

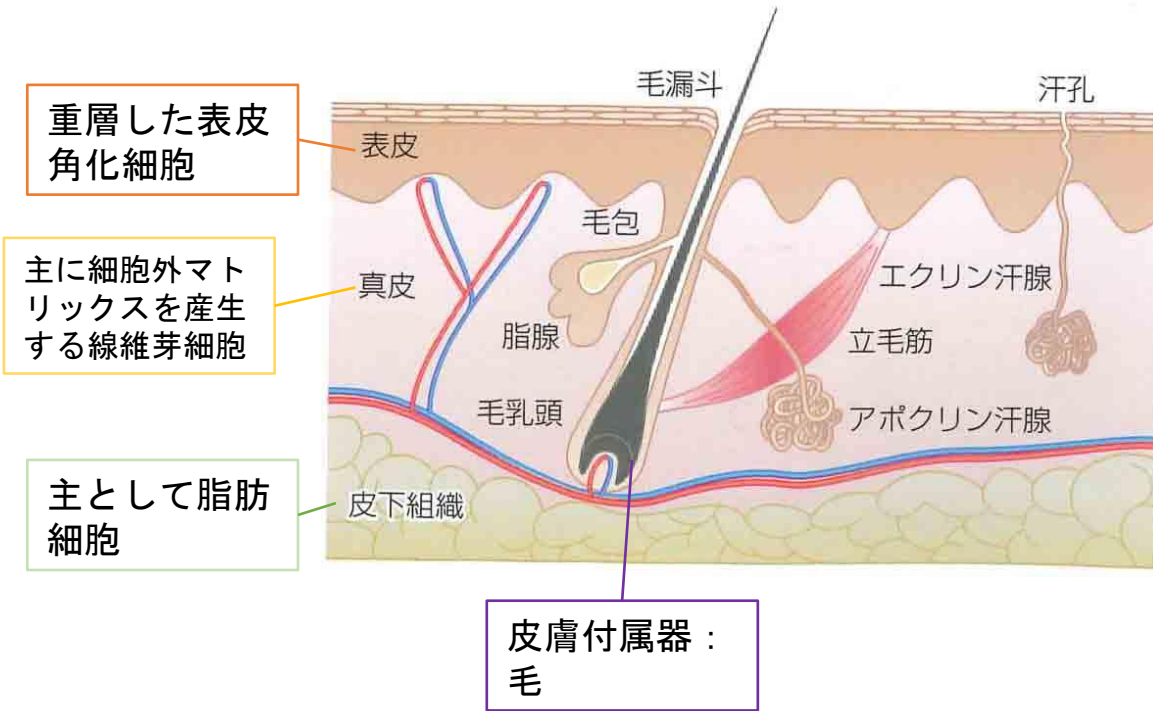
皮膚マクロファージのバランスと創傷治癒

～創傷治癒促進を目指して～

和歌山県立医科大学医学部法医学講座
石田裕子, 國中由美, 近藤稔和

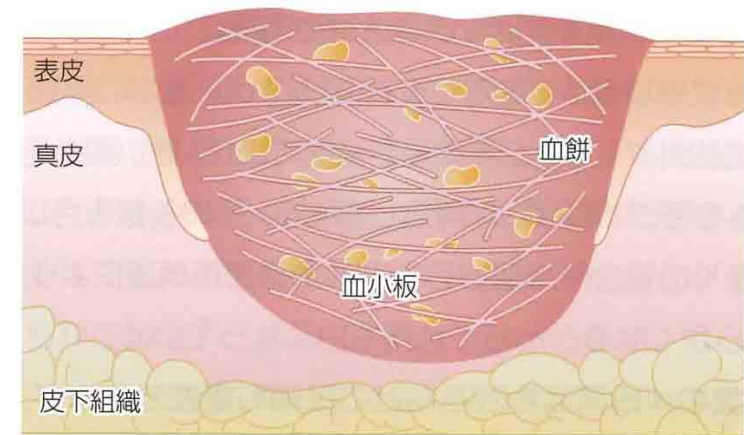
皮膚の構造

皮膚は外的に対する防御の最前線である！



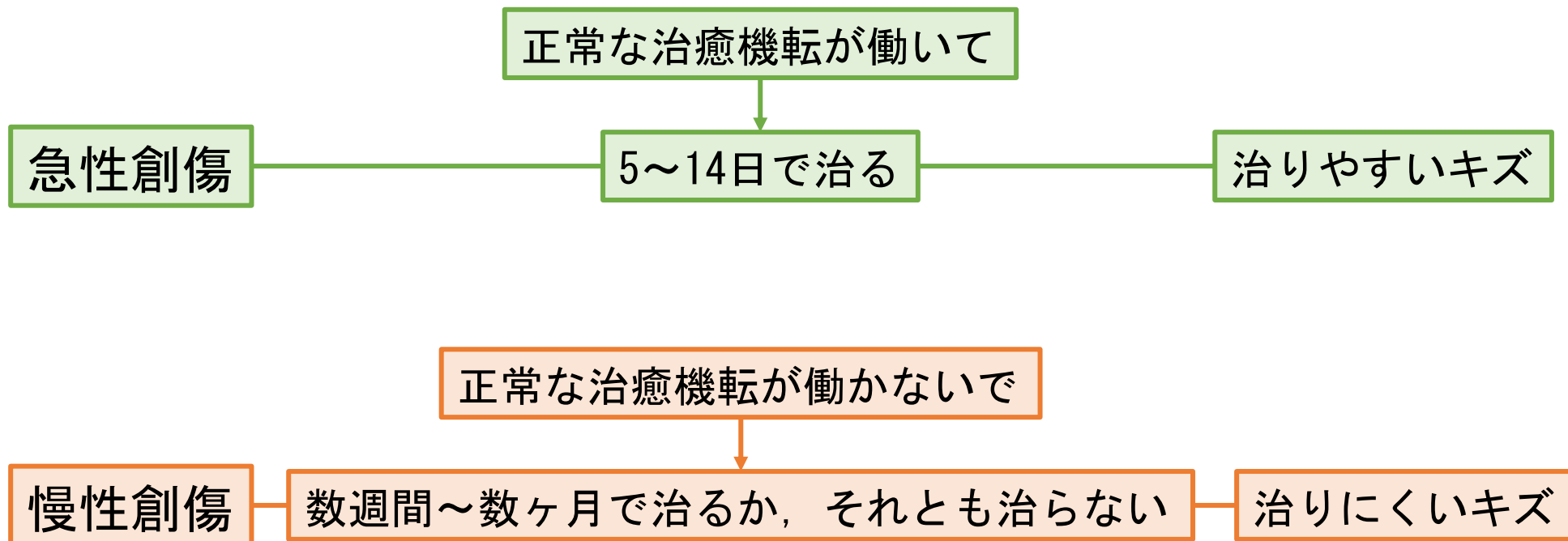
受傷直後

凝固因子の活性化と血小板の凝集



- 創傷が真皮までにとどまっている場合は、残存する真皮の線維芽細胞の増殖により比較的早期に創は治癒に向かう。
- 皮下組織まで損傷が及んでいる場合は創が清浄化し、周囲から線維芽細胞が遊走してくる必要があるため通常治癒まで長期間を要する。

