

2021年12月24日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
慶應義塾大学医学部
国立大学法人信州大学
学校法人日本歯科大学
国立大学法人宇都宮大学

イモリの皮膚再生過程の全容を解明 ～傷あとが残らない再生治療に向けた一歩に～

外科学や美容医学において皮膚の傷を治す理想的な方法と考えられているのが、傷あと（瘢痕）が残らない再生治療（無瘢痕治療）です。しかし、ヒトを含む四肢動物（4本足の脊椎動物）は一般に、変態や孵化、出生を経ると、組織や臓器の再生能力を失います。そこで本研究では、イモリに着目しました。イモリは、その生涯にわたり体のさまざまな部分を何度でも再生できることが知られています。しかし、イモリの皮膚再生についてはほとんど明らかにされていませんでした。

アカハライモリ（*Cynops pyrrhogaster*）の成体を用いて、体のさまざまな部位から表皮と真皮を含む皮膚全層を切除し、その再表皮化や線維化の有無、肌理（きめ）の回復、分泌腺など皮膚付属器の回復、色（色相・色調、模様）の回復について調査しました。その結果、成体イモリは、傷周囲の表皮幹細胞の分裂頻度をほとんど高めることなく素早く傷口を閉じ、同時に炎症反応を低く抑えることで、最終的に瘢痕のない皮膚を再生することが判明しました。時間はかかりますが、肌理や皮膚付属器、色合いも回復しました。一方、腹の皮膚については、赤と黒の模様が傷つく前とは別の模様になってしまい、完璧に再生できないことが明らかになりました。

以上のように、再生能力の高いイモリでも腹の色模様を回復させることは困難でした。しかし、イモリのような色模様はヒトにはありません。従って、成体アカハライモリの皮膚再生は、生後のヒトを対象とした皮膚再生治療研究の理想的なモデルシステムになると考えられます。

研究代表者

筑波大学生命環境系	千葉 親文 教授
慶應義塾大学医学部	貴志 和生 教授
信州大学医学部	杠 俊介 教授
日本歯科大学生命歯学部	田谷 雄二 准教授
宇都宮大学工学部	外山 史 准教授



研究の背景

皮膚はヒトの全身を覆う最大かつ複雑な臓器（器官）で、体内の水分や体温の制御、病原体からの防御、環境変化の感知、社会的なコミュニケーション信号（健康状態や心理状態など）の送信など、さまざまな機能があります。そのため、皮膚のダメージはしばしば QOL（生活の質）に大きな影響を及ぼします。小さくて浅い傷であれば跡形もなく治癒しますが、真皮を含む皮膚全層が大きく失われると、治癒したとしても皮膚の肌理（きめ）^{注1)}や皮膚付属器（汗腺や脂腺）、色合いは必ずしも回復せず、瘢痕^{注2)}が残ります（瘢痕治癒）。その原因は真皮の線維化にあると考えられています。線維化とは、傷口に集積した線維芽細胞（さまざまな組織に由来する筋線維芽細胞）により、コラーゲンなどの線維性タンパク質が表皮下に無秩序に沈着することです。外科学や美容医学において、線維化の制御や皮膚構造の回復を目指した皮膚再生治療の研究が進められていますが、現状では、線維化を制御する根本的な治療法はありません。

本研究チームは、ヒトに近い生物の中で、皮膚再生が可能な動物をモデルにしようと考え、四肢動物であるイモリに着目しました。一般に、ヒトを含む四肢動物は、発生の早い段階（両生類では幼生期、鳥類や爬虫類では胚期、哺乳類では胎児期）では再生が可能ですが、ある発生イベント（両生類では変態、鳥類や爬虫類では孵化、哺乳類では出生）を経ると、瘢痕治癒の様式が切り替わります。そのため、生後のヒトの皮膚再生モデルとしては、変態後もさまざまな臓器を完全再生できるとされるイモリが有力候補に挙がりました。ところが、イモリの皮膚が完全再生できることを示す証拠はありませんでした。そこで本研究チームは、2年を超える継時観察を行い、成体イモリ皮膚再生の全容解明に取り組みました。

