

〈総説〉

いち病理医が実践する医学研究：病理学的視点による 細胞・組織再構築、再生医療の新展開

佐賀大学医学部病因病態科学講座 探索病理学分野 教授

青木茂久

病理学的重要性と視点

病理学は「診断病理学」と「実験病理学」に大別される。前者は臨床現場での患者診断や治療方針決定を根底から支え、後者は疾病の原因・発症機構を解明することで生命現象そのものに迫る基盤科学として機能する。このように病理学は、単に疾患診断のためのツールに留まらず、生命活動全般を理解するための中核的学問体系である。その視点から、細胞社会の存在や組織・臓器レベルの合理的構築様式を理解することは、再生医療分野や疾患発症メカニズムの解明において不可欠な要素となる。

筆者は理学部在学中に人工皮膚研究に興味を抱き、医学部への進学を経て病理学の世界に身を投じた。病理解剖、病理検体、標本スライドにより細胞・組織・臓器を包括的に観察することで、理学部では経験できなかった「細胞社会」の重要性を実感することができた。大学院研究では、臓器機能が多種多様な細胞間相互作用と配置最適化により維持されることを実験的に確認し、病理診断が多面的な魅力と応用可能性を有する学問であることを再認識した。

細胞培養技術と新規培養システムの意義

細胞培養技術は生物学・医学分野において標準的かつ基本的な手段であり、培養条件の最適化や新規培養手法の確立は、細胞生物学および医学領域に新たな知見を与える。培養細胞の人工微小環境は、サイトカイン、足場材料、細胞間相互作用、物理的ストレスなど複雑な因子から成り、これらを適切に制御す

ることで、*in vitro*で高度な生体の模倣が可能となる¹⁾。3次元コラーゲンゲル培養システムは、*in vitro*での細胞間相互作用再現を可能とし、その変法であるALI（気液界面）培養は、皮膚が常に空気中にさらされている生体状況を忠実に模倣する。このALI培養系を用い、皮膚再生に異所性間葉系細胞が関与する可能性を示した^{2,3)}。また、液体流動（FFS）システムにより、流体の流れやせん断応力が中皮細胞の上皮間葉転換（EMT）を誘発すること、ひいては腹膜線維症発症に寄与することを世界で初めて証明した⁴⁾。これら新規培養システムは、再生医療や病理学研究に新たな地平を拓く研究基盤として期待される。

絆創膏型人工皮膚「VitriBand (VB)」の開発

人工皮膚代替品は皮膚創傷管理に広く使用されているが、緊急時の使いやすさや取り扱いの容易さ、瘢痕形成の抑制といった課題をすべて満たす製品は限られている。本研究では、接着フィルムドレッシング、シリコーンコーティングポリエチレンテレフタレートフィルム、自由水を含まない乾燥コラーゲンビトリゲル膜（コラーゲンキセロゲル膜）を組み合わせた無細胞包帯型人工皮膚「VitriBand (VB)」を開発し、その有効性を評価した⁵⁾。全層皮膚欠損を有するマウスモデルを用いた比較実験では、VBがプラスチックフィルム、ハイドロコロイドドレッシング、コラーゲンスポンジに比べて上皮化促進効果が顕著であり、再生組織内での筋線維芽細胞の出現と炎症が抑制された。これらの結果は、VBが皮膚損傷の緊急治療に適したバイオマテリアルとして有用であることを示す。

まとめ

本総説で取り上げた研究は、細胞間相互作用や微小環境制御が疾患治療や再生医療において果たす重要な役割を浮き彫りにした。それぞれの成果は、病理学的視点を基盤とした新規治療法の開発や再生医療の可能性を示すものであり、今後の臨床応用への発展が期待される。

文献

- 1) Aoki S, Takezawa T, Sugihara H, Toda S: Progress in cell culture systems for pathological research. *Pathol Int* 2016;66(10):554-562.
- 2) Aoki S, Toda S, Ando T, Sugihara H: Bone marrow stromal cells, preadipocytes, and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions. *Mol Biol Cell* 2004;15(10):4647-4657.
- 3) Aoki S, Takezawa T, Uchihashi K, Sugihara H, Toda S: Non - skin mesenchymal cell types support epidermal regeneration in a mesenchymal stem cell or myofibroblast phenotype - independent manner. *Pathol Int* 2009;59(6):368-375.
- 4) Aoki S, Makino J, Nagashima A, Takezawa T, Nomoto N, Uchihashi K, et al: Fluid flow stress affects peritoneal cell kinetics: possible pathogenesis of peritoneal fibrosis. *Perit Dial Int* 2011;31(4):466-476.
- 5) Aoki S, Takezawa T, Ikeda S, Narisawa Y, Oshikata - Miyazaki A, Miyauchi S, et al: A new cell - free bandage - type artificial skin for cutaneous wounds. *Wound Repair Regene.* 2015;23(6):819-829.

The art and science of medical discovery, woven through the meticulous hands of a pathologist

Department of Pathology and Microbiology, Faculty of Medicine, Saga University

Shigehisa Aoki

Summary Pathology can be broadly classified into “diagnostic pathology” and “experimental pathology.” The former provides the foundation for clinical diagnoses and treatment decisions, while the latter delves into the causes and mechanisms of diseases, probing the fundamentals of life itself. Far from functioning merely as a diagnostic tool, pathology serves as a central discipline for comprehending the full spectrum of biological processes. Understanding the concept of a “cellular society,” along with the rational structuring of tissues and organs, is crucial in regenerative medicine and for unveiling how diseases arise. The author’s interest in artificial skin research began during undergraduate studies in the Faculty of Science, ultimately leading to medical school and a career in pathology. Through the examination of autopsies, pathological specimens, and slide analyses, the author gained a holistic view of cells, tissues, and organs, recognizing the significance of cellular interactions—an appreciation not fully encountered in earlier studies. Graduate research further demonstrated that maintaining organ function depends on the orchestrated interplay among diverse cell types, underscoring pathology’s versatility in diagnosing and exploring diseases. These experiences revealed pathology’s multifaceted appeal, merging basic science with clinical applications. Above all, pathology stands at the crossroads of discovery and practice, illuminating life’s complexities and shaping future medical advancements.

Key words: cell-cell interaction, collagen, extracellular matrix, physical stress, pathology