

Title	血管新生が起点となる瘢痕無き創傷治癒のダイナミズム
Sub Title	Angiogenesis primes fetal scarless wound healing
Author	岡部, 圭介 (Okabe, Keisuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>ヒトやマウスをはじめとする哺乳類の皮膚は、胎生中期以前は損傷後に瘢痕を残すことなく再生するが、以後は再生が不可能となり瘢痕を残して修復される。胎生期に特有なこのscarless wound healingがどのように成し遂げられるのか、そのメカニズムを知ることは、創傷治療の新たな戦略の開発につながると考えられる。本研究では、胎齢の進行に伴う創傷治癒様式の変化について、特に再生の起点となる血管新生の様式の変化に注目して組織学的解析を行った。胎生13日目～17日目の妊娠マウスに手術を行い、胎仔の側腹部に全層切開創を作成した。Scarless healingが可能な胎生13日目の創部における血管新生の様式を胎生15日目以降の胎仔と比較して検討した。その際、血管のような脈管構造は薄切切片では断片化されてしまい全体の構造を把握することが困難であるため、ホールマウント染色を行い解析した。その結果、胎生13日目の創部は創傷治癒過程を通じて強い収縮が観察されず、創部表面に近い層にfilopodia形成を伴うsprouting angiogenesisが観察されたのに対して、胎生15日目以降の創部では創傷治癒過程早期には創内への血管の侵入がほとんど観察されなかった。また、胎生13日目の創部では小型・円形でCXCR4を発現するマクロファージが創表面を覆うように密集したが、胎生15日目の創部では創表面にそのような細胞の集積が認められなかった。qPCRでも同様に、胎生13日目の創部でCXCR4が高発現することが確認され、創部へ集積する胎生マクロファージが血管新生を誘導し、皮膚の再生に寄与している可能性が示唆された。本研究結果から、CXCR4を発現する、いわゆる胎生マクロファージと同様な細胞を誘導し移植することによる創傷の新規治療法開発につながる知見が得られたと考える。</p> <p>Restoration of vascular network is a pivotal process in skin wound healing. It is conceivable that embryonic skin, which heals without scar after wounding, has a unique pattern of angiogenesis during its healing process. The aim of the present study was to observe and characterize 3-dimensional vascular structure during embryonic skin wound healing. To analyze fetal skin wound healing, in-utero surgery was performed and wound tissues were collected after certain period of time. Whole-mount immunohistochemical staining was performed using antibodies for vascular endothelial cells, lymphatic endothelial cells, and macrophages. Fluorescent images were obtained using a confocal laser scanning microscopy. In the wound tissue of E13.5 embryos, numerous CD31-positive tip cells were observed extending their filopodia towards the center of the wounds, whereas in E15.5 fetuses seldom endothelial cells were observed in the superficial area of the wounds. The surface of E13.5 wound was covered with numerous CXCR4-positive, Iba1-positive small macrophages, which were no longer observed after E15.5. By using whole-mount immunohistochemical staining, 3-dimensional vascular network in the wound was visualized. Robust angiogenesis and accumulation of macrophages was observed in the superficial layer of E13.5 embryonic skin wound, which were no longer seen in later stage fetuses. These features may be related to the potential of skin wound to heal without scarring.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201700001-20170284">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=201700001-20170284</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	岡部 圭介	氏名 (英語)	Keisuke Okabe		
研究課題 (日本語)						
血管新生が起点となる瘢痕無き創傷治癒のダイナミズム						
研究課題 (英訳)						
Angiogenesis primes fetal scarless wound healing						
1. 研究成果実績の概要						
<p>ヒトやマウスをはじめとする哺乳類の皮膚は、胎生中期以前は損傷後に瘢痕を残さず再生するが、以後は再生が不可能となり瘢痕を残して修復される。胎生期に特有なこの scarless wound healing がどのように成し遂げられるのか、そのメカニズムを知ることは、創傷治療の新たな戦略の開発につながると考えられる。本研究では、胎齢の進行に伴う創傷治癒様式の変化について、特に再生の起点となる血管新生の様式の変化に注目して組織学的解析を行った。胎生 13 日目～17 日目の妊娠マウスに手術を行い、胎仔の側腹部に全層切開創を作成した。Scarless healing が可能な胎生 13 日目の創部における血管新生の様式を胎生 15 日目以降の胎仔と比較して検討した。その際、血管のような脈管構造は薄切切片では断片化されてしまい全体の構造を把握することが困難であるため、ホルマウント染色を行い解析した。その結果、胎生 13 日目の創部は創傷治癒過程を通じて強い収縮が観察されず、創部表面に近い層に filopodia 形成を伴う sprouting angiogenesis が観察されたのに対して、胎生 15 日目以降の創部では創傷治癒過程早期には創内への血管の侵入がほとんど観察されなかった。また、胎生 13 日目の創部では小型・円形で CXCR4 を発現するマクロファージが創表面を覆うように密集したが、胎生 15 日目の創部では創表面にそのような細胞の集積が認められなかった。qPCR でも同様に、胎生 13 日目の創部で CXCR4 が高発現することが確認され、創部へ集積する胎生マクロファージが血管新生を誘導し、皮膚の再生に寄与している可能性が示唆された。本研究結果から、CXCR4 を発現する、いわゆる胎生マクロファージと同様な細胞を誘導し移植することによる創傷の新規治療法開発につながる知見が得られたと考える。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Restoration of vascular network is a pivotal process in skin wound healing. It is conceivable that embryonic skin, which heals without scar after wounding, has a unique pattern of angiogenesis during its healing process. The aim of the present study was to observe and characterize 3-dimensional vascular structure during embryonic skin wound healing. To analyze fetal skin wound healing, in-utero surgery was performed and wound tissues were collected after certain period of time. Whole-mount immunohistochemical staining was performed using antibodies for vascular endothelial cells, lymphatic endothelial cells, and macrophages. Fluorescent images were obtained using a confocal laser scanning microscopy. In the wound tissue of E13.5 embryos, numerous CD31-positive tip cells were observed extending their filopodia towards the center of the wounds, whereas in E15.5 fetuses seldom endothelial cells were observed in the superficial area of the wounds. The surface of E13.5 wound was covered with numerous CXCR4-positive, Iba1-positive small macrophages, which were no longer observed after E15.5. By using whole-mount immunohistochemical staining, 3-dimensional vascular network in the wound was visualized. Robust angiogenesis and accumulation of macrophages was observed in the superficial layer of E13.5 embryonic skin wound, which were no longer seen in later stage fetuses. These features may be related to the potential of skin wound to heal without scarring.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
岡部圭介	マウス胎仔皮膚創傷治癒モデルを用いた創部血管新生の解析	第 47 回日本創傷治癒学会学術集会(京都)	2017 年 11 月 28 日			
岡部圭介	胎仔皮膚創傷治癒における血管新生	第 26 回日本形成外科学会基礎学術集会	2017 年 10 月 16 日			