研究内容と成果

本研究チームは、アカハライモリ（*Cynops pyrrhogaster*）の成体を用いて、体のさまざまな場所の皮膚を切除し、その後の皮膚再生の様子を傷表面の継時観察と傷内部の組織解析によって詳細に調べました。外科学や美容医学の基準に則り、再表皮化^{注3)}や線維化の有無、肌理の回復、皮膚付属器（分泌腺）の回復、色（色相・色調、模様）の回復について評価した結果、イモリの皮膚は、場所に関わらず瘢痕になることはなく、基本的に同じ様式でほぼ完全に再生することが明らかになりました。皮膚の肌理や皮膚付属器、色合いの回復に時間を要する個体もいましたが、最終的に回復することが確認できました。ただし、腹の皮膚においては、アカハライモリの特徴である赤と黒の模様は、傷つく前とは異なる模様となってしまい、元に戻りませんでした。これは驚くべきことで、さすがのイモリにも、再生において苦手な問題があることが判明しました。しかし、イモリのような色模様はヒトにはないため、成体アカハライモリの皮膚再生は生後のヒトにおける皮膚再生治療研究の良いモデルになると結論付けることができました。

では、イモリの何が傷あとを残さない皮膚再生を実現しているのでしょうか。本研究チームはそのヒントを得るために、イモリの皮膚再生の過程とヒトの皮膚瘢痕治癒の過程を比較しました（参考図1）。

ヒトでは、皮膚全層が切除されると、出血し、傷口はやがて痂皮（かさぶた）で覆われます。かさぶたの下で炎症が始まり、好中球などの免疫細胞が集まります。炎症が持続すると、免疫細胞から分泌されるサイトカインなどの化学信号により、周囲の組織から線維芽細胞が集まって増殖し、肉芽組織^{注4)}をつくります。線維芽細胞は筋線維芽細胞に姿を変え、コラーゲンなどの線維性タンパク質を分泌します。肉芽形成に伴い傷周囲から表皮が伸長し、傷口を覆い始めます。肉芽組織の内部には毛細血管や神経線維の末端も伸長します。傷口が表皮で完全に閉じると、肉芽組織の再構成が始まります。毛細血管や神経線維の末端が退縮し、線維芽細胞も姿を消し、表皮下（いわゆる真皮層）には線維性タンパク質が無秩序に残ります。一般に、肉芽形成は、皮膚の創傷治癒に必要な過程であると考えられていますが、その結果生じる線維化は、皮膚の肌理や付属器、色合いの回復を妨げ、瘢痕が残る原因であると考えられています。

一方、イモリでは、皮膚全層が切除されると、出血はしますがヒトのようなかさぶたはできず、その代わり、傷口は傷周囲から伸長する表皮によって素早く閉じられました。その際、傷口には好中球が集積し、軽い炎症反応が生じることは確認できましたが、傷口が閉じるとともに炎症は収まってしまいました。傷口が閉じるとすぐに、傷口周囲から真皮層の形成が始まりました。この時期は、ヒトでは肉芽組織が形成される段階に相当しますが、イモリでは肉芽組織になることはありませんでした。その後、時間をかけて正常な真皮構造、および皮膚の肌理と付属器が再構築され、色合いも回復しました。以上のような観察に基づき、本研究チームは、傷口の素早い再表皮化が、イモリとヒトの大きな違いであると結論付けました。イモリではこれにより、炎症反応を低く抑え、肉芽形成を抑制している可能性があります。

イモリはどのような仕組みで素早い再表皮化を実現しているのでしょうか。一般に、傷口を閉じる表皮は、傷口周囲の比較的狭い範囲の皮膚（すなわち皮膚の切断端）に局在する表皮幹細胞が激しく分裂することで生み出されると考えられています。一方、本研究チームは今回、丹念な組織解析と遺伝子組換えイモリを用いた細胞追跡実験により、イモリが全く異なる原理で傷口の素早い再表皮化を実現していることを明らかにしました（参考図2）。イモリは皮膚切断端の細胞分裂頻度をほとんど変えませんでした。イモリでは、一部の皮膚が失われると、その周囲の広範な領域の皮膚の表皮幹細胞が、ランダムに約2倍だけ分裂頻度を高めることで、表皮組織の細胞数を全体としてわずかに増加させます。この増加分を傷口に押し出すことによって、傷口を素早く閉じると考えられます。

