

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月15日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592296

研究課題名（和文） 肥厚性瘢痕病態解明と治療薬開発のための基礎動物研究

研究課題名（英文） Animal model development and research for understanding the pathogenesis of hypertrophic scar and development of therapeutic agent

研究代表者

松村 一（MATSUMURA HAJIME）

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80256263

研究成果の概要（和文）：手術や外傷の後に生じる肥厚性瘢痕は、臨床上大きな問題であり多くの研究がなされたが、その病態解明や画期的な治療薬の開発には至っていない。この原因は、ヒト肥厚性瘢痕に相同する動物実験モデルの欠如によることが大きい。これまで、米国で red female red duroc pig を用いた動物モデルが開発されているが、数カ月で数百 Kg と本邦の実験施設での利用は難しい。このため、Duroc pig の系を持つ Clawn 系ミニブタで、その作成を試み、その相同性を確認した。更に、このモデルにて組織キマーゼ活性がその病態に深く関わっていることが判り、キマーゼ阻害薬が肥厚性瘢痕の治療に可能性があることが判った

研究成果の概要（英文）：Hypertrophic scarring is a devastating problem after trauma and surgery. Many researches have been extensively achieved, but the pathophysiology is still unknown and no therapeutic agent breakthrough. One of this reason is the lack of good animal model for hypertrophic scarring. Female Red Droc Pig (FRDP) is a novel animal model but the pig become very big and body weight becomes over 200Kg and handling of the pig is very difficult and need large space for experiments.

The clawn miniature swine which we used, is much easier to use in the study and confirmed that it's scar is fully compatible to human hypertrophic scar

Using this model, we found that the tissue chymase activity was deeply related to the thickness of the hypertrophic scar. We speculate that chymase participate in the pathophysiology of hypertrophic scar and anti-chymase agents is potentially effective therapeutic agent for hypertrophic scarring.

交付決定額

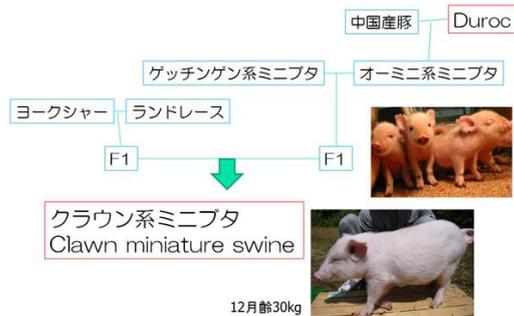
(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学  
 科研費の分科・細目：形成外科学  
 キーワード：創傷治癒学

### 1. 研究開始当初の背景

形成外科の臨床においては外傷後、手術後の肥厚性瘢痕は大きな問題である。これまで、数々の研究がなされてきているものの、治療法に関しては、圧迫療法、シリコンシート貼付、抗アレルギー剤のトラニラスト内服等があるだけで、根本的な治療法の開発には至っていない。この大きな原因は、ヒト肥厚性瘢痕に相当する動物モデルがないことがあげられる。これまで、研究代表者らが米国で作成した Red female Duroc Pig モデルは、ヒト肥厚性瘢痕との相同性が明らかとなっているが、数カ月で 200Kg 以上になり、本邦での利用は難しい。



### 2. 研究の目的

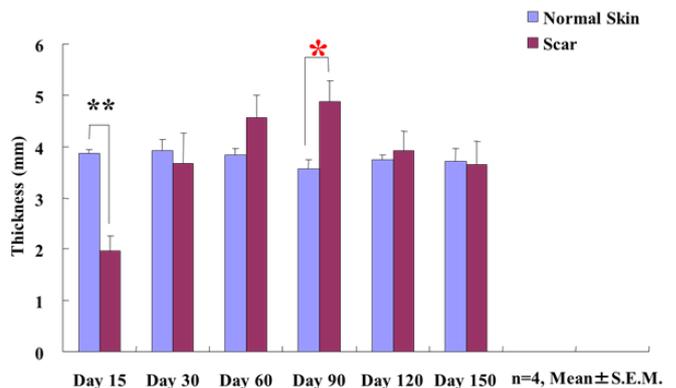
(1) このため、本邦で研究が可能な動物モデルを開発する。Duroc 系のミニブタである Clawn 系ミニブタで、肥厚性瘢痕が生じることを確認し、組織・生化学的に相同な肥厚性瘢痕であるかを確認する。  
 (2) 確立された Clawn 系肥厚性瘢痕モデルを用いて、組織のリモデリングに深く関与しており、なおかつ、肥厚性瘢痕の発生と深く関与すると言われる肥満細胞より放出されるセリンプロテアーゼであるキマーゼの肥厚性瘢痕形成時の経時的な変化を検討し、抗キマーゼ薬の治療薬としての可能性を探る。また、キマーゼ活性の上昇により、アンギオテンシン II レセプターを介して TGF  $\beta$  の活性化知られているが、この TGF  $\beta$  も肥厚性瘢痕と深い関与が知られており、TGF  $\beta$  とキマーゼの関係も検討する。

### 3. 研究の方法

(1) Clawn 系ミニブタでの肥厚性瘢痕の作成：  
 ミニブタ背部に 60/1000 inch の分層皮膚欠損創を作成し、経時的に組織採取した。肥厚性瘢痕厚、組織ヒドロキシプロリン量を