急性創傷と慢性創傷



褥瘡

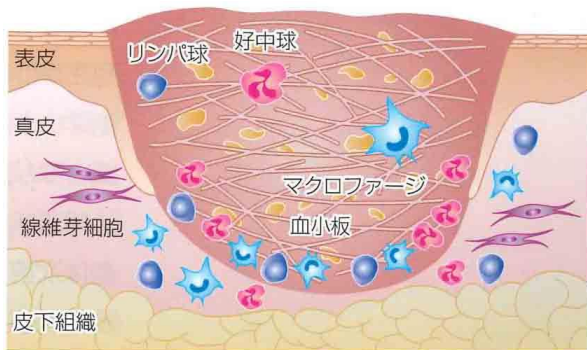


糖尿病性足病変

創傷の治癒過程

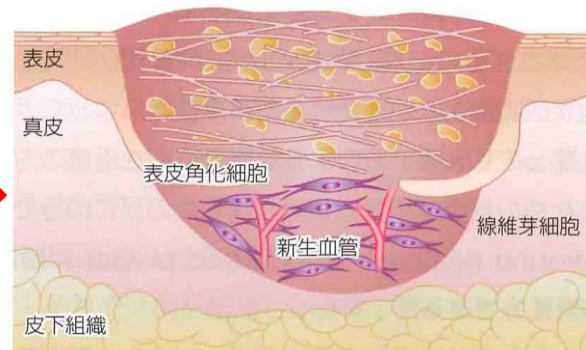
通常の急性創傷は、炎症期、増殖期、再構築期の過程を経て治癒に至る

A. 炎症期



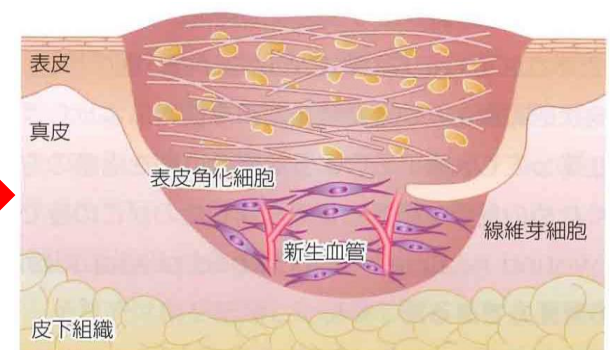
- 白血球の浸潤
- 創部の清浄化
- サイトカイン産生

B. 増殖期



- 肉芽組織形成
- 血管新生
- 再上皮化

C. 再構築期



- 創閉鎖
- コラーゲン合成

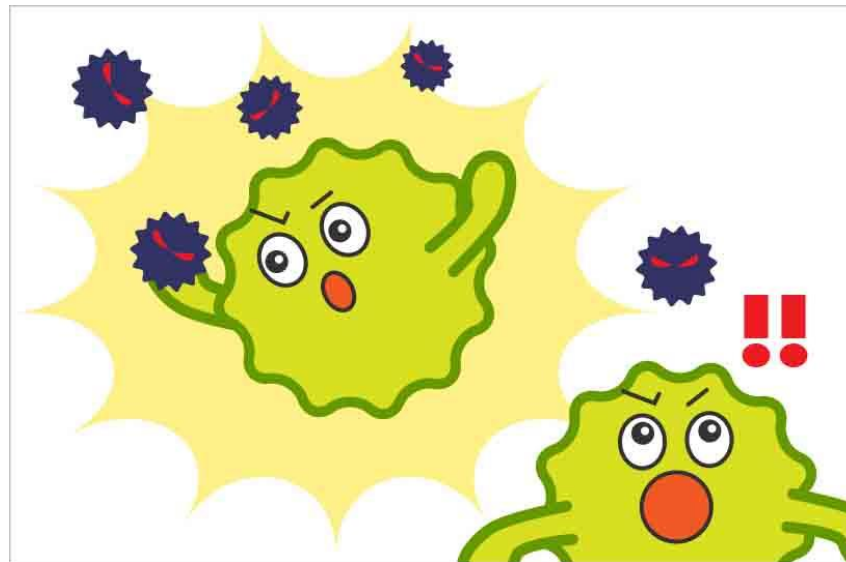
炎症期は、数日から1週間程度で収束し、好中球などが細胞死に陥ると増殖期へと移行する。



