

Keynote lecture
ミニシンポジウム

下肢難治性潰瘍あれこれ

寺師 浩人
神戸大学形成外科



難治性潰瘍は、褥瘡を除けばその多くは下肢に発症する。
列挙すると、

- | | |
|---|-------------|
| 1. 糖尿病性潰瘍 | 4. 静脈うっ滞性潰瘍 |
| 2. 重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia, CLI) | 5. 膠原病性潰瘍 |
| ・PAD (Peripheral Arterial Disease) | ・RA (リウマチ) |
| ・バージャー病 | ・SSc (強皮症) |
| 3. 神経原性潰瘍 | ・SLE ほか |
| ・二分脊椎症 | |
| ・ハンセン病 | |

などである。

Lecture では、これらの特徴や治療法などを解説する。

日本臨床皮膚外科学会の方の日々の臨床にわずかでもプラスになれば幸いである。

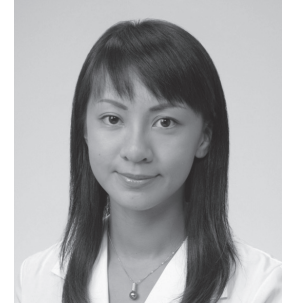
略歴

学	歴	昭和61年 3月	大分医科大学 (現 大分大学) 医学部医学科	卒業
職	歴	昭和61年 6月	大分医科大学附属病院 皮膚科形成外科診療班	研修医
		昭和62年 5月	兵庫県立こども病院 形成外科	研修医
		昭和63年 5月	大分医科大学附属病院 皮膚科形成外科診療班	医員
		平成元年 5月	大分医科大学附属病院 皮膚科形成外科診療班	助手
		平成 5年 3月	健和会大手町病院 形成外科	
		平成 6年 7月	大分医科大学附属病院 皮膚科形成外科診療班	助手
		平成 9年 4月	アメリカ合衆国ミシガン大学医学部	形成外科
		(至平成11年 3月)	Visiting Research Investigator	
		平成13年 3月	大分医科大学附属病院 皮膚科形成外科診療班	講師
		平成13年 6月	神戸大学大学院医学系研究科 総合治療科学講座形成外科分野	助教授
		平成14年 4月	神戸大学医学部附属病院形成外科	助教授
		平成19年 4月	同	准教授
		平成20年 4月	神戸大学大学院医学研究科 形成外科学	准教授, ~現在に至る
所属学会		日本形成外科学会 (評議員), 日本褥瘡学会 (評議員), 日本皮膚悪性腫瘍学会 (理事), 日本臨床毛髪学会 (理事), 日本フットケア学会 (常任理事), 日本再生医療学会 (評議員), 日本皮膚外科学会 (評議員), 日本下肢救済・足病学会 (常任理事), 日本創傷外科学会 (評議員), 日本創傷・オストミー・失禁管理学会 (評議員), 日本創傷治癒学会, 日本熱傷学会, 日本頭蓋顎顔面外科学会, 日本マイクロサージャリー学会, 日本血管外科学会, 日本頭頸部癌学会, 日本口蓋裂学会, 日本皮膚科学会西部支部		
資格		日本形成外科学会専門医, 日本褥瘡学会認定師, 日本臨床毛髪学会認定医		

F-1

非接着培養法によるマウス皮膚線維芽細胞の 毛包誘導能の獲得

清水 瑠加
慶應義塾大学形成外科



瘢痕性の頭部禿創に対しては通常外科的治療が行われるが、その適応には限界があるうえ、縫合部の瘢痕は無毛部として残存する。よってこれらの瘢痕化した皮膚の代わりとなる、毛包を始めとした付属器を有する質感のよい皮膚の再生というテーマで我々は研究を進めている。近年、毛包誘導能をもつ細胞として知られる毛乳頭細胞に、凝集塊を作らせることで毛包誘導効率が上昇するとの報告があった。この凝集塊を作るという点に着目し、我々はマウス皮膚線維芽細胞に凝集塊を形成させ、毛包誘導能について検討した。

