

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
発生分化機能再建学(形成外科)における
私の研究変遷と現況

秋田 定伯

当教室での研究は、1960年代から、広範囲熱傷の際の同種皮膚移植の一時的生着過程、及び関連した移植免疫を中心とした研究体制をとっていましたが、1990年代に入り、先天異常の中でも頭蓋顎顔面領域の発生機序(口唇裂、口蓋裂、頭蓋早期癒合症など)および治療法の検討、頭蓋顎顔面領域への骨移植の効果検討、更には手指再接着時における骨髄静脈灌流の検討などを経て、1996年頃より、分子生物学研究が加わりました。これにより、先天異常・創傷治癒・皮弁生理・腫瘍など、当科で取り扱う疾患の病態解明・治療方法を細胞・分子レベルで行うこととなりました。

私自身は1993年から1996年米国ロスアンジェルス(Cedars-Sinai Medical Center(循環器、肝疾患の分野での名声が高い)(特に循環器でのSwan-GanzのカテーテルのDr.SwanとDr.Ganz、心不全分類のForrester分類のDr. Forrester、肝移植ではAchilles A. Demetriouが有名です)で research fellow 及びscientist として、大学院時代からの研究テーマの発展を期するべく、具体的には、トランスジェニック・マウス及びノックアウト・マウスを用いた生体分子生物学を研究しました。現地での研究テーマは、ボス(Shlomo Melmed 先生、内分泌学の中でも下垂体分野での第一人者で、現在UCLAのSenior Vice Presidentを兼任している)のもとで、1993年当時注目され始めた、白血病抑制因子(Leukemia Inhibitory Factor, LIF)の下垂体特異的発現マウスの作成・発現・制御と反対にLIFノックアウトマウスでの下垂体ホルモン発現・分泌の研究を行いました(文献:1-4)。一見、診療科としての形成外科と全く関係の無

2005年3月 Beverwijk, NetherlandsでのRed Cross Hospitalでの招待講演の後、左から秋田、Middelkoop先生(2004年度ヨーロッパ創傷治癒学会(ETRS)会長)、秋野、オランダ熱傷財団事務所が後方の建物(Red Cross Hospitalは徒歩数分の距離にある)

ホームページにカラーの写真を掲載しています
URL: <http://www.jswh.com>



NEWS
LETTER

日本創傷治癒学会

2005.6
No.27

●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. 03-3353-1211

(内線62269)

fax.03-3353-2681

e-mail: info@jswh.com

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

い研究と当時の私自身でさえ考えておりましたが、帰国後から現在までの研究内容と照らし合わせた時に、非常に貴重な経験を積ませていただけたのではないと考えております。つまり、生体内の内分泌作用、標的組織・器官での antocrine/paracrine システムを介したタンパクの発現、転写調節様式、細胞内への各種情報伝達機構、細胞の増殖と分化のメカニズムなど、どれもが現在も必要不可欠なリサーチの検討事項です。また、これら scientific な事項のみではなく、全く異分野の研究者たちと、開放的な雰囲気の中で大いに討論する習慣が身に付き、下手なりにも英語で思考し、発表することがあまり億劫にならなくなりました。更に、研究生活の公私を通じて、世界中の人たち(研究に関する人たちばかりではなく、それ以外でも)と交流し、現在にも一部継続しています。

1996年からは、形成外科で、主に、LIFの発現制御を移植免疫・組織(頭蓋骨)発現などの検討を行い、主にサイトカインを用いた頭蓋骨・皮弁など局所での発現を研究しておりましたが(文献:5-8、12)、2000年頃からの体性幹細胞の分離と研究が世界的に進むにつれ、当科でもヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた研究を開始しました。特にヒト骨髄由来間葉系幹細胞(human mesenchymal stem cell, hMSC)は非常に特異的な細胞性質を持ち、細胞を用いた再生