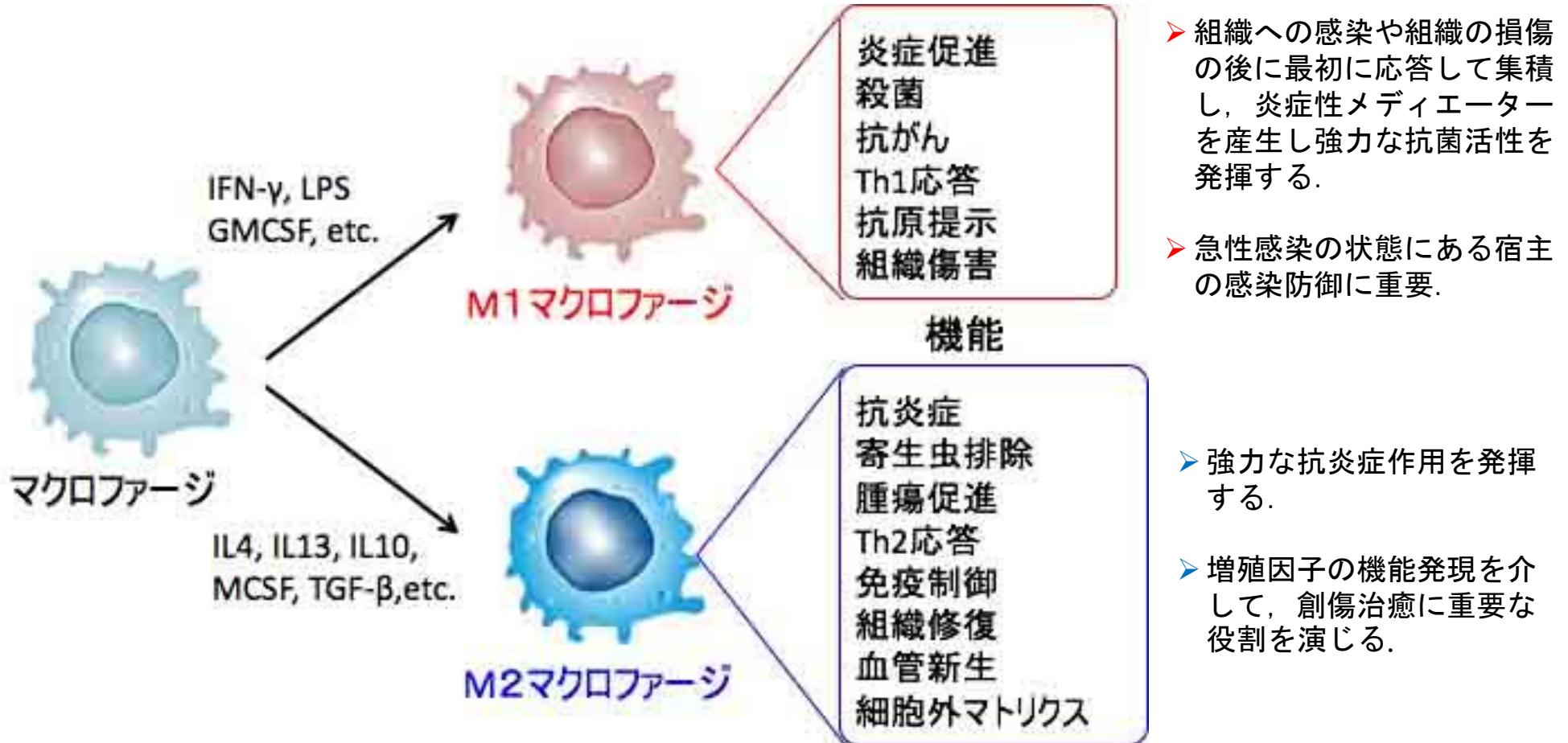
増殖期は1～2週間で終了し、創が閉鎖すると再構築期へと移行する。

マクロファージ

- 最近、免疫学の大きなトピックの1つとしてマクロファージが挙げられる。
- マクロファージは白血球の1種であり、特に外傷や炎症の際に活発となる。
- 死んだ細胞や、体内に生じた変性物質や侵入した細菌などの異物を捕食して消化し、清掃屋の役割を果たす。
- 当初は、体内に侵入した異物やゴミを処理するしか仕事をしない細胞だと思われており、免疫学でもスポットライトの当たらない補欠の細胞であった。
- 発見から1世紀近くもの間、マクロファージは単一の細胞集団であると考えられてきた。