胎生17日の C57bl/6J マウス皮膚から真皮線維芽細胞の培養を行い、数継代経過した細胞を非接着性培養皿に播種し、細胞凝集塊を形成させた。非接着培養開始3週後に、同系マウス胎生17日の胎仔から採取した表皮細胞と共に、免疫不全マウス背部皮膚全層欠損創に混合移植を行った。4週後に観察したところ、C57bl 由来と考えられる黒い毛包の再生が観察され、組織像でも脂腺形成を伴った正常の毛包であることが確認された。細胞凝集塊を形成すると接着培養では発現しない N - cadherin や、Wnt5a, β -catenin などの Wnt family signals, さらには Sox2, CD133 といった未分化性を示すマーカーの上昇を認めた。

非接着培養で細胞凝集塊を形成させることで、通常線維芽細胞が毛包誘導能を獲得した。この現象はマウス成獣肺線維芽細胞や、ヒト皮膚由来線維芽細胞を用いた場合でも確認できており、線維芽細胞が凝集塊形成により、接着培養下とは異なる性質を保持するためと推測している。今後更なるメカニズムの検討を加え、実際の応用に繋げていきたいと考える。

略歴

- 2004 年 日本医科大学卒業
NTT 東日本関東病院初期臨床研修医
- 2006 年 慶應義塾大学形成外科入局
国立成育医療センター形成外科
- 2007 年 東京都済生会中央病院形成外科
慶應義塾大学大学院医学研究科入学
- 2008 年 慶應義塾大学形成外科
- 2010 年 2月 第 15 回日本臨床毛髪学会にて平山賞受賞

F-2

再生毛包原基の移植による毛髪の機能的再生

豊島 公栄¹⁾, 浅川 杏祐¹⁾, 土岐 寛志¹⁾,
石橋菜央子²⁾, 井角 香子¹⁾, 中尾 一久¹⁾, 辻 孝^{1, 2, 3)}

¹⁾ 東京理科大学大学院・基礎工学研究科・生物工学専攻

²⁾ 東京理科大学・総合研究機構・オーガテクノロジー器官再生プロジェクト

³⁾ 株式会社オーガテクノロジー



次世代の医療として、人為的に再構築した臓器を移植する臓器置換再生医療の実用化が期待されている。私たちは毛髪をモデルに、器官原基法にて作製した再生毛包原基が腎皮膜下において正常な組織構造を有した毛包を異所的に発生することを示した (Nat. methods 4, 227-30, 2007)。毛髪の再生医療を実現するためには、(1) 再生毛包原基が皮膚内において毛包形成し、(2) 再生毛が体表面より成長可能であり、さらに (3) 正常な毛周期を保持していることが望まれる。

そこで本研究では、皮膚内における毛包の同所的 (orthotopic) 再生および体表面から発毛が可能な移植技術の確立を行い、さらに誘導した毛髪の機能的再生について解析を行った。まず、胎児マウス背部皮膚より上皮細胞と間葉細胞を取得し再生毛包原基を作製し、単毛包植毛術と同様の方法で、ヌードマウス背部皮膚内へ移植を行った。その結果、再生毛包原基は皮膚内に移植後約10日で90%の頻度で体表免より毛幹を伸長することが示された。次に、再生毛の成長を追跡したところ、約21日間周期で毛成長と退行を繰り返すことが明らかとなった。次に、この再生毛包原基の作製および移植技術を用いて、成体マウス頬髭より取得したバルジ上皮細胞と培養毛乳頭細胞による毛髪再生を試みたところ、約60%の頻度で、頬髭様の毛再生が確認された。

以上の結果より、再生毛包原基は皮膚内において正所的に毛包を再生し、発毛するのみならず正常な毛周期を有することが明らかとなった。本研究の成果から、毛包再生技術を毛髪再生医療へと応用できる可能性が示唆された。

