

真皮および創傷組織における ヒアルロン酸-バーシカン-マイクロファイブリルネットワークとその臨床応用

磯貝 善蔵

独立行政法人 国立長寿医療研究センター

高齢者医療の現場では、より良く生きるための医療が求められており、さまざまな器官の機能修復や症状の緩和が必要とされている。そのような観点で考えてみると、多くの老年病は細胞外マトリックスからなる結合組織の変化に起因した「組織病」と考えることができる。

様々な結合組織に分布する大型コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、バーシカン/PG-MはG1ドメインを介してヒアルロン酸に結合し、G3ドメインを介してファイブリリンなどの弾性線維と結合する。バーシカンは成熟した真皮においてはファイブリリンを主要成分とする弾性線維関連マイクロファイブリルの構成成分の役割として組織の粘弾性を司る。その一方で創傷治癒過程においても発現し、動的な役割が想定されている。しかしバーシカン分子が生物学的に異なった様々な局面において存在する意義については未だ不明である。我々のグループは生体を包括する巨大臓器である皮膚においてバーシカンが生体の真皮物性バリアにおいてどのような働きをするか、さらに皮膚機能の局所欠損であり、様々な合併症をひきおこす褥瘡（じょくそう）などの創傷においてバーシカンがどのように作用しているかどうか注目してきた。

生体の物性バリアを司る真皮では、バーシカンG1ドメインはADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) などの作用で断片化されており、当初この断片がマイクロファイブリルとヒアルロン酸との結合を阻害すると予想された。しかしながら動物細胞にて発現させたバーシカン球状ドメインを用いた分子間結合の探索ではバーシカンG1断片 (versican G1 fragments (VG1Fs)) はマイクロファイブリルに結合し、さらに結合リガンドはバーシカンG1ドメインそのものであった。これら正常真皮にはVG1Fsの自己会合からなるVG1マルチマーが存在した。さらにVG1Fsは自己会合体を形成して、ヒアルロン酸のマイクロファイブリル上への取り込みを促進した。すなわちバーシカンは断片化して自己会合するとともにヒアルロン酸と結合し、ヒアルロン酸とファイブリリンマイクロファイブリルを結びつけるマトリックス複合体を形成することが示された。加齢や紫外線ではこれらの分子間相互作用の異常がみられ、臨床で観察される物理的ストレスに対する脆弱性に関連すると考えられる。

一方、重度の褥瘡の治癒過程においては肉芽組織と呼ばれる一過性の組織の形成が認められ、その水和能は治癒過程に重要である。そこで創傷組織におけるヒアルロン酸-バーシカンネットワークを明らかにするために、バーシカンG1ドメインを含む凝集体を抽出し変性条件下でのクロマトグラフィー、セシウムクロライドを含む超遠心を用いて分離した。すると創傷組織からはヒアルロン酸を共有結合で含有するVG1マルチマー(woundVG1マルチマー)が存在した。さらにロータリーシャドウ後の電子顕微鏡観察ではバーシカン・マイクロファイブリル複合体、正常真皮由来のVG1マルチマーとは異なった特徴的な形態を示した。woundVG1マルチマーにはヒアルロン酸と共有結合をすることが知られているSHAPを含み、バーシカンG1ドメインとSHAPの結合活性も認められた。創傷組織においてはwoundVG1マルチマーの分布はバーシカンG3ドメインやファイブリリンと分布と異なっていた。これらのバーシカンを含む多様な複合体は褥瘡の創表面から非侵襲的にモニターすることができ、肉芽組織の臨床所見と対比させることが可能であった。現在バーシカン・ヒアルロン酸複合体などをモニタリング分子とし、既存の外用剤を病態に合わせて適切に使うことで、創傷における細胞外の「水」を適切に調整する褥瘡治療をおこなっており、他機関のおよそ3倍の治癒速度を達成している。

これらの結果より、ヒアルロン酸-バーシカン-マイクロファイブリルネットワークは組織特異的な複合体を断片化と分子間結合によって形成することで、正常真皮における静的な組織構築と創傷治癒過程における動的な役割を使いわけていると考えられる。