

プレス発表資料
PRESS RELEASE

平成29年 6月16日
国立大学法人弘前大学

報道関係各位

傷あとを残さない皮膚再生には皮下組織の細胞が寄与する
-カエルで明らかになった皮膚再生を可能にする細胞の起源-

【ポイント】

- ・ヒトを含む哺乳類では皮膚の深層（真皮）まで傷つくと再生できず、瘢痕（傷あと）が残る。
- ・これに対して両生類は真皮を含めた皮膚をほぼ完全に再生でき、瘢痕を残さない。しかしこの再生に関わる細胞の由来はこれまで謎であった。
- ・両生類では皮膚の下にある皮下組織の細胞が傷口に移動し、真皮の再生に寄与することを発見した。これにより皮膚再生を可能にする細胞の特定・分析が可能になった。

【研究概要】

我われの全身を覆っている皮膚は表層の表皮と深層の真皮から構成されています（図1）。哺乳類では真皮に達する傷を負うと真皮を再生できず、代わりに瘢痕を形成して傷口をふさぎます。瘢痕は傷あと

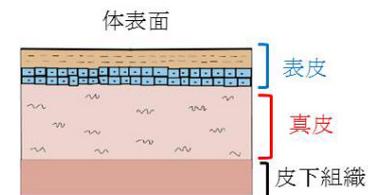


図1 皮膚の基本構造

として残り、さまざまなトラブルをもたらします。これに対して両生類のアフリカツメガエル^(*)（以下ツメガエル）では、皮膚の真皮まで傷つけられても瘢痕を作らずに真皮を含む皮膚構造をほぼ完全に再生できます。しかし、どのような種類の細胞が皮膚の再生に寄与しているのかはこれまで謎でした。今回、弘前大学農学生命科学部の横山仁准教授のグループは東北大学大学院生命科学研究科の田村宏治教授と大学院生の大塚理奈さん、新潟大学理学部生物学プログラムの井筒ゆみ准教授らと共同で、ツメガエルの皮膚再生に寄与する細胞の起源を調べました。その結果、皮膚の下にある皮下組織の細胞が傷口に移動し、真皮の再生に寄与することが明らかになりました。皮膚再生に寄与する細胞の起源が具体的に分かったことにより、皮膚再生を可能にしている細胞の性質が今後明らかになると期待できます。さらに哺乳類との比較によって、哺乳類が皮膚再生を行えない原因の解明にもつながると考えられます。そしてこれらの知見は将来において、深層まで傷ついたヒトの皮膚を瘢痕を残さずに完全に再生させる治療法の開発に役立つと期待されます。この研究成果は日本時間の6月16日にWiley発行の「Developmental Dynamics」誌に掲載されました（DOI: 10.1002/dvdy.24520）。

（*）アフリカツメガエル：学名は*Xenopus laevis*。丈夫で飼育しやすく1年中繁殖させられるため、実験動物として世界中で広く用いられている。2016年に全ゲノムが解読された。

【背景】

イモリやサンショウウオのような両生類は高い再生能力を持つことで有名です。例えば四肢（手足）や尾を切断すると再生芽という細胞集団が切断面に作られ、最終的に四肢や尾を元通りに再生します（図2）。ツメガエルの場合、

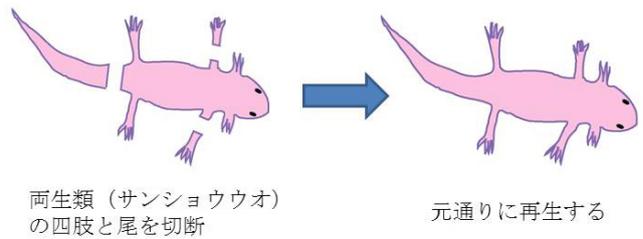


図2 両生類は高い再生能力を持つ

オタマジャクシからカエルになるプロセス（変態）が完了すると完全な四肢は再生できなくなりますが、それでも再生芽を形成して不完全な四肢構造を再生します。これに対してヒトをはじめとする哺乳類の再生能力は限られていて、四肢を再生できないことはもちろん、皮膚についても深層の真皮まで傷つくと真皮を再生できず、瘢痕を形成して傷口をふさぎます（図3 上段）。瘢痕は弾力に欠く硬い構造であり、もとの真皮の機能は取り戻せません。そのため、かゆみやつぶりによる運動障害などの様々なトラブルをもたらします。また目立つ傷あと（瘢痕）が残ることによる美容上の問題も生じます。さらに哺乳類の皮膚では毛を作る毛包、汗や皮脂を分泌する分泌腺などの皮膚付属器官も再生できません。

