

本研究は創傷治癒におけるThymus and activation-regulated chemokine (TARC)/CC chemokine ligand (CCL) 17の創傷治癒への関与、その機序を明らかにすることを目的とした。表皮ケラチノサイトにてTARCを強発現するTARC-transgenic (Tg)マウスにおける創傷治癒モデルの解析、TARCの線維芽細胞への作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. TARCがマウスから採取した線維芽細胞、NIH3T3 (マウス線維芽細胞cell line)の増殖は促進せず、遊走を促進することをproliferation assay, in vitro scratch wound assay、Boyden chamber assayによって確認した。線維芽細胞の遊走は創傷治癒の炎症期から増殖期の早期において大きな役割を果たしているため、これらの結果からTARCの線維芽細胞への遊走能の促進によって創傷治癒が促進したと推定できる。

2. Tg マウスでは血清 nerve growth factor (NGF)が高値となっていた。NGF と創傷治癒に関してはこれまで多数の報告がなされている。したがって Tg マウスの創傷治癒の促進に NGF が関与していると考え、その産生源を検索した。マウス T 細胞ハイブリドーマである 2B4 は TARC 刺激によって NGF の産生が増加しており、Tg マウスにおける NGF の産生源の候補として、T 細胞が考えられた。創傷後 day2 の NGF 免疫染色で、肉芽周囲真皮中の NGF 陽性リンパ球が Tg マウスで多かった。CCR4 免疫染色では、肉芽中と肉芽周囲真皮中の CCR4 陽性リンパ球が Tg マウスで多かった。これらの結果から、Tg マウスでは TARC によって CCR4 陽性リンパ球が肉芽周囲、肉芽中に遊走し、主に肉芽周囲に遊走したリンパ球が NGF を産生し、創傷治癒を促進させるという機序の存在が推定された。

3. マウス創傷治癒モデル day2 の Tg マウスでは、肉芽組織に肥満細胞が多かった。肥満細胞は platelet derived growth factor (PDGF)、vascular endothelial growth factor (VEGF)、fibroblast growth factor (FGF)などを放出し、ケラチノサイトや線維芽細胞の増殖、遊走を促進し、肥満細胞は創傷治癒において大きな役割を果たしている。Tg マウスにおいて局所で肥満細胞が増加する機序は明らかではないが、NGF によって局所の肥満細胞が増加するとの報告もあり、Tg マウスにおいて創傷部で高濃度になった NGF の作用で肥満細胞が増加している可能性が考えられた。

以上、本論文では創傷治癒における TARC の関与を検討した。これまで創傷治癒に関する TARC の作用については不明な点が多く、本研究は創傷治癒の機構の解明や創傷の治療につながる有意義なものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。