

# 富田元 論文内容の要旨

## 主 論 文

P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 Contributes to Wound Healing Predominantly as a P-Selectin Ligand and Partly as an E-Selectin Ligand  
(P-selectin glycoprotein ligand-1 は P セレクチンと一部 E セレクチンを介して創傷治癒に関与している。)

富田元 岩田洋平 小川文秀 小村一浩 清水和宏 吉崎歩 原肇秀 室井栄治  
築場広一 ベ・サンゼ 竹中基 長谷川稔 藤本学 佐藤伸一  
J Invest Dermatol. 2009 Aug; 129(8): 2059-67.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：宇谷厚志教授)

## 緒 言

創傷治癒の過程は大きく分けて 4 つの過程から成る。最初の過程は①血液凝固期であり、創が出来ると血小板・フィブリンが凝集し、まず創部を塞ぐ。次いで②炎症期となり、好中球、マクロファージ、リンパ球などが創部に浸潤してくる。これら炎症細胞は侵入病原体や異物を除去するのみならず、様々なサイトカインや細胞成長因子を放出することによって、表皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞を刺激し、次に続く③増殖期を誘導する。増殖期では、表皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などが増殖し、その結果再上皮化、肉芽組織の形成が起こる。その後に癒痕組織などを正常の組織構築に置き換える④再構築期が生じる。このように、炎症期に創部に浸潤する炎症細胞はそれに続く増殖期や再構築期を適切に誘導することによって創傷治癒の過程に深く関与している。

炎症細胞の局所への浸潤は①捕捉/ローリング、②活性化③固着④血管外への遊走といった一連のステップを介して行われ、この過程で白血球や血管内皮細胞に発現する細胞接着分子が重要な働きを担っている。浸潤の最初のステップである①捕捉/ローリングはセレクチンファミリーによって制御される。これらセレクチンのリガンドとして P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) が同定されている。PSGL-1 は P-セレクチンと最も強く結合するが、E-セレクチンとも弱いながら結合する。これら細胞接着分子は様々な炎症反応を制御することが明らかにされている。しかしながら、創傷治癒における PSGL-1 の働きは依然明らかにされていない。今回創傷治癒モデルにおける PSGL-1 の働き、各セレクチンとの関与を明らかにするために実験を行った。

## 対象と方法

PSGL-1、E-セレクチン、P-セレクチンの欠損マウス、また抗 E セレクチン抗体を用いて実験を行った。それぞれのマウスに 6mm デルマパンチを用いて全層性の皮膚欠損を作製した。創作製の 3 日後、7 日後の創傷部位を肉眼、病理組織、免疫染色、RT-PCR を用いて創の状態、炎症細胞浸潤、発現している細胞成長因子やサイトカインの確認を行った。E-セレクチンと P セレクチン双方の欠損モデルを作製するために P-セレクチン欠損マウスに抗 E セレクチン抗体を静注して同様の実験を行った。

## 結 果

肉眼的な創面積は PSGL-1 欠損マウスにおいて創作製後の 3 日目では P-セレクチン欠損マウス、P-セレクチン欠損マウスに抗 E-セレクチン中和抗体を投与したものと同等に抑制された。3 日目の肉芽形成、7 日目の血管新生、3 日目の好中球浸潤とマクロファージ浸潤においては PSGL-1 欠損マウスでは P-セレクチン欠損マウスより有意差を持って抑制され、それは P-セレクチン欠損マウスに抗 E-セレクチン中和抗体を投与したものと同等であった。

創部における IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , PDGF に関しては、P セレクチンノックアウトマウス、PSGL-1 ノックアウトマウスや P セレクチンノックアウトマウスに抗 E セレクチン抗体を添加したマウスでは発現が 3 日目、7 日目で有意に抑制されていた。bFGF に関しては 3 日目では他のサイトカインと同等な結果となったものの、7 日目では有意差を認めなかった。

## 考 察

PSGL-1 の欠損によって炎症細胞の浸潤や成長因子の産生が抑制され、早期の創傷治癒が抑制された。対照的に、E-セレクチンの欠損は創傷治癒に影響を与えなかった。また、PSGL-1 欠損による創傷治癒の抑制効果は P-セレクチン欠損によるものと同等であった。そこに E-セレクチン中和抗体を投与しても創傷治癒の抑制効果は変わらなかった。よって早期の創傷治癒に関しては PSGL-1 と P-セレクチンの接着が重要である事が示唆された。しかしながら早期の肉芽形成、後期の血管新生、早期の好中球とマクロファージ浸潤に関しては PSGL-1 と P-セレクチン及び E-セレクチンの接着による関与が示唆された。

以上のことから、創傷治癒において PSGL-1 は主に P-セレクチンのリガンドとして働き、一部は E-セレクチンのリガンドとして働くことで炎症細胞浸潤を調節している事が示唆された。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。