M1/M2マクロファージ



- 組織への感染や組織の損傷の後に最初に応答して集積し、炎症性メディエーターを産生し強力な抗菌活性を発揮する。
- 急性感染の状態にある宿主の感染防御に重要。

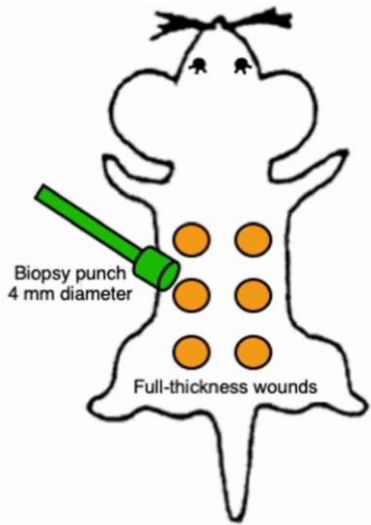
- 強力な抗炎症作用を発揮する。
- 増殖因子の機能発現を介して、創傷治癒に重要な役割を演じる。

マクロファージは状況に適応し、炎症性で殺菌性のM1マクロファージか、あるいは抗炎症性で組織修復性のM2マクロファージのいずれかに分極化し、その機能発現を行なっている。

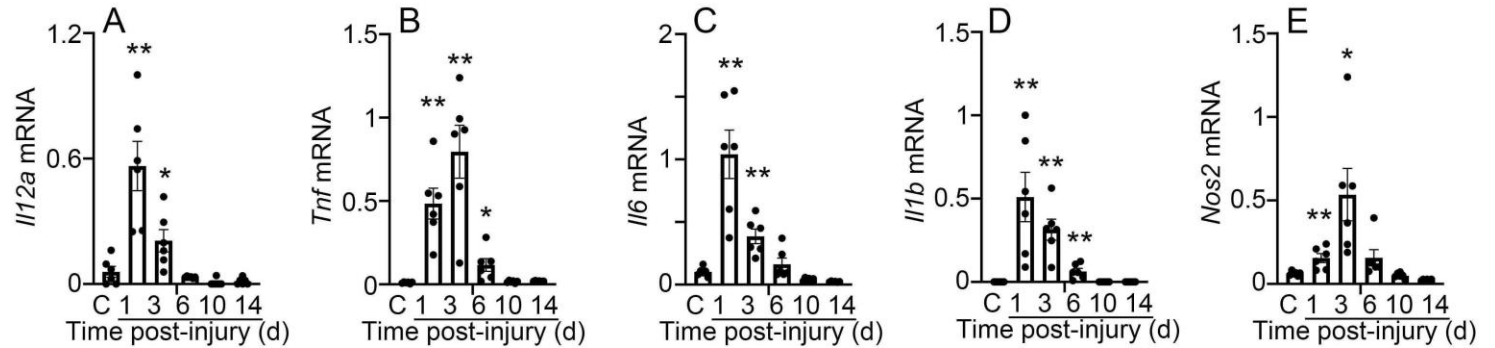
マクロファージ分極化のマーカー

Species	M1	M2
Mouse	Marco, Cxcl9, Cxcl10, Cxcl11, Nos2, Socs1	Cd206, Tgm2, Fizz1, Chil3, Arg1, Ccl22, Cd163
Human	CD86, MARCO, CXCL9, CXCL10, CXCL11, NOS2, SOCS1, CD64	TGM2, CD23, ARG1, CCL22, CD163, CD206

マウス皮膚創傷治癒過程における M1/M2マクロファージマーカーの動態 (遺伝子発現)