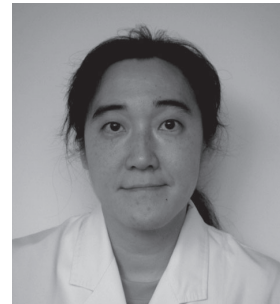
略歴

氏名 豊島 公栄 (とよしま こうえい) 生年月日 1971年 5月 11日
現職 プロジェクト研究員
所属 東京理科大学・総合研究機構・社会連携部オーガテクノロジー器官再生プロジェクト
学歴 1994年 3月 新潟大学理学部生物学科卒業
1996年 3月 新潟大学理学研究科生物学専攻終了
1999年 3月 新潟大学自然科学研究科博士課程終了 博士 (理学)
職歴 1999年 4月～2001年 10月 株式会社アートネイチャー
同 科学技術振興事業団独創的研究成果育成事業研究員 (兼務)
2001年 11月 株式会社特殊免疫研究所
2002年 3月 科学技術振興事業団重点地域研究推進事業
吉里東和特免プロジェクト主任研究員 (兼務)
2002年 3月 株式会社エピフェニックスに出向
2003年 4月 株式会社フェニックスバイオ (社名変更)
2009年 9月 退職
2009年 10月 東京理科大学・総合研究機構・プロジェクト研究員～現在に至る
専門 細胞生物学, 細胞移植学, 生化学, 病理学

F-3

毛包真皮細胞の皮内移植による毛包再生

○稲松 陸¹⁾, 山尾美香留¹⁾, 岡田 太郎¹⁾,
小川 裕子¹⁾, 立野 知世¹⁾, 吉里 勝利^{1, 2)}
¹⁾ 株式会社フェニックスバイオ, ²⁾ 大阪市立大学医学研究科



私達は、低侵襲性の細胞移植によって脱毛症患者の毛髪を再生させるための技術を開発している。微量細胞を定量的に皮内移植できる移植器を作製し、これを用いて、ラット毛包真皮細胞（毛乳頭細胞と真皮毛根鞘細胞）をラット皮内に移植し、移植毛包真皮細胞の宿主毛包の再生に対する効果を調べた。細胞移植時の穿刺により毛包上部で切断された宿主毛包の下部先端に、移植毛包真皮細胞によって再生された新しい毛球部が観察された。再生した毛球部の大きさは、宿主のそれと同じか、それより大きく、経時観察の結果、毛幹の伸長も確認された。この結果は、宿主毛包へ毛包真皮細胞を移植することによって、宿主毛包を活性化し、再生させることができることを示している。

ラット細胞で得られた上記結果が、ヒト細胞でも再現できるかを調べる方法を開発した。グラフトチャンバー移植法により、免疫不全マウス背部にヒト線維芽細胞とヒト表皮細胞を移植し、ヒト皮膚代替物を作製した。このヒト皮膚代替物は、ヒト頭皮に比べ、真皮層が薄く、皮下層を欠いているが、表皮層の分化・増殖や基底膜の形成などに関しては類似していた。このヒト皮膚代替物の皮内にヒト毛包組織を移植し、ヒト毛包を有する擬似ヒト皮膚を作製した。自毛植毛術を行った場合と同様に、移植毛包の毛幹は一旦抜け落ちた後、再形成され発毛した。移植毛包は、少なくとも23週間以上、擬似ヒト皮膚の領域内に維持された。免疫染色の結果は、通常の毛包と同等に、移植毛包の毛母細胞の増殖能が高いこと、および真皮毛根鞘とバルジ領域に毛包表皮幹細胞が存在することを明らかにした。これらの結果より、移植毛包は、毛包が本来的に有する主要な機能と構造を維持していると考えられた。現在、このモデルマウスを用いて、移植ヒト毛包真皮細胞がヒト毛包を活性化し再生させることができるかを調べている。

株式会社フェニックスバイオ 稲松 陸・博士（理学）

主な略歴

- 1989年 東京薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了
- 1989年 ブリストル・マイヤーズ・スクイブ（株）研究所入社
- 1993年 株式会社 特殊免疫研究所入社
- 2003年 株式会社 フェニックスバイオ入社、現在に至る
- 2006年 広島大学大学院理学研究科博士課程修了

主な研究業績

- JST・ERATO「吉里再生機構プロジェクト」1993年～1997年
- JST・地域結集型共同研究事業「組織再生プロジェクト」1997年～2002年
- JST・イノベーションプラザ広島「毛髪再生療法および受託プロテオーム解析の事業化」2002年～2004年