

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18444

研究課題名（和文）皮膚再生医療に向けたイモリ皮膚再生の検証

研究課題名（英文）Validation of newt skin regeneration for skin regenerative medicine

研究代表者

宇野 嘉良子（KAYOKO, UNO）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：80867747

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：両生類のイモリは驚異的な再生力で知られるがその多くは謎に包まれていた。イモリは生涯にわたり再生力が落ちない特徴があり、他の再生生物とは大きく異なっている。この特異なイモリの再生力を医療に応用するためにもまずはイモリ皮膚の基本構造から明らかにする必要がある。今回我々はイモリの皮膚が表皮、真皮、皮膚付属器からなりヒトと基本構造が共通であることを明らかにした。表皮もヒト同様重層扁平上皮からなり、基底層や角質層を認めたが、顆粒層や有棘層に相当する構造は認めず、数層の移行層から成る構造であった。皮膚は全層欠損しても線維化なく再生し、皮膚付属器含め再生することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々と同じ脊椎動物で生涯にわたり再生力の落ちない生物はイモリだけであり、この特異な再生力の秘密を解き明かすことでまだ見ぬ未来の再生医療に繋がる可能性がある。しかしながらイモリについては多くが謎であり、皮膚については基本構造すら学術的な情報に乏しい状態であった。今回の成果はイモリ皮膚再生に関する研究の基盤となり、今後イモリ皮膚再生医療研究を進めていくための重要な足掛かりとなる。

研究成果の概要（英文）：Amphibian newts are known for their amazing regenerative powers, but much about them has remained a mystery. The newt is characterized by a lifelong regenerative ability that does not diminish, a feature that distinguishes it from other regenerative organisms. In order to apply this unique regenerative ability of newts to medical treatment, it was first necessary to clarify the basic structure of newt skin. In this study, we found that newt skin is composed of epidermis, dermis, and dermal appendages, and shares the same basic structure with human skin. The epidermis is composed of a multilayered squamous epithelium, as in humans, with a basal layer and stratum corneum, but no structures corresponding to the stratum granulosum or stratum spinosum, and is composed of several transitional layers. The skin regenerated without fibrosis even after loss of all layers, including the dermal appendages.

研究分野：形成外科学

キーワード：皮膚 再生 イモリ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

成獣の哺乳類の皮膚は損傷を受けると瘢痕を残し、完全には再生できない。瘢痕のない皮膚再生についてはこれまで数多くの研究がなされているが未だ実現には至っていないのが現状であった。一方で、両生類であるイモリは四肢だけでなく眼や心臓、脳に至るまで何度でも再生できるという強靱な再生能力を有し、我々と同じ四本足の脊椎動物の中で、成体になった後も唯一再生力の落ちない生物とも言われている。一般に両生類の再生力はこれまで多くの研究で知られているが、変態後、つまり成体になった後では完全な再生能力を失ってしまうことがわかっている。そのため成体に変態してもなお再生力を持つイモリは他の両生類と区別して改めて検証していく必要があると言える。四肢の再生については近年 newtic1 の発見などそのメカニズムの一端が明らかにされつつあるが未だその詳細については不明な点が多く、皮膚については瘢痕なく再生できるのか、どのような過程で再生するのかなど他の両生類との違いも含め詳しく検証されていなかった。我々哺乳類でも同様な自己再生ができるのか、その可能性を探るうえでイモリの皮膚再生については解明すべき多くの疑問が残されていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的はイモリの皮膚再生のメカニズムを明らかにすることで、我々哺乳類の皮膚再生への新たなアプローチ方法の可能性を探ることである。これまで、ES 細胞や iPS 細胞を用いた研究を中心とし再生医療に向けて数多くの研究がなされているが、いずれも体外で臓器を作成し移植を行うというコンセプトに基づいているものが多い。本研究は、成体になっても唯一再生能力を失わないイモリの創傷治癒過程を検証することで、移植を必要としない自己再生の可能性を模索するものである。

### 3. 研究の方法

イモリを魚類用麻酔 FA100 (0.1%) で全身麻酔後、各部位別に皮膚全層切除を行った。半年以上にわたり再表皮化の有無、線維化の有無、皮膚付属器再生の有無と項目別に評価を行った。目的の期間が経過した段階で、治癒した創部をマージンつけて採取し、HE 染色やマッソントリクローム染色で組織解析を行った。

### 4. 研究成果

両生類のイモリは驚異的な再生力で知られるがその多くは謎に包まれていた。イモリは生涯にわたり再生力が落ちない特徴があり、他の再生生物とは大きく異なっている。この特異なイモリの再生力を医療に応用するためにもまずはイモリ皮膚の基本構造から明らかにする必要がある。今回我々はイモリの皮膚が表皮、真皮、皮膚付属器からなりヒトと基本構造が共通であることを明らかにした。表皮もヒト同様重層扁平上皮からなり、基底層や角質層を認めたが、顆粒層や有棘層に相当する構造は認めず、数層の移行層から成る構造であった。ヒトと異なる点としては視認できるような皮下脂肪がなく、皮膚直下に筋肉が位置していた。皮膚は全層欠損しても線維化なく再生し、皮膚付属器を含め再生することがわかった。ところが、色模様については再生できないことがわかった。イモリの再表皮化は非常に速く、この時点でヒトと大きく異なっていた。イモリの再生方法としては先にまず再表皮化し、その後に真皮や付属器の再生が生じることがわかった。このことから、再生における重要な要素として再表皮化による細胞環境の保護、線維化の抑制による瘢痕制御が重要なイベントであることが示唆された。



皮膚全層欠損創



術後半年

我々と同じ脊椎動物で生涯にわたり再生力の落ちない生物はイモリだけであり、この特異な再生力の秘密を解き明かすことでまだ見ぬ未来の再生医療に繋がる可能性がある。しかしながらイモリについては多くが謎であり、皮膚については基本構造すら学術的な情報に乏しい状態であった。今回の成果はイモリ皮膚基本構造から皮膚再生レベル、再生メカニズムまで明らかにしており、今後イモリ皮膚再生医療研究を進めていくための重要な足掛かりとなると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石井 龍之  (ISHII TATSUYUKI)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関