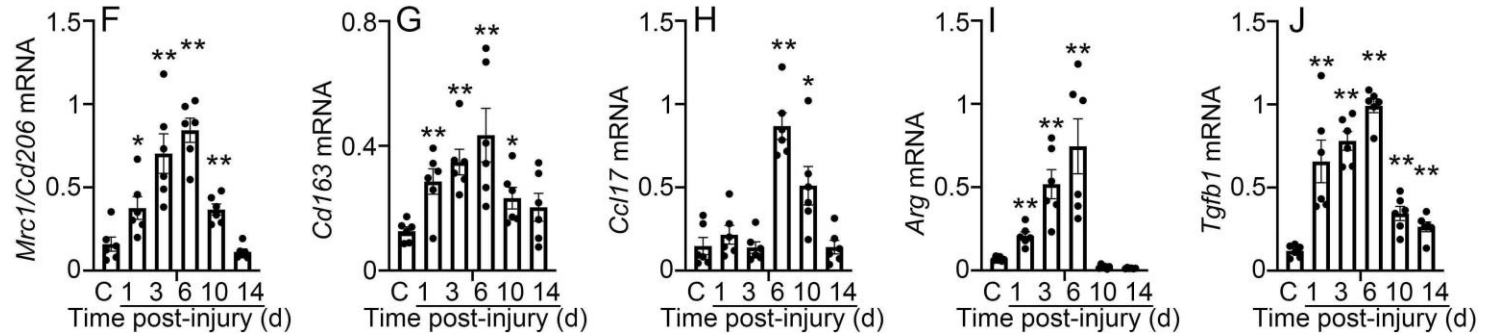


M1マクロファージマーカー

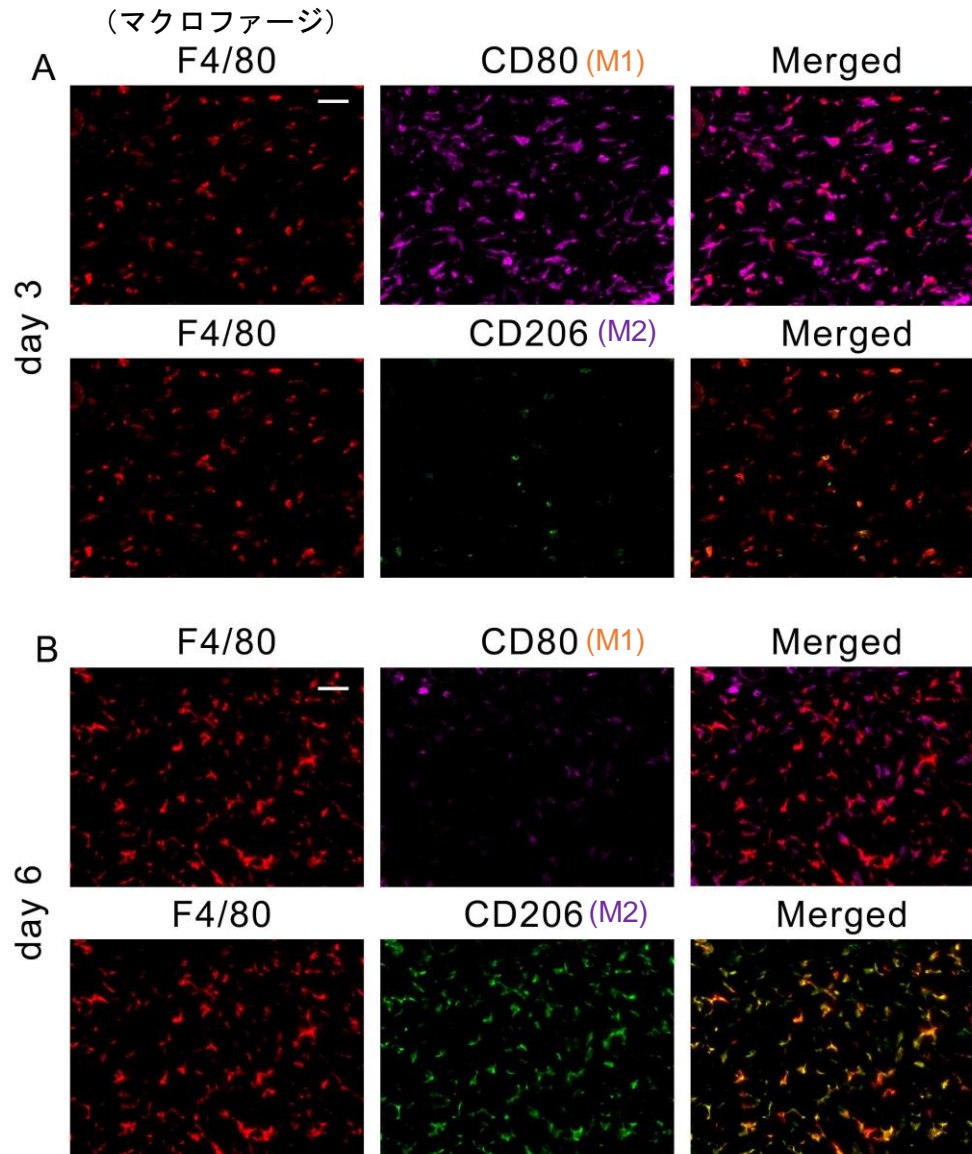


M2マクロファージマーカー

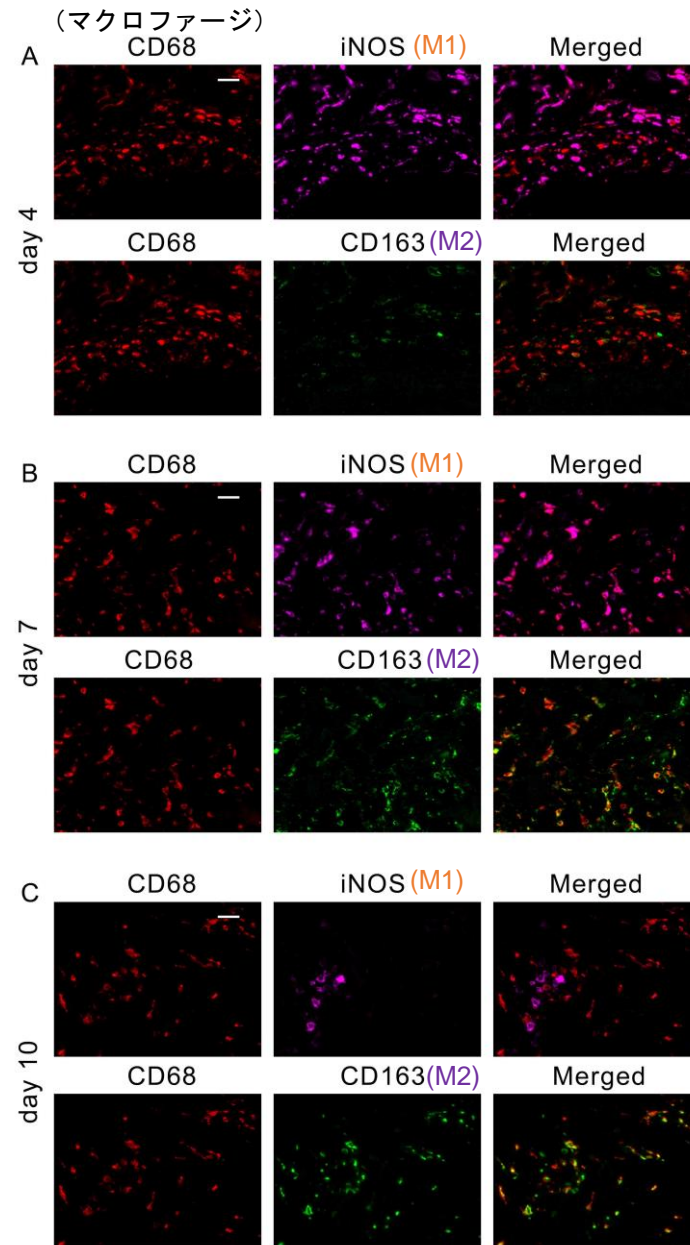
受傷後経過時間 (日)



