

名古屋大学形成外科教室における創傷治癒研究

名古屋大学形成外科 鳥山 和宏 鳥居 修平

名古屋大学形成外科教室の創傷治癒に関する研究課題は、研究が開始された当初より、組織工学・再生医療の分野に関ってきた。最初は培養皮膚で、次いで脂肪、最近は大網による骨・骨髄の再生である。大網については、免疫担当組織として、炎症反応における役割の解析を行っている。

1. 培養皮膚

口腔外科との共同研究で、口腔外科のオリジナルの培養粘膜とともに表皮細胞を培養し培養表皮シートを作成して、熱傷創、採皮創、母斑切除後、白斑などに臨床応用してきた^{1) - 4)}。特に、広範囲熱傷において従来救済できなかった救命ができるようになり、作成するのに時間とコストはかかるものの、熱傷治療に大いに貢献することが期待されている。また、WHOの要請に応じて培養表皮によるガーナのブルーリー潰瘍の治療にも携わった。白斑治療においては、炭酸ガスレーザーとの併用で広範囲の白斑を均一にきれいに仕上げることで画期的な成果をあげている^{5) - 6)}。

2. 脂肪の組織工学

われわれの教室では、脂肪組織を従来の方法で移植しても、変性吸収されて移植した体積が半分程度になる現象に着目し、実際に脂肪組織が形成されるには脂肪細胞の前駆細胞が必要であろうとの仮説の中、各種実験を繰り返してきた。当初はマウスの脂肪前駆細胞を利用して脂肪組織を再生していたが、この中で脂肪前駆細胞を使用しなくてもMatrigelとFGF2を注入すれば生体内の未分化間葉系細胞が誘導されて脂肪組織が新生されることをはじめて報告した^{7) - 10)}。その後脂肪組織の中にも、骨髄組織と同様に、脂肪、軟骨、骨などに分化できる幹細胞が存在することが他施設より証明された¹¹⁾。われわれは、脂肪組織から天井培養を応用して2種類の幹細胞を獲得することができ、それらの細胞の特性を分析し報告した¹²⁾。また、脂肪由来幹細胞を素早く十分に増殖させる低血清培養法を開発し国際特許を申請中である^{13) - 14)}。

3. 大網

大網を感染創の治療に臨床応用してきた経験^{15) - 18)}から、大網には血管新生を促進する因子が分泌されていると考えて、大網由来のlipid fractionに皮弁延長効果があることを報告した¹⁹⁾。一方、臨床で大網を遊離移植するための基礎資料として大網の阻血限界時間を調べて、阻血3時間から4時間までであ



日本創傷治癒学会

2007.10
No.41

●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

ればほぼ完全生着できることを明らかにした²⁰⁾。また、阻血の前にpreconditioningすると阻血限界時間が延長できることを発表した²¹⁾。下腿複雑骨折や腫瘍切除後の再建に遊離大網移植+遊離腓骨移植する臨床応用例を発表する²²⁾。一方で、大網と骨膜から骨再生を試みる実験を行い、ラットや家兎レベルで大網に隣接して骨組織が形成できることを確認し報告した。

一方、大網組織にも間葉系幹細胞が存在することが予想され、幹細胞を同定培養して、脂肪、骨、軟骨への分化能を確認している。

さらに、大網には、小腸のパイエル板と同様に、乳斑というリンパ球の集ぞくした組織がある。そこで、腹腔内の免疫応答を検索するために、T細胞やマクロファージの応答をフローサイトメトリーで解析中である。

近年、皮膚の創傷治癒においてアポトーシスが重要な役割を果たしていることがわかってきた。われわれの施設では、現在、大網の創傷治癒モデルでのアポトーシスの役割につき検討中である。

4. ミッドカイン

ミッドカインはヘパリン結合性の増殖因子で、細胞の増殖、生存、移動などを促進するなどの多彩な活性を持っている。胎児中期に広範囲に発現されて、生後は腎臓などに限局される因子である。この因子が炎症、特に好中球の遊走と滑膜炎に深く関与し、熱傷創の創傷治癒にも関与していることを示した^{23) -26)}。さらに、開腹手術後の腹腔内の癒着にミッドカインが重要な役割を果たしていることを明らかにした²⁷⁾。一方、ミッドカインはWilms腫瘍細胞や大腸癌細胞の増殖を促進する。Doxorubicinを結合した抗ミッドカイン抗体が抗腫瘍効果を発揮し、癌治療に利用できる可能性を示唆した²⁸⁾。器官培養系を用いてマウス胎児肺分岐形成にも大きく寄与していることを示した^{29) -30)}。しかし、胎児皮膚欠

損創の器官培養での創傷治癒の解析では、ミッドカインの関与を証明できなかった。

今まで一番の研究テーマは皮膚及び軟部組織（脂肪）の再生医療が中心であったが、今後は、名古屋大学形成外科の臨床テーマである大網の創傷治癒をはじめとする再生医療が中心となると思われる。このテーマは世界的にもユニークであり、大網の特性を解析して臨床へフィードバックしていくことが教室の重要な任務であると考えている。

