

## AHLによる創傷治癒促進の分子機序解明に向けて

慶應義塾大学医学部眼科学教室光生物学グループ 池田 真一  
東京大学大学院医学系研究科創傷看護学分野

この度、第45回創傷治癒学会において研究奨励賞という身に余る賞を賜りました。これも偏に共同研究者であります真田弘美教授、峰松健夫先生、仲上豪二郎先生をはじめとした皆様方のおかげであり、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

私共の研究室ではアシル化ホモセリンラクトン(AHL)の皮膚への塗布効果に関して研究を進めてまいりました。低濃度AHLの塗布により発毛効果や上皮化促進、筋線維芽細胞分化を促進することによる創収縮の促進など様々な効果があることを報告してまいりました。しかしながら、その際に皮膚の細胞では何が起きているのか?それらはどのような分子機序によって起きているのかという点に関しては不明のままでありました。また、高濃度のAHLは細胞死を誘導したり炎症を惹起したりなどの個体にとって負の影響を及ぼすことも知られております。AHLを臨床応用することを考えたときに負の影響を排除しつつ、我々にとって好ましい影響のみを表出するためには、その分子機序の理解は必須でありました。

私は皮膚線維芽細胞を対象とし、AHL作用の分子機序を試みました。まず、低濃度から高濃度までのAHL処理を施したところ、高濃度ではアポトーシスが生じ、これにはProtein Kinase C delta (PKC  $\delta$ )が関与することを示しました(第44回創傷治癒学会において口頭発表)。一方で、低濃度では筋線維芽細胞分化が生じ、mammalian target of rapamycin (mTOR)経路の活性化が認められました。mTORが筋線維芽細胞分化に関与するかどうかを検証するために、mTOR阻害剤であるrapamycinの存在下で低濃度AHL処理を施すと筋線維芽細胞への分化が抑制されました。さらに、低濃度AHLを創の肉芽組織に塗布すると肉芽組織の細胞においてmTORの活性化が認められました。

以上のようにAHL作用に関して、高濃度ではPKC  $\delta$ が、低濃度ではmTORがその分子機序となることが示唆されました。また、この2つの分子が相互作用している可能性を示すデータも得られており、更なる詳細な分子機序を示す必要はあるものの、これらの分子をモニターすることでAHLを安全に使用できる可能性が示されました。



NEWS  
LETTER

日本創傷治癒学会

2016.5  
No.93

●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

医学部形成外科学教室内

tel.03-3351-4774

fax.03-3352-1054

e-mail: info@jswh.com

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

## 日本創傷治癒学会研究奨励賞を受賞いたしました

慶應義塾大学医学部病理学教室 下田 将之

平成27年11月30日～12月1日に開催されました第45回日本創傷治癒学会に於きまして、研究奨励賞を受賞させて頂きました。このような名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じております。会長の赤坂喜清先生、選考委員の先生方、理事の先生方にこの誌面をお借りしまして厚く御礼申し上げます。

潰瘍性大腸炎は、再燃・緩解を繰り返す難治性の特発性炎症性腸疾患です。ADAM17(a disintegrin and metalloproteinase-17)はTNF- $\alpha$ を活性化する主要な sheddase として知られ、これまでにADAM17の活性が潰瘍性大腸炎腸管粘膜で上昇している報告があるものの、その意義については十分解明されておられません。今回我々は、インターフェロン反応性に種々の臓器でADAM17遺伝子を欠損したマウス(Adam17/Mx1マウス)を用いてDSS誘導性大腸炎モデルを作製・検討するとともに、免疫組織学的にヒト潰瘍性大腸炎組織を解析することにより、潰瘍性大腸炎におけるADAM17の役割解析を行いました。

DSS誘導性大腸炎モデルにおいて、Adam17/Mx1マウスでは野生型マウスと比較して体重減少や生存率の悪化が認められるとともに、組織学的に潰瘍病変の拡大、腸管上皮におけるBrdUの取り込み低下や粘液産生低下が見られました。興味深いことに、DSS投与後、野生型マウスではADAM17は再生性変化を示す腸管上皮細胞で高発現しpEGFRの発現上昇が認められたものの、Adam17/

Mx1マウスの腸管上皮ではADAM17の発現消失とともにpEGFR発現の低下していることがわかりました。さらに、siRNAあるいは合成阻害剤を用いてADAM17-EGFRシグナルを阻害することにより、培養腸管上皮細胞における細胞増殖能低下およびgoblet細胞への分化能低下が認められました。ヒト潰瘍性大腸炎組織を用いた免疫染色では、腸管上皮におけるADAM17の発現レベルが細胞増殖能や粘液産生量と正の相関を示すことが明らかとなりました。以上の結果から、腸管上皮で発現するADAM17がEGFRリガンドのsheddingとEGFR signalingの活性化を介して、潰瘍性大腸炎の修復過程における上皮再生や粘液産生に重要な役割を果たしていると考えられます。