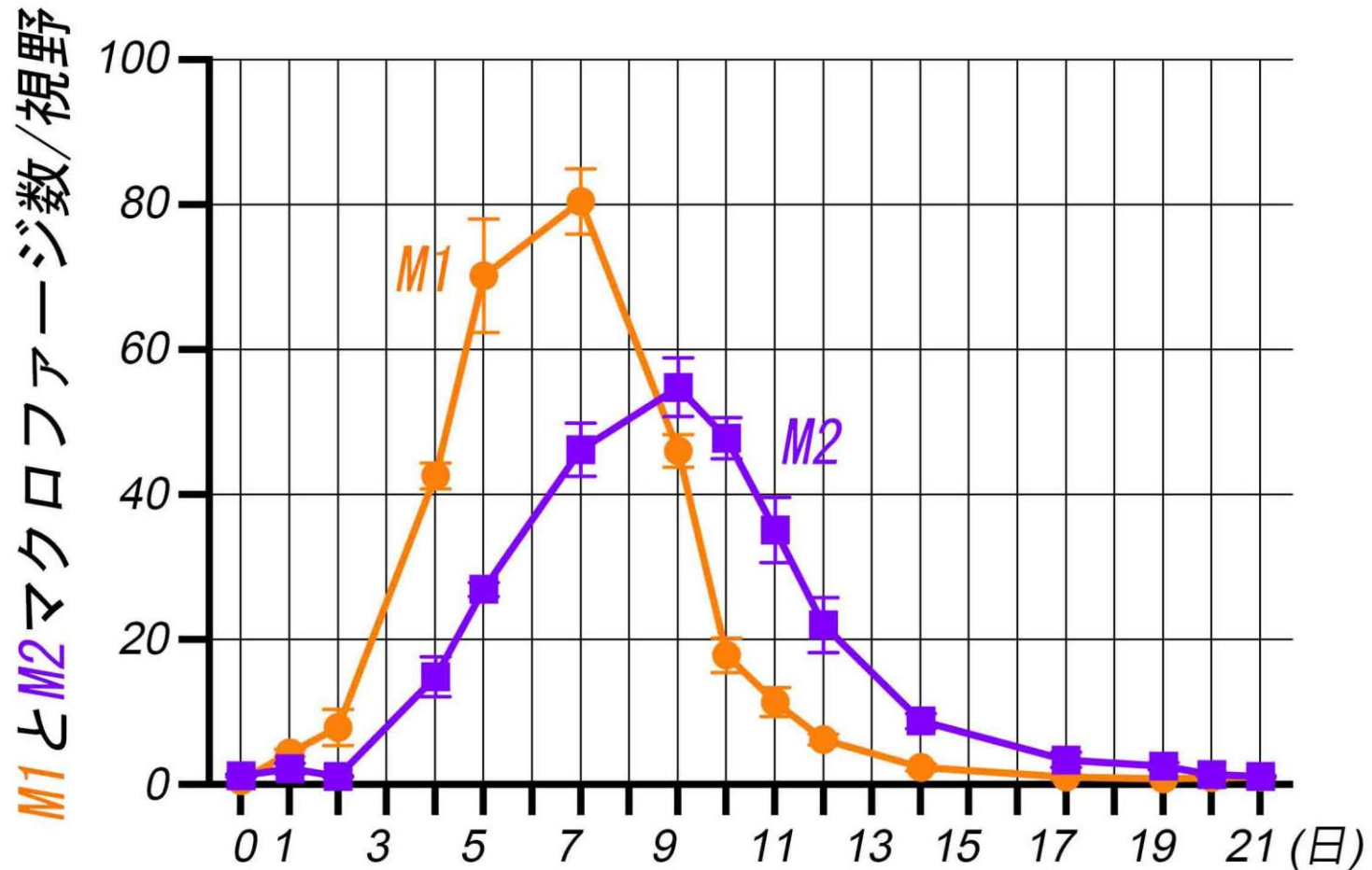
マウス皮膚創傷治癒過程における M1/M2マクロファージマーカーの動態（タンパク発現）