文 献

1. Tsai CY, et al: Clinical results of cultured epithelial cell grafting in the oral and maxillofacial region. J Craniomaxillofac Surg, 25, 4-8, 1997.
2. 鳥山和宏ほか: われわれの培養表皮移植の現状 培養表皮の生着と移植床. 日本災害医学学会誌, 43: 111-117, 1995
3. 鳥山和宏ほか: 培養表皮移植の臨床成績. 形成外科, 43, 557-562, 2000
4. 鳥山和宏ほか: 形成医療 人工皮膚の臨床応用, 48, 435-439, 2000
5. Toriyama K, et al: Combination of short-pulsed CO2 laser resurfacing and cultured epidermal sheet autografting in the treatment of vitiligo: a preliminary report. Ann Plast Surg, 53:178-80, 2004.
6. 鳥山和宏: 培養表皮移植による白斑治療. 再生医療と美容. 上田実編 pp53-61, 南山堂, 2007
7. Kawaguchi N, et al: De novo adipogenesis in mice at the site of injection of basement membrane and basic fibroblast growth factor. Proc Natl Acad Sci U S A. 95,1062-1066, 1998.
8. Toriyama K, et al: Endogenous adipocyte precursor cells for regenerative soft-tissue engineering. Tissue Eng, 8, 157-165, 2002
9. 鳥山和宏ほか: 脂肪組織の工学. 組織培養工学, 24, 143-146, 1998.
10. 鳥山和宏ほか: 組織工学と今後の課題 脂肪の組織工学. 医学のあゆみ, 196, 373-378, 2002.
11. Zuk PA, et al: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng, 7, 211-228, 2001
12. Miyazaki T, et al: Isolation of two human fibroblastic cell populations with multiple but distinct potential of mesenchymal differentiation by ceiling culture of mature fat cells from subcutaneous adipose tissue.

- Differentiation, 73, 69-78, 2005.
13. 北川泰雄ほか: 脂肪細胞の解析 脂肪細胞の分化および肥大の機構 脂肪組織からの体性幹細胞の分離. *The Lipid*, 17, 69-75, 2006.
 14. 北川泰雄ほか: ヒト脂肪組織由来幹細胞発見の経緯と臨床応用について. *形成外科*, 49, 1097-1104, 2006.
 15. Kamei Y, et al: Combination gastric seromuscular patch and omental pedicle flap for bronchial fistula. *Ann Thorac Surg*, 56, 366-368, 1993.
 16. Kamei Y, et al: A new composite gastric seromuscular and omental pedicle flap. *Ann Surg*, 220, 97-101, 1994.
 17. Kamei Y, et al: One-stage reconstruction of infected cranial defects using a titanium mesh plate enclosed in an omental flap. *Ann Plast Surg*, 52, 144-147, 2004.
 18. 八木俊路朗ほか: 両側頸部放射線潰瘍に遊離大網弁を用いた1例. *日形会誌*, 25, 522-526, 2005.
 19. Takada T, et al: Effect of omental lipid fraction on enhancement of skin flap survival. *Ann Plast Surg*, 41, 70-74, 1998.
 20. 亀井譲: 大網の阻血限界時間とその組織学的変化. *日形会誌*, 23, 613-618, 2003.
 21. 伊能和彦ほか: 遊離脂肪移植における皮下脂肪と腹腔内脂肪の比較及びischemic preconditioning効果の検討. *日形会誌*, 24, 323-324, 2004.
 22. Kamei Y, et al: Combined fibular osteocutaneous and omental flaps. *Plast Reconstr Surg*, 119, 1499-1504, 2007.
 23. Takada T, et al: Midkine, a retinoic acid-inducible heparin-binding cytokine in inflammatory responses : chemotactic activity to neutrophils and association with inflammatory synovitis. *J Biochem (Tokyo)*, 122, 453-458, 1997.
 24. Takada T, et al: Midkine, a retinoic acid-inducible heparin-binding cytokine, is a novel regulator of intracellular calcium in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun*, 241, 756-761, 1997.
 25. 村松喬ほか: 炎症反応と組織修復におけるヘパリン結合性成長分化因子ミッドカイン. *腎臓*, 20, 145, 1998.
 26. Iwashita N, et al: Expression of midkine in normal and burn sites of rat skin. *Burns*, 25, 119-124, 1999.
 27. Inoh K, et al: Midkine, a heparin-binding cytokine, plays key roles in intraperitoneal adhesions. *Biochem Biophys Res Commun*, 317, 108-113, 2004.
 28. Inoh K, et al: Doxorubicin-conjugated anti-midkine monoclonal antibody as a potential anti-tumor drug. *Jpn J Clin Oncol*, 36, 207-11, 2006.
 29. Toriyama et al: Evaluation of heparin-binding growth factors in rescuing morphogenesis of heparitinase-treated mouse embryonic lung explants. *Differentiation*, 61, 161-167, 1997.
 30. 鷺見幸男ほか: 基礎医学とのダイアログ ミッドカインと気管支形成. *The LUNG-perspectives* 8, 359-364, 2000.1.

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Volume15 No.3に掲載されました。論文名、著者（筆頭執筆者および第二執筆者）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

赤坂 喜清 先生 東邦大学 病理学講座, 小野 一郎 先生 札幌医科大学 皮膚科

「Basic fibroblast growth factor in an artificial dermis promotes apoptosis and inhibits expression of α -smooth muscle actin, leading to reduction of wound contraction」

P.378～389

渡會 伸治 先生 横浜市立大学大学院 消化器病態・肝胆臓移植外科

「Adult rat hepatic bipotent progenitor cells remain dormant even after extensive hepatectomy」

P.422～429