

## 組織修復促進のメカニズム

東邦大学医学部 病理学講座 赤坂 喜清

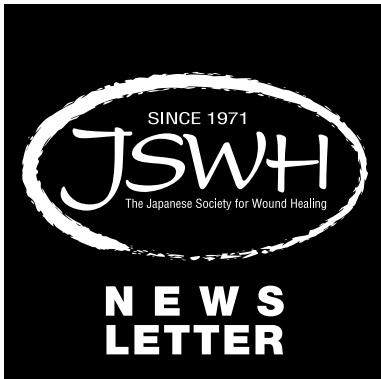
私が「創傷研究会」に入会した頃は、サイトカイン・増殖因子の同定による新たな薬剤の開発から早期治癒に有効な創傷治療法が見出され、その成果が実際の医療現場に還元された。その後、幹細胞学の進歩により正常の組織構築や再生のメカニズムが分子レベルから個体レベルまで詳細に解析され、臓器や組織の再生に関する膨大な知見が報告されてきている。このような組織再生学の進歩をふまえ、外科的侵襲でスタートする創傷治癒学の研究を組織修復の観点からどのように取り組み、今後得られる結果や展望について考えてみた。

### 創傷治癒期の進展と細胞死

創傷治癒における細胞死の研究は現象解析が中心であり、その細胞死の意義は依然として不明な点が多い。Desmoulièreらは<sup>1)</sup>、炎症期から増殖期、増殖期から瘢痕期の移行期にそれぞれ発現する細胞死を契機にして創傷治癒期が終了しその後の治癒過程が進行することを提唱した。実際に外来性サイトカインにより線維芽細胞の細胞死を誘導すると瘢痕量の減少が確認されたので、この細胞死発現は肉芽組織の増殖期を短縮し瘢痕期への移行を促進していると推察される。これは適時かつ合目的に進行する一連の創傷治癒過程の進行が肉芽組織の細胞死発現を契機にして絶妙にコントロールされていることを強く示唆する。しかし細胞死の発現後に創傷治癒期を誘導する分子群は不明な点が多い。

### 組織修復のシグナル

創傷治癒の最初のステップである好中球浸潤は創部で活性化する reactive oxygen species (ROS) により誘導されることが判明し、創傷治癒期の進展に積極的に関与する分子の存在が解析されるようになった。そして受傷組織から誘導され、創傷治癒過程の誘導に関与する分子が同定されてきている。アポトーシスでは細胞死に陥った細胞が単にマクロファージに除去されるのみならず、周囲の細胞に対する増殖シグナルを誘導することが発生学の分野で明らかとなった。この過程ではアポトーシスに陥った細胞からJNK経路依存的に増殖因子が放出され、周囲の生細胞に対する増殖シグナルを誘導することが判明された。この点から創傷治癒過程でも細胞死に陥った細胞から発現し、その後の創傷治癒期を誘導する遺伝子の



日本創傷治癒学会

2010.12  
No.60

●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

候補が検索されている。今後この遺伝子が同定されれば細胞死発現による次の創傷治癒期を誘導するメカニズムが解明され、円滑に進行する組織修復のメカニズムの全体像が次第に明らかになると思われる。

### 組織リモデリングと慢性炎症性疾患

組織修復過程で遂行される実質細胞と間質細胞との相互作用の破綻は不可逆的変化として組織リモデリングを誘導し、その結果、過剰線維化による虚血性変化を主体とした慢性炎症性疾患の基盤病態が形成される。この相互作用にはサイトカイン、ケモカインなどが関与しており、心臓リモデリングではこれら以外に線維芽細胞からパラクライン因子も産生され実質細胞との相互作用から慢性炎症関連病態を形成すると考えられている。この相互作用に介在する分子の発現挙動とそれに反応する実質細胞と間質細胞の機能性が解明されれば、組織修復異常による過剰線維化のメカニズムが明らかになり、これを基盤とした慢性炎症性疾患の病態解明に役立つと思われる。

### まとめ

創傷治癒期間を連結するシグナル伝達分子や実質細胞と間質細胞との相互作用に関与する因子の解明が円滑な創傷治癒による新たな治癒法や過剰な線維化を基盤とした慢性炎症性疾患の治療法開発に寄与すると考えられる。したがって組織修復の促進には創傷治癒期間の連結や細胞間相互作用のメカニズムの解明が今後重要になると思われる。

1. Desmouloëre A, Redard M, Darby I, Gabbiani G. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. Am J Pathol 1995; 146: 56-66.