今後の展開

本研究チームは今回、イモリ皮膚再生の全容を初めて明らかにするとともに、イモリがユニークな再表皮化原理を利用して癒痕化を回避しているのではないかという仮説を提唱しました。現在、この仮説を証明すべく、再表皮化の遅れや炎症の長期化が、肉芽形成や線維化、皮膚の肌理や付属器、色合いの回復に影響するか検証を進めています。また、成体イモリの持つユニークな再生メカニズムである脱分化やリプログラミングが、線維化制御や皮膚構造の再構築過程に働く可能性についても検証を進めています。これらは、ヒトの治療においてイモリ型の再生を実現するための新しい概念と治療法の開発につながると考えられます。さらに本研究チームは、イモリの知見をヒトの医療に活かすべく、イモリとヒトの進化的に相同な器官、組織、細胞に着目し、それらの外傷後の変化を丹念に分析・比較することで、その分子・細胞レベルの違い（すなわち将来の治療ターゲットにつながる）を明らかにする研究を進めています。

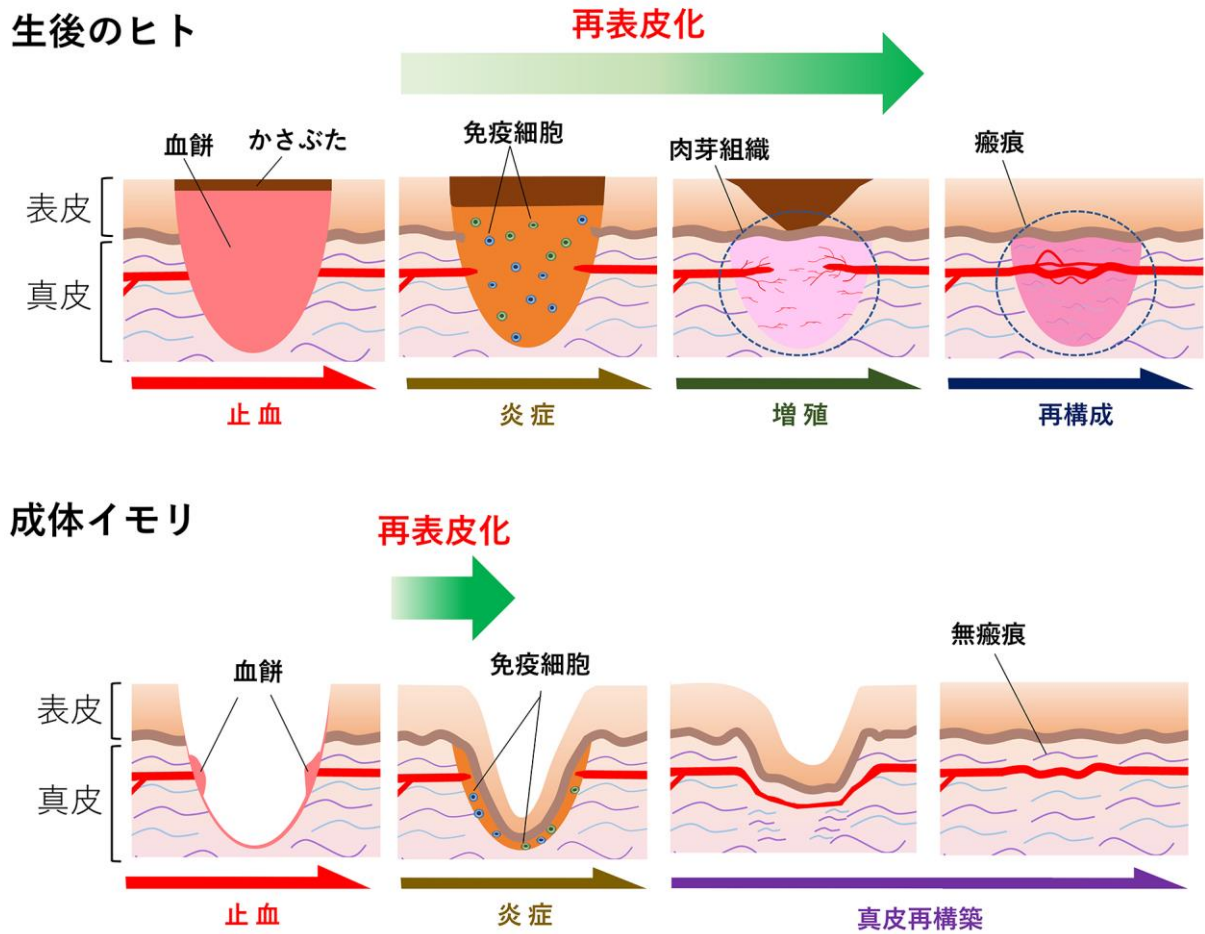


図1 生後のヒトと成体イモリの皮膚創傷治癒様式の比較

成体イモリでは、生後のヒトに比べて再表皮化が早期に完了します。炎症は低く抑えられており、肉芽組織や瘢痕が形成されることはありません。代わりに、正常な真皮構造および皮膚の肌理と付属器が再構築され、色合いも回復します。