医学に充分応用可能であることがわかり、皮膚軟部組織欠損モデル、骨再生モデルなどで有効であることがわかってきました(文献:9-11、13-15)。

研究体制としては、形成外科の教室員の博士論文研究を中心とし、2002年から大学院 大講座制へ移行したことから、同じ講座の発生分化機能再建学(神経解剖)の秋野先生とも共同研究体制をとっています。秋野先生は、Cedars-Sinai Medical Centerでの同窓であります。更にわれわれのmentorとして、共に大学院時代からお世話になった山下俊一教授(長崎大学 原研細胞、現在 世界保健機構(WHO)医療専門官として出向中、写真参考)がいます。

当科での研究は、形成外科の診療科としての性格と同じように、多くの診療科・研究科にまたがる内容で創傷治癒学を進めています。これは、「創傷」及び「創傷治癒機転」の研究内容が、広く・深く横断的であり、また、いかなるヒトも「ケガ」をすることからも基本的かつ重要な研究課題であることと診療内容が類似しています。このような形成外科の特徴からも、今後は多くの共同研究者・施設と共同研究を展開する予定です。

過去40余年の長崎大学形成外科学教室の臨床治験の歴史は、再建学と先天異常学の進歩と共にあ



Red Cross Hospitalでの講演会の案内板



2005年3月 GenevaのWHO本部会議場での特別講演の後、左から秋野、秋田、山下教授(現WHO医療専門官)

りました。今後は、再生医学を取り入れた、「形成再生学」の発展に寄与したいと考えております。また、特に世界中との交流、国際貢献は重要と考えており、この分野でも学会その他に積極的に参加することになっています。

文献

1. Akita S, Webster J, Ren SG, Takino H, Said J, Zand O, Melmed S. Human and murine pituitary expression of leukemia inhibitory factor. Novel intrapituitary regulation of adrenocorticotropin hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest.* 95(3):1288-1298, 1995.
2. Akita S, Malkin J, Melmed S. Disrupted murine leukemia inhibitory factor (LIF) gene attenuates adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion. *Endocrinology.* 137(7):3140-3143, 1996.
3. Akita S, Conn PM, Melmed S. Leukemia inhibitory factor (LIF) induces acute adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in fetal rhesus macaque primates: a novel dynamic test of pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(11):4170-4178, 1996.
4. Akita S, Readhead C, Stefaneanu L, Fine J, Tampanaru-Sarmesiu A, Kovacs K, Melmed S. Pituitary-directed leukemia inhibitory factor transgene forms Rathke's cleft cysts and impairs adult pituitary function. A model for human pituitary Rathke's cysts. *J Clin Invest.* 99:2462-2469, 1997.
5. Rashid MA, Akita S, Razzaque MS, Yoshimoto H, Ishihara H, Fujii T, Tanaka K, Taguchi T. Coadministration of basic fibroblast growth factor and sucrose octasulfate (sucralfate) facilitates the rat dorsal flap survival and viability. *Plast Reconstr Surg.* 103:941-948, 1999.
6. Akita S, Ishihara H, Rashid MA, Fujii T. Leukemia inhibitory factor (LIF) gene improves skin allograft survival in the mouse model. *Transplantation.* 70: 1026-1031, 2000.
7. Dazai S, Akita S, Hirano A, Rashid MA, Naito S, Akino K, Fujii T. Leukemia inhibitory factor enhances bone formation in calvarial bone defect. *J Craniofac Surg.* 11:513-520, 2000.
8. Akita S, Rashid MA, Ishihara H, Daian T, Dazai S, Fujii T. Cytokine-dependent gp130 receptor subunit regulates rat modified axial-pattern epigastric flap. *J Invest Sug.* 15:137-151, 2002
9. Akino K, Mineta T, Fukui M, Fujii T, Akita S. Bone morphogenetic protein-2 regulates proliferation of human mesenchymal stem cells. *Wound Rep Reg.* 11: 354-360, 2003
10. Akita S, Nakagawa H, Akino K, Fukui M, Fujii T. Cellules souches pour la cicatrisation des plaies cutanees *Journal des Plaies et Cicatrisations* 8: 13-17, 2003
11. Akita S, Fukui M, Nakagawa H, Fujii T, Akino K. Cranial bone defect healing is accelerated by mesenchymal stem cell by co-administration of bone morphogenetic protein-2 and basic fibroblast growth factor. *Wound Repair Regen.* 12: 254-261, 2004



