

## 細胞外マトリックス研究を眼の前の高齢者医療に

国立長寿医療研究センター 磯貝善蔵

生体を支える結合組織は細胞外マトリックス分子が整合性をもって組み立てられ形成されている。臨床的に結合組織の変化は組織の物性に反映され、様々な方法で察知できる。実際、皮膚は最外層臓器であるため、組織物性を直に触れることが可能であり、皮膚の創傷では上皮組織が欠損しているため、細胞外マトリックスが直視できる。

演者は高齢者に頻度の高い疾患である褥瘡や糖尿病性皮膚潰瘍における細胞外マトリックスの機能や臨床所見との関連を研究してきた。中でも愛知医科大学分子医科学研究所で世界に先駆けて研究されてきたバーシカン(versican/PG-M)、Serum-derived Hyaluronan-associated Protein (SHAP)、ヒアルロン酸(HA)など水和性、流動性に富む細胞外マトリックス分子群は組織改変過程で機能するとされている。

正常皮膚や浅い創傷では真皮が皮膚の物性を司っている。正常真皮では versican は G3 ドメインを介して弾性線維関連マイクロファイブリルを構成するファイブリリンに結合している。いっぽう G1 ドメインは HA に結合するため、versican は弾性線維と HA を結びつけ、弾性線維系に水分をリクルートする役割をしている。しかし、真皮にはプロテアーゼで消化された versican G1 ドメイン断片(versican G1 fragment, VG1F)が存在する。当初、この VG1F はファイブリリンと HA を結ぶネットワークをかく乱すると予想したが、VG1F は自己凝集することで HA とマイクロファイブリルの結合を増強していた。

いっぽう深い創傷、特に褥瘡の治癒過程では肉芽形成過程を介して創傷治癒がおこなわれる。肉芽組織では炎症に伴う血管拡張がみられ、血漿成分が血管外に漏出する。血漿から供給された SHAP は褥瘡肉芽組織において VG1F、HA と結合し、VG1F-SHAP-HA 複合体を形成することを発見した。さらに VG1F と SHAP の heavy chain は蛋白レベルで結合することを示した。臨床所見と対比してみると VG1F-SHAP-HA 複合体は炎症が顕著な浮腫性肉芽に特徴的にみられ、創の成熟過程である平坦肉芽で消失することが示された。すなわち細胞外マトリックス分子である versican は多様な断片化や会合体形成を介して、組織・状態特異的な分子複合体を形成することが示された。

治療に関して我々は軟膏基剤の特性を重視した褥瘡治療を経験的におこない、良好な結果を得ていた。しかし、軟膏基剤の物理化学的な性質である水分調節能が創傷治癒過程にどのように作用するか不明であった。そこで軟膏基剤が創の細胞外マトリックス分子に作用すると仮定し、マウス創傷に軟膏基剤を塗布するモデルを作成した。すると親水性の軟膏基剤では VG1F-SHAP-HA 複合体を誘導し、マクロファージの多い炎症の

場となる浮腫性肉芽を形成するが、吸水性の軟膏基剤では炎症と創の浮腫を抑制して、膠原線維に富む組織形成を誘導することが示された。

これらの結果から、褥瘡の創傷としての多様性を細胞外マトリックスの観点から記述し、外用基剤を生体外の細胞外マトリックスと見做すことで、病態に基づいた適切な治療を提供できるようになった。演者が愛知医科大学分子医科学研究所から始めた研究が、眼の前の高齢者の創傷治療に活かされ、還元できてきた過程としてお話しします。

#### 略 歴

1991年	名古屋市立大学医学部医学科卒業（医師免許取得）
1996年	名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程終了（医学博士）
1996年	名古屋市立大学医学部助手（皮膚科学）
1998年	シュライナーズ小児病院研究部門（米国オレゴン州）留学
2001年	名古屋市立大学医学部講師（皮膚科学）
2004年	国立長寿医療センター皮膚科
2005年	国立長寿医療センター先端医療部先端薬物療法科医長
2010年	国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科医長
2017年	国立長寿医療研究センター皮膚科部長
	現在に至る