

最新のトピックス

Scarless wound healing とアカハライモリ

信州大学医学部形成再建外科学教室
高清水 一慶

I はじめに

「こんな傷，地球に戻ればすぐ消せるが…」これは，2009年に上映されたSF映画『アバター』の中の台詞の一つである。この映画で設定された西暦2154年では脊髄損傷ですら簡単に治ってしまうらしい。はたして今から130年後にそんな時代が来るのだろうか。

現在の医療では，熱傷治癒や外傷，手術による癒痕(Scar)を消すことは出来ないが，近年の研究により，もしかしたらそれほど遠くない未来に『アバター』のように癒痕を消し去ることのできる世界が訪れる可能性があるのだ。本稿では，そんな夢物語ともいえる内容の中で，特に癒痕のない創傷治癒(Scarless wound

healing)と再生に関する研究について紹介する。その前に創傷治癒と癒痕に関して簡単に記しておく。

II 創傷治癒と癒痕

皮膚は紫外線や有害物質，水分の蒸発から身体を守り，内部臓器を保護する役割を担っているが，この破綻は生命の危機に直結するため，創傷治癒機構は進化の過程で種を超えて保存されてきた。つまり，多くの生物に創傷治癒過程である出血・凝固期，炎症期，増殖期，リモデリング期が程度の違いはあるものの存在している¹⁾のだ。ヒトは浅い傷であれば跡形もなく治癒するが，一度真皮を超えるような深い傷を負うと一生消えない癒痕が残ってしまう(図1)。しかし同程