WHO講演会の案内板



講演の後、WHO総長 (Director-General) の Dr. Lee Jong-Wookから部屋に招待されたときの様子、中央がDr. Lee。講演の内容のほか、昨年のTsunami disasterについてのWHOの対応を話していただきました。

12. Akita S, Daian T, Ishihara H, Fujii T, Akino K. Leukemia inhibitory factor-transfected embryonic fibroblasts and vascular endothelial growth factor successfully improve the skin substitute wound healing by increasing angiogenesis and matrix production. *J Dermatol Sci* 36: 11-23, 2004

13. Nakagawa H, Akita S, Fukui M, Fujii T, Akino K. Human mesenchymal stem cells successfully improve skin-substitute wound healing. *Brit J Dermatol*, *in press*

14. Akino K, Minoda T, Akita S. Early cellular changes of human mesenchymal stem cells and their interaction with other cell types. *Wound Repair Regen*, *in press*.

15. Fukui M, Akita S, Akino K. Ectopic bone formation facilitated by human mesenchymal stem cells and osteogenic cytokines via nutrient vessel injection in a nude rat model. *Wound Repair Regen*, *in press*.

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Volume13 No.2に掲載されました。論文名、著者は下記の通りです。

投稿規程に関しましては、Blackwell Publishing Synergy Web site (<http://www.blackwell-synergy.com>)にありますWRR学会誌のページ、又は各巻頭に掲載されておりますInformation for authorsをご参照下さい。なお、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。

1. 深井 孝郎 先生 北里大学形成外科
「Wound healing in denervated rat skin」
P.175～180
2. 辻 晋作 先生 埼玉医科大学形成外科
「Analysis of ischemia-reperfusion injury in a microcirculatory model of pressure ulcers」
P.209～215

第35回 日本創傷治癒学会のご案内

第35回日本創傷治癒学会 会長
熊谷 憲夫 聖マリアンナ医科大学形成外科

第35回日本創傷治癒学会を下記の通り、開催いたします。
会員の皆様の多数ご参加をお願い申し上げます。

なお演題登録などの学会最新情報は当学会ホームページ<http://www.jswh.com/> をご参照下さい。

会 期：平成17年 12月5日(月) ～ 6日(火)

会 場：全共連ビル(東京都千代田区)
<http://www.jankb.co.jp/>

連絡先：第35回 日本創傷治癒学会事務局 担当：井上 肇

住 所：〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

聖マリアンナ大学形成外科

Phone: 044-977-8111(内線番号3568) Fax: 044-975-3290

E-mail: 35jswh.smu@marianna-u.ac.jp

日本創傷治癒学会研究奨励賞設立のお知らせ

本年12月に開催されます第35回日本創傷治癒学会より研究奨励賞が設けられることになりました。詳細については下記規約をご覧ください。

また、応募方法などについては、当学会ホームページ <http://www.jswh.com/> をご覧ください。皆様の多数のご応募をお待ちしております。

日本創傷治癒学会研究奨励賞規約

I 総則

- 1) 日本創傷治癒学会に研究奨励賞をもうける。
- 2) 本賞は優れた創傷治癒に関する臨床的基礎的研究成果を発表した本学会会員約1～2名に対して、選考の上、本学会学術集会において授与する。
- 3) 本賞は賞状ならび賞金をもってこれにあて、一度限りの受賞とする。

II 選考

- 4) 受賞候補者は、将来の発展が期待される若手研究者(応募年の4月1日現在45歳以下)とする。
- 5) 受賞者は、事前に提出された抄録と申請書をもとに、本学会学術集会開催前に理事会において選考され、決定される。
- 6) 受賞者は学術集会にて受賞講演を行う。
- 7) 受賞者は毎年1～2名とする。
- 8) 研究奨励賞の賞金は1件10万円とする。

III 付則

- 9) 日本創傷治癒学会研究奨励賞は第35回日本創傷治癒学会(2005年12月)より実施する。