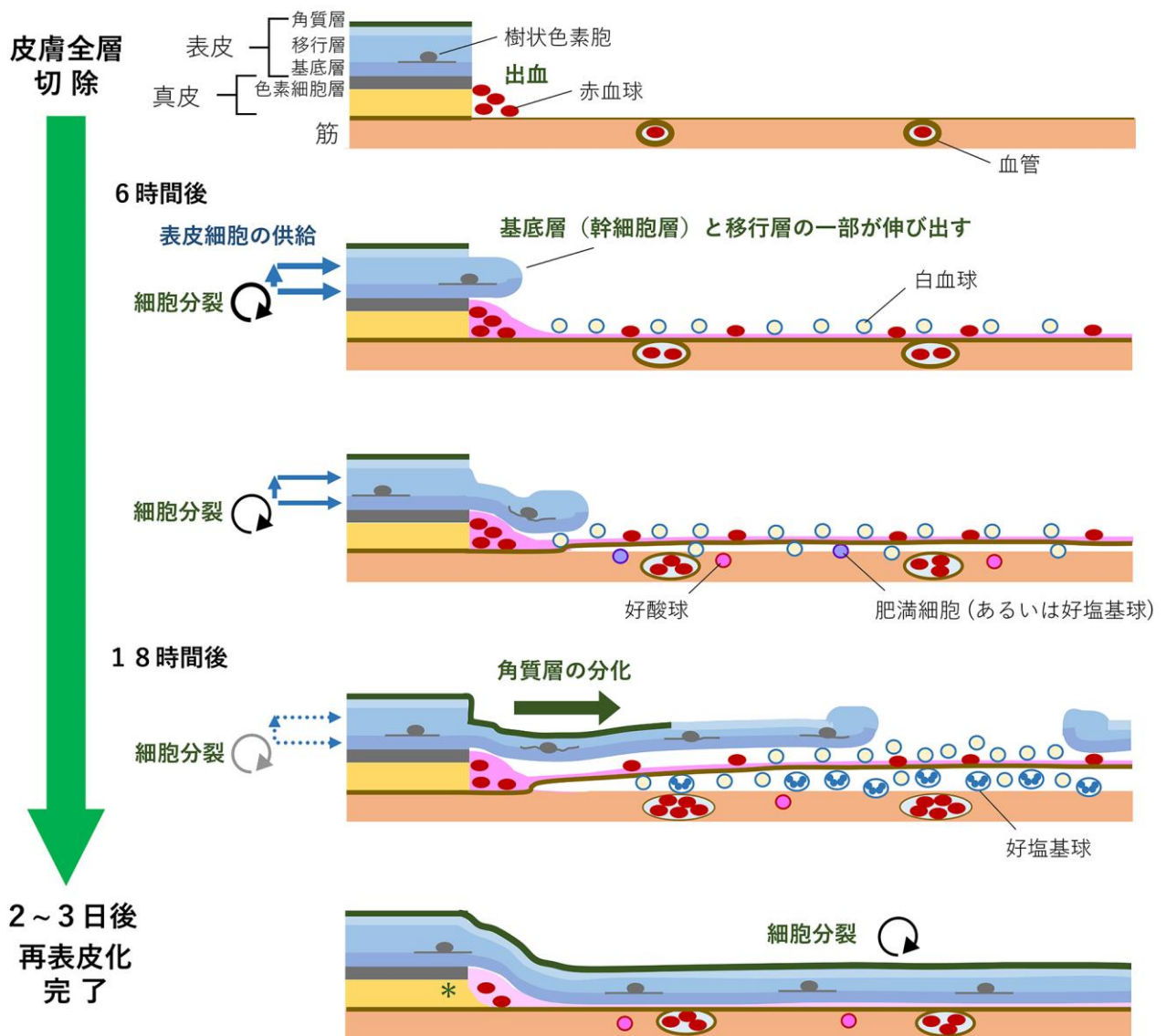


図2 成体イモリ皮膚の再表皮化過程

成体イモリの皮膚は、4-9 mm²の四角や楕円の傷口であれば、2~3日で閉じることができます。皮膚全層が切除されると、6時間ほどで、傷口を取り囲む広範な領域の皮膚で、表皮幹細胞（基底層を構成する細胞）の分裂頻度が約2倍に高まり、新たな細胞が基底層と移行層に付加されます。傷周囲の表皮に新たな細胞が付加されることで、結果として、皮膚の切断面から表皮（基底層と移行層の一部）が押し出されます。次から次へと押し出される表皮により、傷表面は2~3日で完全に覆われます。傷の上を移動中の表皮では、表皮幹細胞は分裂をしません、表皮が傷表面を完全に覆うと分裂を始めます。

用語解説

注1) 肌理（きめ）

皮膚表面に刻まれた細かな凸凹紋様のこと。皮膚の表面には皮丘（ひきゅう）というふっくらと膨らんだ部分と皮溝（ひこう）という皮丘間の溝があり、これらの凸凹が紋様のように皮膚表面を形成する。傷あとができると、皮膚の肌理が回復しないために質感が変わり、光沢感が目立つ原因となる。

このため、肌理は皮膚再生の評価をする重要な指標となる。

注2) 瘢痕（はんこん）

いわゆる“傷あと”のことを指す。臓器の再生能力が低いヒトのような生物の場合、損傷した部位は

再び元の組織に戻るのではなく、コラーゲンを主体とした線維性組織に置き換わってしまう。傷の治癒が終了し、最終的に元の組織から置き換わってしまったこの線維性組織のことを瘢痕と呼ぶ。正常組織とは異なるため、傷あととして認識される。

注3) 再表皮化

皮膚は表面の薄い表皮とその下の厚い真皮の二層に分かれている。表皮が損傷部を再び覆う現象を再表皮化と呼ぶ。ヒトでは表皮の厚さは約 0.2 mm と非常に薄い、幹細胞を含み、常に更新を繰り返している。古くなった細胞層は、いわゆる垢として脱落していく。一方、真皮はコラーゲン線維を主体とした厚い層であり、再生することはできない。真皮まで傷が及ぶと、傷あとが線維化し瘢痕を形成すると考えられている。ヒトの瘢痕治癒の場合、再表皮化は最後に完了するため、再表皮化は皮膚が治癒したかどうかの一つの目安とされている。

注4) 肉芽組織