両生類は皮膚に関しても高い再生能力を持ち、真皮まで傷つけられても瘢痕を残すことなく、真皮と分泌腺を含めた皮膚構造をほぼ完全に再生することが2010年代に相次いで報告されました。私たちは変態後のツメガエルの皮膚が真皮まで傷ついても瘢痕を残さずにほぼ完全に再生できること（図3 下段）、そして皮膚再生の過程で傷口に集積する細胞では四肢再生の過程で生じる再生芽細胞と共通した遺伝子が働くことを2011年に発見しました。この皮膚再生の過程を詳しく観察すると、傷口の下にある皮下組織は直接傷つけられていないにもかかわらず組織の構造が崩れ、そこから生じた細胞が傷口に集まっていることを示唆する組織像が見られました。しかし皮下組織の細胞だけをラベルする方法が無いため、皮下組織由来の細胞の皮膚再生への寄与を実証する実験はこれまで行えませんでした。

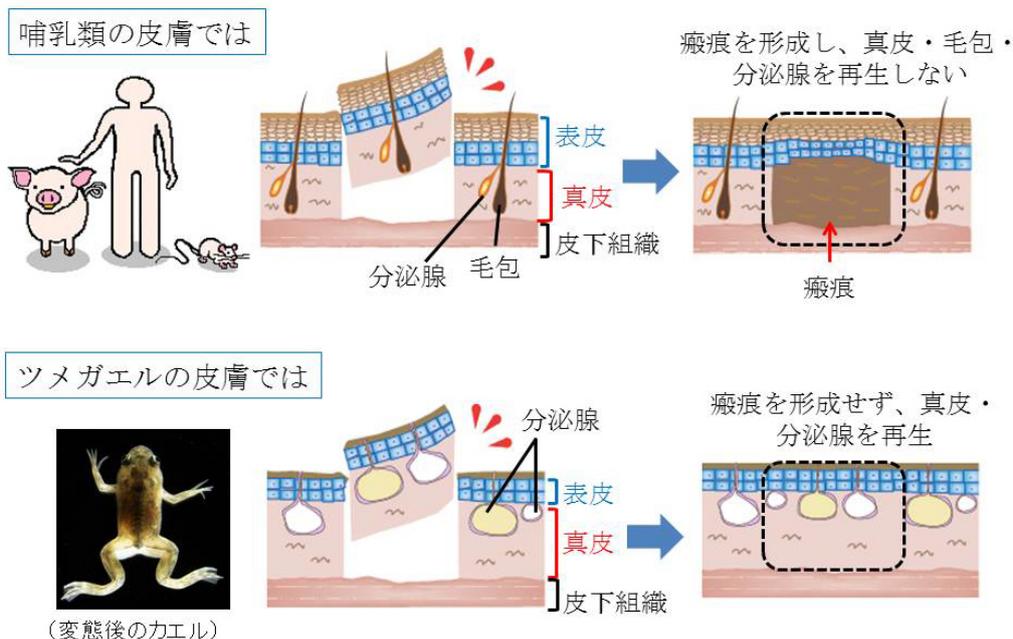


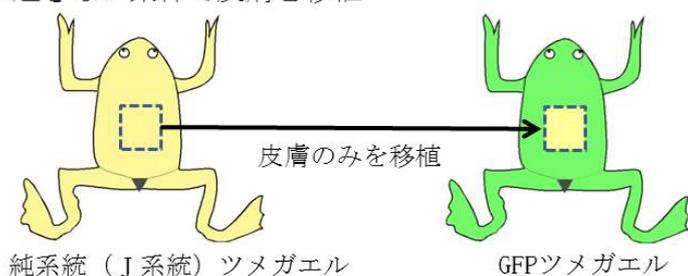
図3 哺乳類と両生類の間での皮膚の再生能力の違い

【研究成果】

今回、弘前大学農学生命科学部の横山仁准教授のグループは東北大学大学院生命科学研究所の田村宏治教授と大学院生の大塚理奈さん、新潟大学理学部生物学プログラムの井筒ゆみ准教授らと共同で、変態後のツメガエルにおいて皮下組織の細胞をラベルする実験方法を新たに考案しました。ここで用いた方法は全身が緑色蛍光タンパク質（GFP）でラベルされた個体とラベルされていない個体の中で皮膚を交換移植し、皮下組織のみがGFPでラベルされた状態を作るというものです。通常はこのような個体間移植を行うと、移植した組織は免疫拒絶によって脱落し生着しません。そこで私たちは我が国で樹立された純系統のツメガエル（J系統^(**)）を利用することで拒絶の問題を克服し、胴体の背中において皮下組織のみがGFPでラベルされたツメガエル個体の作製に成功しました（図4 上段）。この個体を用いて皮膚再生における細胞の寄与を調べた結果、GFPでラベルされた皮下組織由来の細胞が傷口の下に移動して集積すること、さらにその後は再生した皮膚の真皮に寄与することが明らかになりました（図4下段）。皮膚とは別の組織である皮下組織の細胞が皮膚構造の再生に寄与するという事実はこれまでの皮膚科学分野の常識からすると予想外の発見です。さらに私たちは以前に胴体の背中や四肢の皮膚が癒痕のない再生を行えることを報告していましたが、これに加えて頭蓋の皮膚も癒痕を作らずに皮膚構造をほぼ完全に再生できることを今回発見しました。胴体の背中や四肢の皮膚では皮下組織は主に筋肉から構成されるのに対して、頭蓋では皮下組織は主に骨（頭蓋骨）から構成され皮下に筋肉は観察されません。このように皮下組織の構成が違っていてもツメガエルでは体の様々な部位の皮膚を癒痕を作らずに再生できることがわかりました。