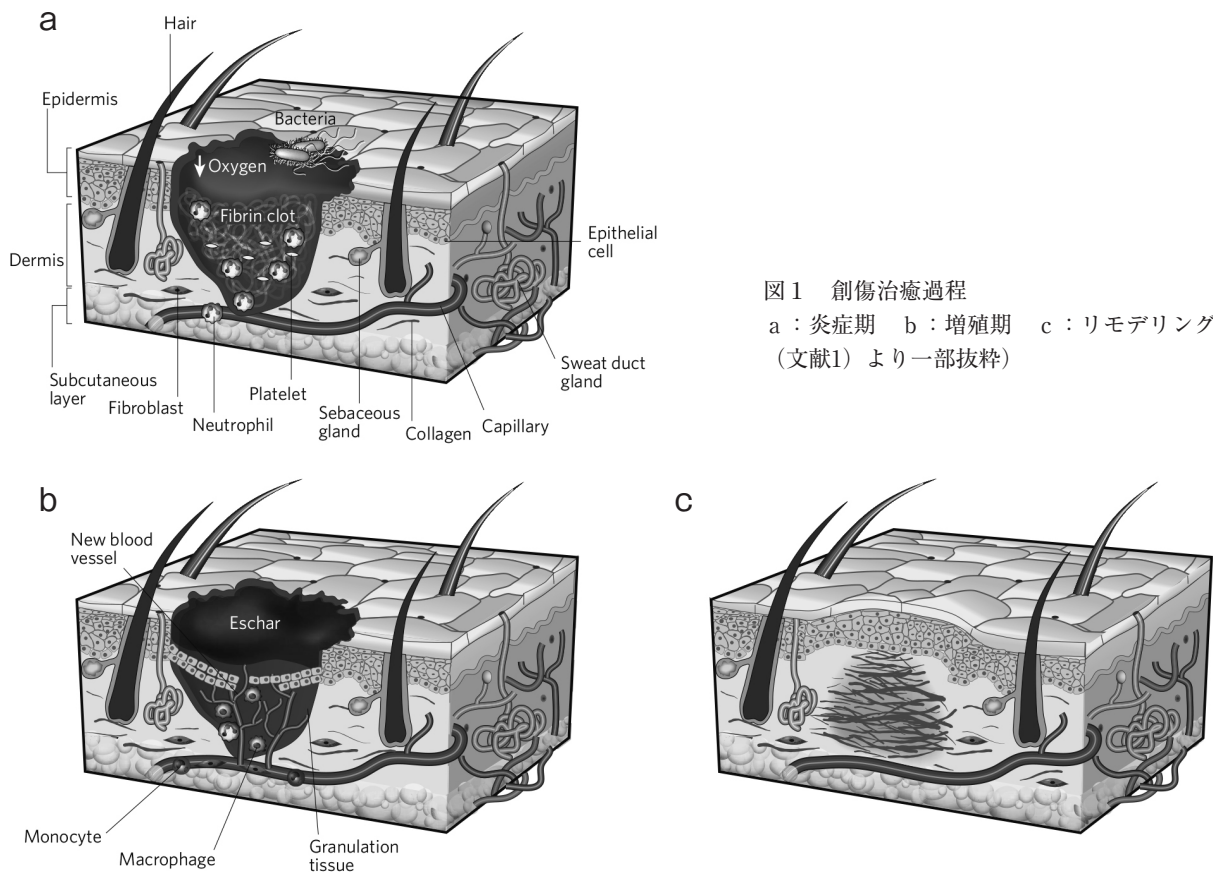


図1 創傷治癒過程
a: 炎症期 b: 増殖期 c: リモデリング期
(文献1)より一部抜粋)

度の傷が胎児期や生後間もない時期に出来たとしてもほぼ綺麗に治ってしまうことを知っているだろうか。この個体の年齢が若いほど再生能力が高くなるという現象は、18世紀イタリアの博物学者によって発見され、スパランツァーニの法則と呼ばれている。Scarless wound healing 機構も発生時期と関連があり、マウスの実験でそれを確かめた報告²⁾がある。胎生13日目以前では皮膚に傷をつけても皮膚の皮溝や皮丘といった肌理、そして皮膚附属器までもが再生されるのだが、それ以降の時期になると瘢痕化してしまうのである。ちょうどヒトで言えば、妊娠8週あたりに相当する時期だが実際に確認するのは難しいだろう。

19世紀ドイツの生物学者エルンスト・ヘッケルが唱えた「個体発生は系統発生を繰り返す」という反復説を聞いたことがあるかと思うが、生物における発生過程において系統発生が繰り返されるのであれば、マウスだけでなく、すべての生物はある時期まで Scarless

wound healing 機構を持っていたことになる。何故その機構が切り替わってしまったのかは未だ解明されていないが、一つに水生動物から陸生動物になったことが関与しているともいわれている。ここで非常に興味深いことに、哺乳類では胎児でしか認めない Scarless wound healing の能力を一生涯持ち続ける例外的な生物がいる。しかも Scarless wound healing だけでなく、完全再生能力も有しているのだ。それがアカハライモリ (図2) である。

Ⅲ アカハライモリと完全再生

アカハライモリ (*Cynops pyrrhogaster*) は体長10 cm 程度で、その名の通り、腹が赤い日本固有の有尾両生類の一種である。およそ9000万年前の中生代白亜紀にサンショウウオの一種から進化し、現生種のほとんどはおよそ6500万年前以降の新生代に現れた比較的最近、地球上に出現した動物群と考えられている。かつてイモリは日本の至る所に生息していたが、都市化の影響によりイモリの生息域や生息数は減少し、2006年に環境省レッドリストで準絶滅危惧種に指定されるほどになってしまった。

再生能力でよく間違えられるのが爬虫類であるトカゲの尻尾である。切れても再生すると思われているが、生えてくるものは形・色が異なり、組成も骨から軟骨に変わっており再生とは言えない。しかし、アカハライモリは違う。尾だけでなく、四肢、顎、眼球(レンズ)、脳や心臓の一部ですら同じように完全再生してしまう脅威の能力を有している (図3)³⁾⁴⁾。我々で例えるなら、上腕から切断しても、肘関節を含め再び機能する腕が指先まで生えてくるようなものである。

切っても切っても再生してくることで有名な扁形動



図2 アカハライモリ (www.tsukuba.ac.jp より一部改変)

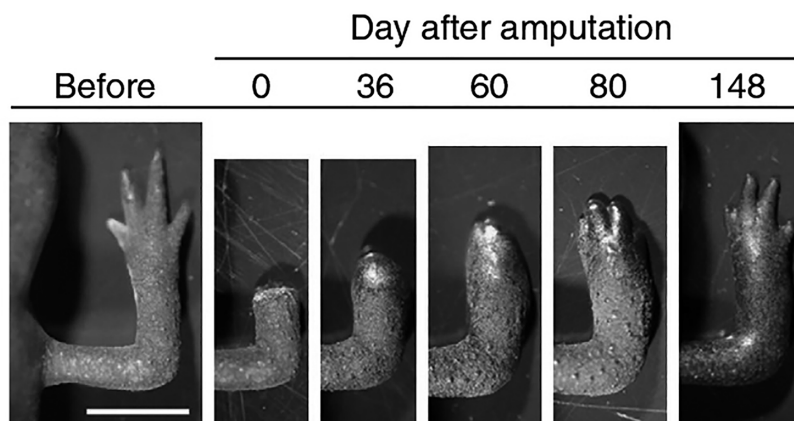


図3 イモリの四肢再生 (文献4) より一部抜粋)

