めたのはここ10数年程度です。しかしリンパは末梢から中枢への循環において静脈では回収しきれない1割程度を担っており、組織間液のアルブミンなどの高分子を回収する重要な役割を担っております。リンパ液を末梢から中枢へ運ぶ主要な経路は集合リンパ管といますがこれは通る場所はおおよそ限定しており、その場所を障害することでリンパ流の停滞は容易に発生致します。リンパ流の停滞は徐々に進行し前述したような様々な障害を引き起こします。

続発性、特にリンパ節廓清術後のリンパ浮腫に限れば多くの患者例を挙げるまでもなく、術後浮腫を生じていても次第に消失していくことは日々の臨床で多く経験されます。リンパ節は再生しませんが、自己のリンパ管再生能はあります。

リンパ浮腫患者として進行性病変をたどる場合は基本的にもともとリンパ流機能が低いか、リンパ管新生能力自体が弱いかのいずれか、あるいは両方が推定されます。

現在のリンパ浮腫治療には、そのいずれもが患者が持つリンパ管機能やリンパ管再生能力を基本としており効果は限定的であると危惧されます。

幹細胞投与は細胞あるいは分子レベルで再生能を高める治療です。脂肪由来幹細胞は誘導条件により3胚葉全てに分化可能であり、リンパ・網内系の再生が期待されます。特に脈管において、リンパ管は最も構造が単純であり、再生が期待されます。

リンパ浮腫の組織増大はリンパ流の停滞とそれに伴う脂肪組織、線維組織の過剰形成が起きることが原因と考えられています。進行性のリンパ浮腫の組織量減量のためにはリンパ流の改善とともに何らかの組織減量術も必要となります。組織減量術を行う場合リンパ管の損傷は必発でありリンパ管を再生させる治療は今後確実に必要になってまいります。また現在リンパ管静脈吻合に加えてリンパ管やリンパ節移植が試みられていますが、どちらも最終的なリンパ流の再開はリンパ管再生を期待して行われている治療であります。脂肪幹細胞を用いたリンパ管再生療法は単独投与によるリンパ浮腫治療効果が期待されるのは勿論であります。前述のようにリンパ浮腫になる症例は元来リンパ管再生能が低いことが考えられ脂肪幹細胞を用いたリンパ管再生療法は手術と併用することでも高い効果が期待されます。

また先天性のリンパ浮腫はリンパ管内皮細胞にあるリンパ管新生因子レセプターの障害があることが考えられており脂肪幹細胞を正常リンパ管内皮細胞への分化を誘導することで治療することも期待できます。

このように脂肪由来幹細胞を用いたリンパ管再生療法はリンパ浮腫治療において高い効果が期待されます。今後この治療法が発展することを心より願っております。

腹痛、腹部膨満感に

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

100

ダイケンチュウトウ
ツムラ大建中湯
エキス顆粒(医療用)

薬価基準収載



- 腸管通過障害に伴う腹痛、腹部膨満感に効果があります。^{1)~4)}
- 次の3つの機序による腸管運動亢進作用を示します。
 - 1) セロトニン3型、4型受容体を介するアセチルコリン遊離促進(イス、ラット、*in vitro*)^{5)~7)}
 - 2) 消化管運動亢進ホルモンであるモチリンの分泌促進(ヒト)⁸⁾
 - 3) 知覚神経におけるTRPV1チャンネルを介した作用(*in vitro*)⁹⁾
- CGRP、アドレノメデュリンを介して腸管(小腸、大腸)血流量を増加させます。(ラット)¹⁰⁾¹¹⁾
- アドレノメデュリンなどを介した抗炎症作用を示します。(マウス)¹²⁾
- 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告されました。(ラット)¹³⁾
- 重大な副作用は、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)です。

TRPV1 : transient receptor potential V1 CGRP : calcitonin gene-related peptide

効能又は効果

腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの

用法及び用量

通常、成人1日15.0gを2~3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

使用上の注意(全文記載)

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝機能障害のある患者[肝機能障害が悪化するおそれがある。] 2.重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。(2)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。3.副作用 副作用発生状況の概要 副作用発現頻度調査(2010年4月~2012年3月)において、3,284例中、64例(1.9%)72件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。(1)重大な副作用 1)間質性肺炎(頻度不明): 咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。2)肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTPの上昇等に伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(2)その他の副作用

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}			発疹、蕁麻疹等
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP等の上昇を含む)		
消化器	腹痛	悪心、下痢	腹部膨満、胃部不快感、嘔吐

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

*その他の詳細につきましては製品添付文書をご覧ください。

【文献】 1) Yoshikawa, K. et al. Surg Today. 2012, 42(7), p.646. 2) 壁島康郎ほか. 日消外会誌. 2005, 38(6), p.592. 3) 三木智雄ほか. Prog Med. 2000, 20(5), p.1110. 4) Horiuchi, A. et al. Gastroenterol. Res. 2010, 3(4), p.151. 5) Shibata, C. et al. Surgery. 1999, 126(5), p.918. 6) Satoh, K. et al. Dig. Dis. Sci. 2001, 46(2), p.250. 7) Tokita, Y. et al. J Pharmacol Sci. 2007, 104(4), p.303. 8) Nagano, T. et al. Peptide Science 1998, 1999, p.329. 9) 株式会社ツムラ社内資料 10) Kono, T. et al. J Surg Res. 2008, 150(1), p.78. 11) Kono, T. et al. J Gastroenterol. 2011, 46(10), p.1187. 12) Kono, T. et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2010, 4(2), p.161. 13) 香取征典ほか. Prog Med. 2012, 32(9), p.1973.



株式会社 **ツムラ**

<http://www.tsumura.co.jp/>

●資料請求・お問い合わせは弊社MR、またはお客様相談窓口まで。Tel.0120-329-970

(2013年1月制作)

■使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。 VO-1001