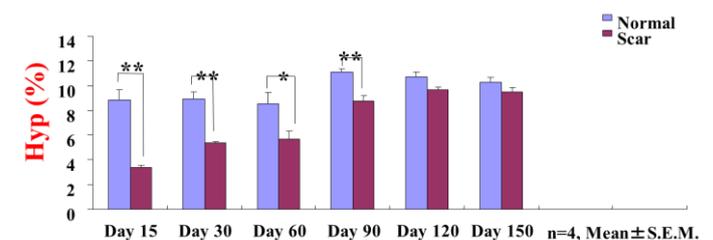
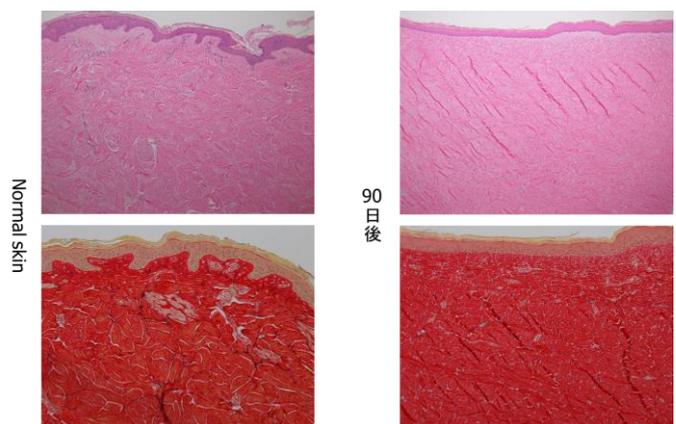
計測して、ヒト肥厚性瘢痕との相同性を確認する。

(2) 同、動物モデルを用いて、組織キマーゼ活性、組織 TGF  $\beta$  濃度を経時的に検討する。  
 (3) 抗キマーゼ薬の肥厚性瘢痕に対する有用性を動物モデルで検討する。



### 4. 研究成果

(1) 分層皮膚欠損創作成後、90 日で最も皮膚厚は厚くなり ( $p < 0.05$ )、正常厚の 1.7 倍となった。さらに、組織標本でもヒト肥厚性瘢痕と相同であった。

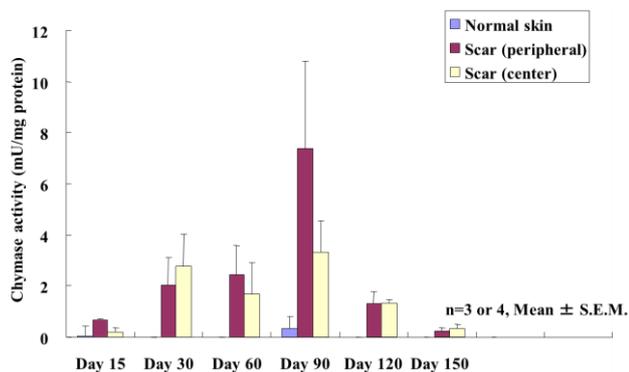


また、皮膚ヒドロキシプロリン量は経時的に増加した。

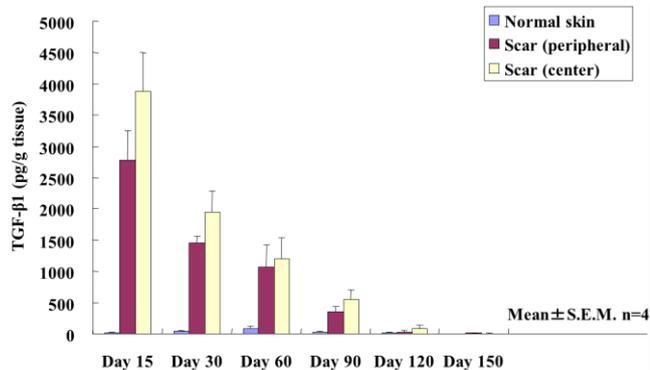
以上の結果は、Clawn 系ミニブタの背部分層皮膚欠損創は、ヒト肥厚性瘢痕モデルとして有用と考えられた。

### (2) 瘢痕組織キマーゼ活性

キマーゼ活性は経時的に増加し、皮膚厚が最も厚くなる90日で最後となった。また、その活性は肥厚性瘢痕の辺縁で高かった。



これに対して、組織 TGF $\beta$ 濃度は早期に上昇して、その後に減少した。この結果から、アンギオテンシン II レセプターを介して TGF $\beta$ の活性化ではないと考えられた。



### (3)

同モデルにて、抗キマーゼ薬であるキモトリプシンの局所投与を検討した。しかしながら、瘢痕の硬度のために、局所投与、薬剤の拡散が難しいことがわかった。このための、同モデルを軽変して、コラーゲン真皮からなる人工真皮を創作成後に移植して、肥厚性瘢痕を作成することにより、投与実験を計画中である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

松村 一、肥厚性瘢痕動物モデルにおける肥厚性瘢痕キマーゼ活性、瘢痕ケロイドジャーナル 査読有、5巻、2011年 26～28頁

[学会発表] (計1件)

Matsumura, H. Special Lecture 1, Chymase Activity in Hypertrophic Scars. International Scar Meeting 2010

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等  
特になし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

松村 一 (Hajime Matsumura)

東京医科大学 形成外科学講座 教授

研究者番号：80256263

(2) 研究分担者

今井 龍太郎 (Ryutaro Imai)

東京医科大学 形成外科学講座 講師

研究者番号：80384949

小宮 貴子 (Takako Komiya)  
東京医科大学 形成外科学講座 助教

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：