2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

研究担当者	仲上　豪二朗
研究機関名	東京大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	教授
研究課題名	創傷難治化予知・予防スマートドレッシング
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

褥瘡や糖尿病足潰瘍は高血糖、細胞老化、慢性炎症などにより創傷治癒が遅延する。原疾患や局所療法によるケアを実施しても治癒に至らないことがあり、患者の負担になると同時に、家族や医療者のジレンマともなる。創傷難治化予防を目指し、創部情報を均一に反映する創傷滲出液中の細胞を対象に、難治化メカニズムの解明を進めた。複数の難治性創傷動物モデル（db/db マウス、LPS 誘発炎症モデル、加齢マウス）に共通する滲出液中バイオマーカーを探索するため、single-cell RNA-sequence（scRNA-seq）を実施した。

滲出液中にはマクロファージ、樹状細胞、T 細胞、単球、線維芽細胞、好中球、幹細胞、赤血球終末分化細胞、内皮細胞が含まれており、特にマクロファージが最も多く、33.7%を占めていた。各クラスターで 3 つの難治性創傷モデルに共通する変動遺伝子を同定したところ、治癒遅延モデルのマクロファージ、単球などで細胞周期や細胞老化関連遺伝子の発現上昇、免疫応答調節遺伝子の発現低下が確認された。Gene ontology enrichment 解析では、マクロファージにおいてタンパク質合成、細胞周期、アポトーシス関連経路が上昇し、一方で初期免疫応答やシグナル経路活性が低下していた。以上より、難治化の背景に細胞老化と免疫調節異常が関与する可能性を示し、関連遺伝子が治癒遅延の候補バイオマーカーとなることが示唆された。

滲出液中の老化細胞を除去する方法を検討するため、過酸化水素水で誘導された線維芽細胞老化により治癒遅延が生じるスクラッチアッセイモデルを確立した。このモデルを活用し、創傷被覆材への応用を見据えた介入候補のスクリーニングを実施した。その結果、血管新生や炎症の是正に効果があることが知られる低周波振動刺激に細胞老化抑制効果があり、治癒遅延の改善も認められた。さらにいくつかの候補試薬においても治癒促進効果を示したが、これらが in vivo モデルや臨床創傷においても効果を発揮するかについては、さらなる検討が必要である。