物のプラナリアはどうだろうか。渉猟しえた限り、最高で279の組織片に細切されても数週間で再生した報告⁵⁾がある。このプラナリアの完全再生能力も驚きではあるが、どうもアカハライモリの再生能力とは様式が異なることが近年明らかにされた。

IV 再生様式の違い

プラナリアは体中に分散した多くの幹細胞が残存し、これが駆動力となって再生する幹細胞型である⁶⁾。我々も含め、胎児期の再生はこれに該当する。それに対し、成体アカハライモリでは創部周囲の細胞が脱分化することで再生が起こる脱分化型であることがLineage Tracing法により判明した⁴⁾。

我々ヒトは成長とともに体内の幹細胞の絶対数が少なくなるためにプラナリアのような幹細胞型の再生は生じない。また同様にアカハライモリのような脱分化型の再生能力も持ち合わせていない。そのため、ある一定以上の傷が出来る再生ではなく、修復という過程で傷を癒痕化して治癒させる。先進医療により、造血幹細胞や脂肪幹細胞といった幹細胞を体外で増やし、病変部へ移植することが行われているが、これは言わばプラナリアの幹細胞型の再生に相当すると思われる。

V 再生医療への応用

これほど、再生能力の高いアカハライモリの研究がこれまで進展しなかったのには理由があった。その一つにゲノムの巨大さが挙げられる。2003年にヒトゲノム約30億塩基対の全配列が解読されたことは記憶に新しいが、このために国際プロジェクトが生まれ、莫大な予算が費やされた。それに対して、アカハライモリのゲノムはヒトの約10倍もあるのだ。また現在の科学および医学ではなくてはならない存在となっている遺伝子改変動物だが、遺伝子改変アカハライモリの作成が非常に難しかったことも関係している。その後、技術進歩により、アカハライモリのゲノム解読も進み、遺伝子改変イモリの作成にも成功⁷⁾したことで、近年再びアカハライモリの研究が盛んになってきた。生命現象の解明そして医療への応用には、今や遺伝子なくしては語れないといっても過言ではない時代となっているが、昨年そのアカハライモリの完全再生に関与している遺伝子が報告された⁷⁾のである。まだこの遺伝子の役割や機能に関しては不明な点が多いが、今後の解析により他動物では困難な完全再生という仕組みが明らかになるだろう。そしてそれを応用することで、いつの日か、我々も傷を跡形もなく消し去り、組織を自己再生させることが出来るかもしれない。

文 献

- 1) Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT : Wound repair and regeneration. *Nature* 453 : 314-321, 2008
- 2) Kishi K, Okabe K, Shimizu R, Kubota Y : Fetal Skin Possesses the Ability to Regenerate Completely : Complete Regeneration of Skin. *Keio J Med* 61 : 101-108, 2012
- 3) Eguchi G, Eguchi Y, Nakamura K, et al : Regenerative capacity in newts is not altered by repeated regeneration and ageing. *Nat Commun* 2 : 384 doi : 10.1038/ncomms1389, 2011
- 4) Tanaka HV, Ng NCY, Yang Yu Z, et al : A developmentally regulated switch from stem cells to dedifferentiation for limb muscle regeneration in newts. *Nat Commun* 7 : 11069 doi : 10.1038/ncomms11069, 2016
- 5) Handberg-Thorsager M, Fernandez E, Salo E : Stem cells and regeneration in planarians. *Front Biosci* 13 : 6374-6394, 2008
- 6) Reddien PW : The Cellular and Molecular Basis for Planarian Regeneration. *Cell* 175 : 327-345, 2018
- 7) Casco-Robles RM, Watanabe A, Eto K, et al : Novel erythrocyte clumps revealed by an orphan gene *Newt1c1* in circulating blood and regenerating limbs of the adult newt. *Sci Rep* 8 : 7455 doi : 10.1038/s41598-018-25867-x, 2018