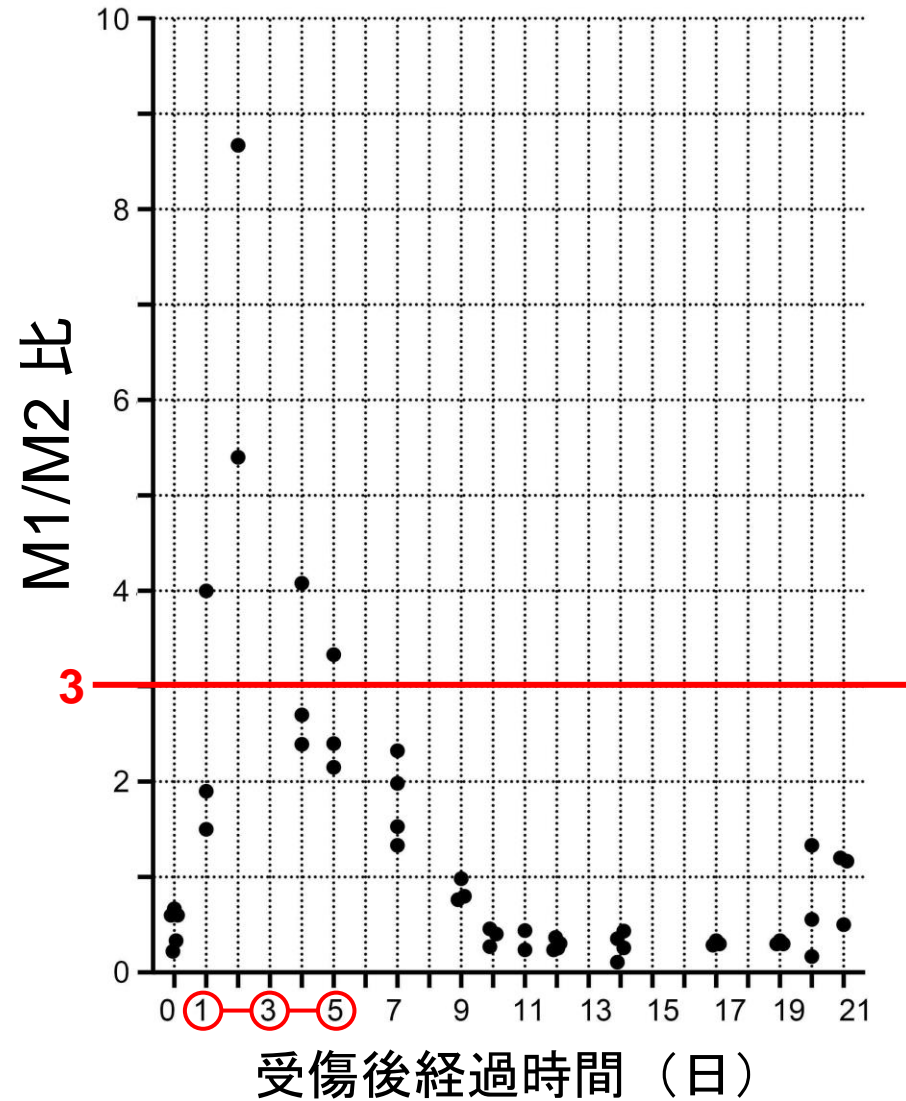
ヒト皮膚創傷治癒過程における M1/M2マクロファージマーカーの動態（タンパク発現）