（**）J系統：完全にMHC^(***)が同一な系統（遺伝的に均一な個体群）で、世界で唯一の近交系両生類。日本で樹立されたためJapanのJをとってJ系統と呼ばれる。2016年のアフリカツメガエルの全ゲノム解読はこのJ系統を用いて行われた^(****)。

①拒絶が起きない条件で皮膚を移植



②皮下組織のみをGFPラベルした状態で皮膚を再生させる

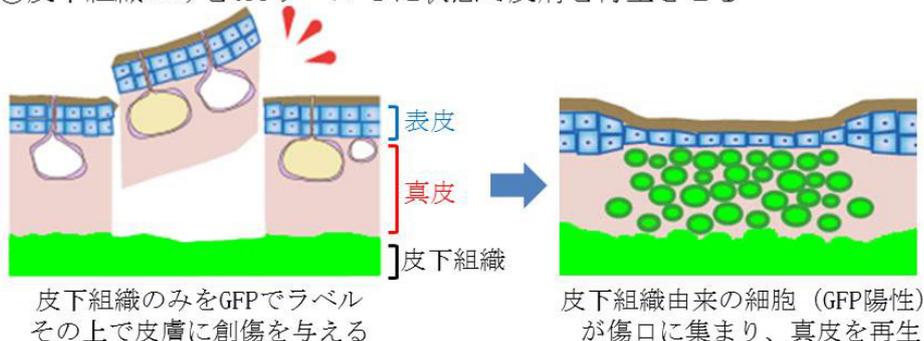


図4 本研究で行った皮膚移植と創傷実験

【今後の展開】

今回、皮膚再生に寄与する細胞が皮下組織に由来することが明らかになったことにより、皮膚再生を可能にしている細胞の正体を突き止めることが初めて可能になりました。この細胞が皮下組織におけるどんなタイプの細胞種に由来するのかを調べることで、皮膚再生に寄与する細胞の性質が明らかになると期待できます。また本研究でツメガエルで見つかった皮膚再生に寄与する細胞と同等の細胞が哺乳類の皮下組織に存在するのか否かという点も今度大いに興味を持たれます。哺乳類では同等の細胞が存在しないがために皮膚再生が行えないのか、それとも同等の細胞が存在するにも関わらず皮膚再生を行えないのか、両方の可能性があります。この細胞の有無を検証することが哺乳類で皮膚再生を行えない原因を解明することにつながると考えられます。また哺乳類で明らかになっている癒痕の形成に寄与する細胞と、今回ツメガエルの皮下組織で見つかった皮膚再生に寄与する細胞との間で比較解析を行うことで、どうやって癒痕形成を防いで皮膚を再生させられるかが今後明らかになると期待できます。このことはヒトにおいて癒痕を作らせずに皮膚を完全に再生させる治療法の確立に役立つはずで

また、両生類の四肢では皮膚を深く傷つけると癒痕を作らずに皮膚を再生しますが、ここにさらに神経の移植などの操作を加えると、新たにもう1本の四肢が再生してくることが知られています。つまり両生類では癒痕を作らない皮膚の再生を前提にして、皮膚再生よりも高度な再生である四肢の再生へとステップアップすることが可能です。今回の発見を端緒にして哺乳類における癒痕を作らない皮膚再生が可能になれば、将来そこからステップアップして、哺乳類においても四肢の再生のようなより高度な立体的な器官の再生を実現し、人体を再生させる画期的な医療へとつながることが期待できます。

(***) MHC : Major Histocompatibility Complex、主要組織適合性複合体。免疫反応に必要な一群のタンパク質の複合体。免疫系は自己と非自己を厳格に識別するが、その識別は細胞表面に存在するこの一群のタンパク質によって、T細胞に抗原が提示されることによって起こる。

(****) J 系統を用いたアフリカツメガエルの全ゲノム解読：ヒトゲノムで解読された配列決定に用いた試料は、複数人からの混合で、個人差などにより多少の違いがある。一方でJ 系統を用いて解読されたアフリカツメガエルのゲノム情報は同じ系統のカエルを使う限り配列のずれは生じない。

【取材に関するお問い合わせ先】

(所 属) 弘前大学農学生命科学部

(役職・氏名) 准教授・横山仁

(電話・FAX) 0172-39-3773

(E-mail) yokoyoko@hirosaki-u.ac.jp