

*Harmonization of inflammation and regeneration researches in dermatology**Yoshiki Miyachi**

皮膚科領域における炎症研究と再生医学の融合

宮地良樹*

他臓器と比較して皮膚疾患にはもともと病名が多いが、特に炎症性皮膚疾患ではうんざりするほど細分化された病名が羅列されている。その背景には、皮疹が目に見えるため、視診という究極の画像診断が繰り返され、また生検も容易であることから病理診断まで加味された診断が蓄積された結果、詳細な記載皮膚科学が成立してしまったことがあげられよう。そのためもあって是非はともかく、皮膚科領域では腫瘍学よりも炎症学の方がどちらかといえば主流である。

個人的にも、活性酸素をキーワードに、好中球性皮膚症や紫外線生物学、さらにはアレルギー炎症などをテーマに臨床研究を続けてきた。その中で凶らずも炎症と再生の融合を実感したのは、肥満細胞研究であった。肥満細胞は即時型アレルギーのトラブルメーカーと捉えられる向きがあるが、自然免疫における生体防御や炎症後皮膚リモデリングなど多彩な病態的役割を果たしているのは周知の通りである。アトピー性皮膚炎の慢性病変における苔癬化（表皮がゴワゴワ盛り上がる）や創傷治癒後の肥厚性瘢痕・ケロイドなどでは肥満細胞の増加が以前より知られており、何らかの病態的意義が推測されてきた。ヒト由来培養肥満細胞と同種線維芽細胞を混合培養すると、肥満細胞を活性化させた場合に、特に顕著に線維芽細胞の増殖やコラーゲン増産が見られた。その際、肥満細胞由来のトリプターゼやTGF- β 、bFGFなどが有力な増殖因子であることも判明した。トリプターゼを阻害すればケロイドも予防できるかとも考えたが（実際、抗トリプターゼ抗体で約50%の抑制が見られた）、未だ実用化していない。また、肥満細胞はMMP9も産生しており、線維芽細胞を絶妙のバランスでコントロールしていることもわかってきた。このように、肥満細胞は線維芽細胞由来幹細胞因子(SCF)により分化増殖を遂げるとともに、炎症後の組織修復に多彩な因子を放出して線維芽細胞の増殖を制御しており、その相互作用は皮膚の炎症と再生（肥厚や硬化も含む）を考える上で象徴的な現象と思われる。

皮膚科領域におけるもう一つの再生のトピックスは毛包の再生であろう。男性型脱毛のようなQOLの問題のみでなく、熱傷などによる皮膚欠損をいかに毛包や汗腺などの皮膚付属器を有する完璧な皮膚で機能的にも整容的にも回復再生させるかが大きなテーマである。ヒトの毛包や汗腺は胎生期のごくわずかな一時期に発生誘導されるのみで、後天的にこれを再生させることには未だ成功していない。ここでは毛包の再生をめぐる教室関係の仕事をいくつか紹介したい。胎生期において間葉の真皮乳頭細胞が表皮角化細胞に働き、毛包の発生を誘導すると考えられていることから、ES細胞よりこの毛乳頭細胞を分離増殖させる手法をまず手がけた。毛乳頭細胞に選択的に発現するパーシカンの遺伝子プロモーターを用いて、ES細胞を生きのまま分離観察可能とする蛍光蛋白を遺伝子導入し、これをマーカーとして追跡することで毛乳頭細胞へと分化した細胞群を選択可能とした。すなわち、IV型コラーゲンとフォリスタチンの存在下にES細胞を培養した

* Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine 京都大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授

際に毛乳頭細胞が優位に誘導されることを見出し、この選択された真皮毛乳頭細胞を、新生児マウス由来の表皮角化細胞とともに成獣ヌードマウス皮膚におくことで、成熟した多数の毛髪をヌードマウスに再生することに成功した。

もう一つは、加齢に伴う白髪の発生機序研究である。白髪は毛母に存在する色素細胞数の減少により、毛髪内のメラニン量が減少することで起こるとされている。発生早期のメラノブラストに発現する TRP2 遺伝子のプロモーターによりマーカー遺伝子を発現するマウスを作成し、色素細胞の遊走や分化を生体内で観察すると、毛包に到達したメラノブラストはバルジ領域において色素細胞の幹細胞として定着するとともに、毛球部に遊走し、色素細胞に分化して毛髪にメラニンを供給する様子が観察される。白髪モデルマウスでは、バルジ領域の幹細胞の多くがアポトーシスにより死滅するため色素細胞が減少し、その結果メラニンが合成されずに白髪を生じることが判明した。このことは、白髪に限らず各臓器の幹細胞システムが加齢とともに、どのように破綻するか、という命題にも大きな示唆を与えるものと思われる。

このように皮膚科領域でも着実に炎症研究と再生医学の融合が具体化しつつある。皮膚は目に見えるので整容的な側面からの評価も重要で、またビジネスにも結びつきやすい。記載皮膚科学に閉口しながらも、当分は皮膚科領域では炎症・再生研究が主流の地位を維持しそうである。