最後になりましたが、本研究の御指導を頂きました岡田保典教授、日頃よりお世話になっております慶應義塾大学医学部病理学教室・病理診断部の先生方、技師や事務の方々に深謝申し上げます。今回の研究奨励賞を励みとし、今後もさらに研究成果を上げられるよう努力していく所存でございます。今後とも御指導・御鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

## 神経再生治療を目的とした新規シュワン細胞作製および移植治療の検討

京都府立医科大学医学部 形成外科 素輪 善弘

第45回日本創傷治癒学会学術集会におきまして研究奨励賞を頂きました。自身の生前より長く存続する伝統ある学会においてこのような賞を頂き大変光栄に感じております。ご指導を賜りました諸先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

私の研究テーマは末梢神経再生です。シュワン細胞は、神経栄養および神経保護因子の産生、ラミニン等の細胞外マトリックスの産生、ミエリン形成等を行うことにより、末梢神経再生に重要な役割を担っております。外傷に伴う神経欠損や様々なシュワン細胞機能不全症に対して、自家シュワン細胞を移植することができれば理想的な再生医療になると期待されます。しかし神経の採取は患者への侵襲が大きく、どうしても二次的な神経損傷を回避できない、また供給できるシュワン細胞の数が不十分なことが多いといった障害がありました。

そこで当初は、脂肪組織より採取した体性幹細胞をあらかじめシュワン様細胞に分化誘導するアプローチを実践しておりましたが、その機序については不明な点が多く、体性幹細胞は非常にヘテロな細胞集団であり、由来の不明な細胞も混在している可能性があり、臨床における利用においてそのバリデーションにまだまだ難があると考えました。一方、ES細胞やiPS細胞は手技の煩雑さや倫理的問題に加えて移植後に残存した多能性細胞が腫瘍化する危険性があります。

最近、心筋細胞や肝細胞などが、線維芽細胞から直接誘導できることが示されております。もし、患者から低侵襲に採取できる線維芽細胞から、シュワン細胞を直接作り出すことができれば、侵襲が低く癌化の危険性も低い、新しい移植用自家シュワン細胞を作り出す技術につながることを期待できます。今回の研究でiPS細胞とは異なるこのDirect reprogrammingという特殊な技法で末梢組織の体細胞から神経再生に有用なシュワン細胞へと直接誘導するカギとなる2つのマスター遺伝子を発見することができました。今後、瘢痕に埋もれた慢性神経損傷(脊髄損傷を含む)部位に、これらの因子を強制発現させることでシュワン細胞に転換させ、神経再生を促進させるといった(In vivo direct reprogramming)夢のような治療の実現を目指していきたいと考えております。これからも精力的に本研究を継続していく所存ですので、皆さまのご指導よろしくお願い申し上げます。

## WRRに会員の論文が掲載されました

会員の論文がWound Repair and RegenerationのVolume24 Issue No.1に掲載されました。論文名、会員の著者は下記の通りです。

投稿規程に関しましては、Wiley Online Libraryの本ジャーナルホームページの右側にあるナビゲーションバーより、〈JOURNAL MENU〉⇒〈FOR CONTRIBUTORS〉⇒〈Author Guidelines〉をクリックいただくか、以下のURL先を直接検索窓にコピー&ペーストして入手ください。

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1524-475X/homepage/ForAuthors.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1524-475X/homepage/ForAuthors.html)

なお、投稿方法については、円滑な審査を行うために、2004年度よりオンライン投稿を推奨しております。

---

酒井 成貴 先生(慶應義塾大学医学部 形成外科学教室)

田畑 泰彦 先生(京都大学再生医科学研究所)

貴志 和生 先生(慶應義塾大学医学部 形成外科学教室)

「Local release of pioglitazone (a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist) accelerates proliferation and remodeling phases of wound healing」

P.57～64

---

宮本 正章 先生(日本医科大学付属病院 循環器内科)

田畑 泰彦 先生(京都大学再生医科学研究所)

百束 比古 先生(日本医科大学)

水野 博司 先生(順天堂大学大学院医学研究科・医学部 形成外科学講座)

「Proapoptotic effect of control-released basic fibroblast growth factor on skin wound healing in a diabetic mouse model」

P.65～74

---

大浦 紀彦 先生(杏林大学医学部 形成外科)

「Presepsin as a predictor of critical colonization in CLI hemodialysis patients」

P.189～194