

## ヒト皮膚における血管新生刺激サイトカインの発現と その作用機序に関する包括的研究

相馬良直

聖マリアンナ医科大学皮膚科

### 【背景と目的】

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は血管内皮細胞に特異的に働き、その増殖を刺激する細胞増殖因子である。皮膚潰瘍の治癒には活発な血管新生を伴う肉芽組織の形成が必須であり、この血管新生に VEGF が主要な役割を果たしていると考えられている。ヒト皮膚においてはケラチノサイトが VEGF を産生、分泌することが知られ、分泌された VEGF が創傷治癒における血管新生を刺激していると考えられているが、実際の潰瘍底にはケラチノサイトは存在せず、ケラチノサイト由来の VEGF が肉芽形成における血管新生に寄与しているとは思われない。従ってケラチノサイト以外の VEGF のソースを仮定する必要があるが、ケラチノサイト以外の皮膚の細胞における VEGF 発現は十分に検討されていない。我々は線維芽細胞から分泌される VEGF が、創傷治癒の血管新生における最重要分子であるとの仮説を掲げ、その可能性を検証する目的で以下の研究を行った。

### 【結果と考察】

ヒト皮膚線維芽細胞の VEGF の産生、分泌に対するサイトカインの影響を ELISA と real-time PCR で調べたところ、以下のことが分かった。1) transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, platelet-derived growth factor (PDGF)-BB、interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )は強力に VEGF 分泌を増加させたが、epidermal growth factor (EGF), TGF- $\alpha$ , basic fibroblast growth factor (bFGF), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ は有意な効果を示さなかった。2) IFN- $\gamma$ は IL-1 $\alpha$ の VEGF 分泌刺激作用を増強させ、TGF- $\beta$ 1 の作用を減弱させた。3) PDGF-BB, IL-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 の VEGF 分泌刺激作用は相乗的であり、この3つすべてを加えた場合の誘導作用は100倍に達した。4) 以上の VEGF 誘導効果は real-time PCR によってメッセージレベルでも確認されが、IFN- $\gamma$ による IL-1 $\alpha$ の VEGF 誘導作用を増強させる効果だけは確認されなかった。

本研究で我々は、TGF- $\beta$ 1 だけでなく PDGF-BB と IL-1 $\alpha$ もヒト皮膚線維芽細胞からの VEGF 分泌を強力に刺激することを初めて示した。無刺激状態における線維芽細胞からの VEGF 分泌はごく微量であったが、TGF- $\beta$ 1, PDGF-BB, IL-1 $\alpha$ による分泌増加は、それぞれ15から28倍、5から10倍、10から12倍という目覚ましいものであった。さらにこれらのサイトカインによる増強作用は相乗的であり、この3種

すべてを作用させた場合には、培養上清中 VEGF 濃度は 1.6 ng/ml に達した。これは VEGF の血管内皮細胞増殖作用を発揮するのに十分な濃度であり、線維芽細胞が VEGF の重要なソースとなる可能性が示された。IFN- $\gamma$  自体は VEGF 分泌に何の作用も持たないが、IL-1 $\alpha$  と一緒に加えた場合には、IL-1 $\alpha$  の VEGF 分泌刺激作用を増強させた。また IFN- $\gamma$  が TGF- $\beta$ 1 による VEGF 産生刺激作用を抑制する効果があることが示され、IFN- $\gamma$  は線維芽細胞からの VEGF 分泌の制御において bifunctional な作用をもつサイトカインであると思われた。

PDGF-BB、IL-1 $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、IFN- $\gamma$  はいずれも創傷治癒の場に確実に存在し、重要な役割を果たしていると考えられているサイトカインである。本研究により、線維芽細胞がヒト創傷治癒における VEGF の重要なソースであり、VEGF を介する線維芽細胞と血管内皮細胞の相互作用が、肉芽形成において中心的な役割を果たしている可能性が示唆された。