皮膚全層で損傷を受けた部位は、出血が治まった後、コラーゲン線維や毛細血管を主体とした線維性結合組織で覆われ、やがて瘢痕となっていく。この治癒過程にみられる線維性結合組織が、赤くて柔らかい粒々のように見えることから、肉芽組織と呼ばれる。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金（221S0002、18H04061）の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Skin wound healing of the adult newt, *Cynops pyrrhogaster*: A unique re-epithelialization and scarless model.

(成体アカハライモリの皮膚創傷治癒：ユニークな再表皮化と無瘢痕モデル)

【著者名】 Tatsuyuki Ishii¹⁾, Ikkei Takashimizu²⁾, Martin Miguel Casco-Robles³⁾, Yuji Taya⁴⁾, Shunsuke Yuzuriha²⁾, Fubito Toyama⁵⁾, Fumiaki Maruo³⁾, Kazuo Kishi²⁾, Chikafumi Chiba³⁾

1) 慶應義塾大学医学部形成外科学教室

2) 信州大学医学部形成外科学教室

3) 筑波大学生命環境系

4) 日本歯科大学生命歯学部

5) 宇都宮大学工学部

【掲載誌】 Biomedicines

【掲載日】 2021年12月13日

【DOI】 10.3390/biomedicines9121892

問い合わせ先

【研究に関すること】

千葉 親文 (ちば ちかふみ)

筑波大学生命環境系 教授

TEL: 029-853-4667

Email: chichiba@biol.tsukuba.ac.jp

URL: <https://www.biol.tsukuba.ac.jp/~chichiba/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

TEL: 03-5363-3611

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

信州大学総務部総務課広報室

TEL: 0263-37-3056 Fax : 0263-37-2182

E-mail: shinhp@shinshu-u.ac.jp

日本歯科大学庶務部広報係

TEL: 03-3261-8452

E-mail: ndut-kouhou@tky.ndu.ac.jp

宇都宮大学広報室

TEL: 028-649-5201

E-mail: kkouhou@miya.jm.utsunomiya-u.ac.jp