ヒト皮膚創傷治癒過程における M1/M2マクロファージの動態

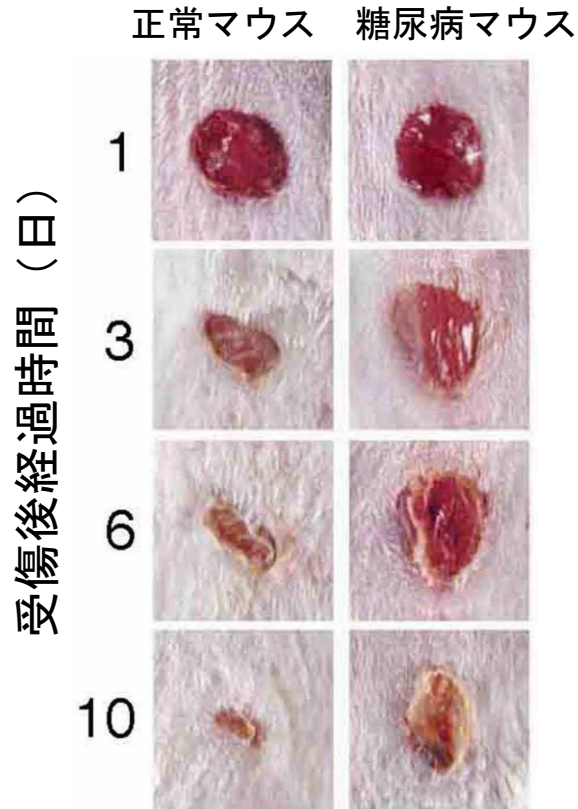


ヒト皮膚創傷治癒過程における M1/M2比



今後の展開

創傷に対する治療の目的は早くきれいに治すことである。



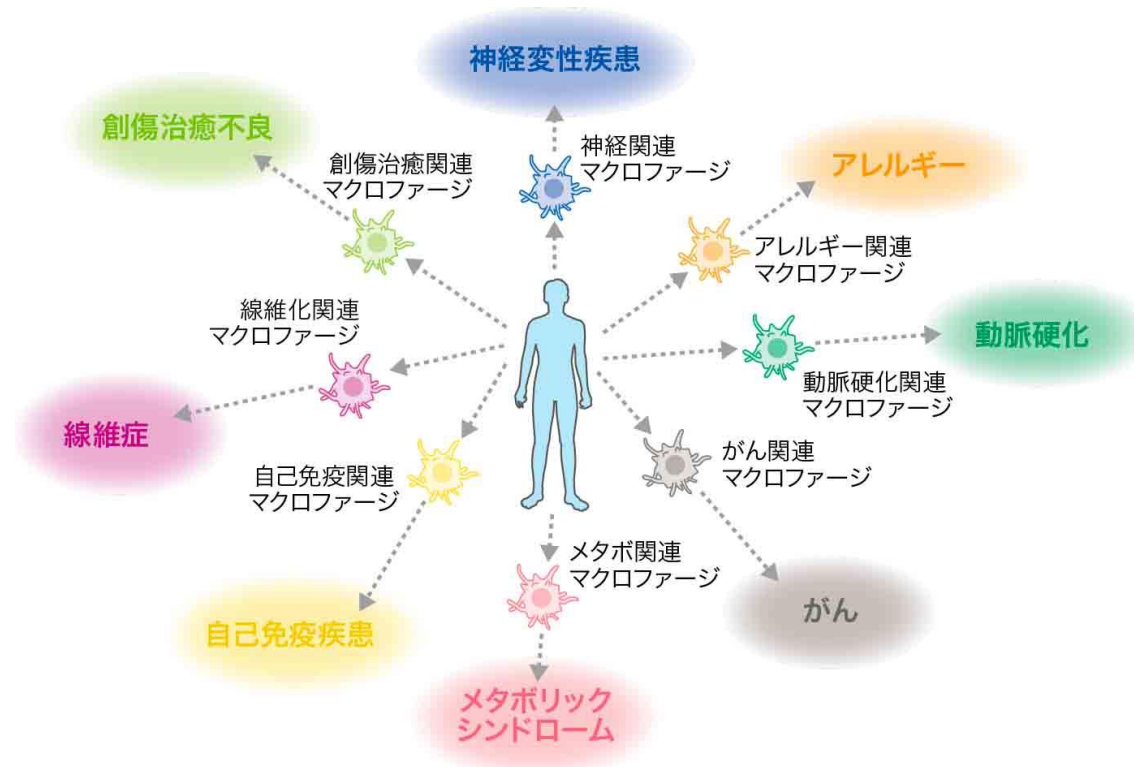
褥瘡



糖尿病性足病変

- マクロファージバランスを制御することができれば、治癒しやすい創傷を準備し、創傷治癒に最適の環境を与えることが可能となる。
- 創傷治癒だけでなく、種々の皮膚疾患の病態形成における皮膚マクロファージバランスの役割も今後の研究により明らかとなり、治療に応用可能となることが期待できる。

マクロファージの多様性



実験医学2018年9月号

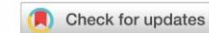
- ✓ マクロファージはほとんどすべての組織で発生するため、異なる機能的能力を持っている。
- ✓ マクロファージは、病原体に対する免疫応答と炎症反応の開始に加えて、組織の恒常性の維持ならびに組織の修復と再構成において機能する。
- ✓ 残念ながら、この機能は、代謝性疾患や自己免疫疾患、がん、感染症、肥満、および線維症など多くの疾患に関連している。
- ✓ もし、機能が限定的であれば、創薬のターゲットとなり得る！

本研究成​​果は、国際科学雑誌 Scientific reports に掲載

Open Access, Published: 25 November 2022







www.nature.com/scientificreports

scientific reports

 Check for updates

OPEN

Macrophage polarity and wound age determination

Yumi Kuninaka , Yuko Ishida ✉, Akiko Ishigami , Mizuho Nosaka , Jumpei Matsuki , Haruki Yasuda , Ayumi Kofuna , Akihiko Kimura , Fukumi Furukawa  & Toshikazu Kondo ✉

We investigated the dynamics of the gene expression of M1 and M2 macrophage markers during skin wound healing in mice. Expression of M1-macrophage markers, such as *Il12a*, *Tnf*, *Il6*, *Il1b*, and *Nos2* was upregulated after wounding and peaked at 1 or 3 days after injury, and that of M2-macrophage markers such as *Mrc1*, *Cd163*, *Ccl17*, *Arg*, and *Tgfb1*, peaked at 6 days after injury. Consistent with these findings, using triple-color immunofluorescence analysis revealed that F4/80⁺CD80⁺ M1 macrophages were more abundant than F4/80⁺CD206⁺ M2 macrophages on day 3 in mouse wound specimens, and that M2 macrophages were prominently detected in day 6 wounds. For application in forensic practice, we examined macrophage polarization using human wound specimens. The average ratios of CD68⁺iNOS⁺ M1 macrophages to CD68⁺CD163⁺ M2 macrophages (M1/M2 ratios) were greater than 2.5 for the wounds aged 2–5 days. Out of 11 wounds aged 1–5 days, five samples had the M1/M2 ratios of > 3.0. These observations propose that the M1/M2 ratios of 3.0 would indicate a wound age of 1–5 days as the forensic opinion. This study showed that M1 and M2 macrophages in human skin wound might be a promising marker for wound age determination.

<https://www.nature.com/articles/s41598-022-24577-9>

謝辞

和歌山県立医科大学医学部法医学講座

石上安希子 講師

野坂みずほ 講師

木村章彦 博士研究員

古川福実 博士研究員

松木順平

安田啓喜

小鮒亜裕美