

氏 名（本籍）
ぬま 沼 田 ゆき 透 かず 効

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 博 第 2 2 2 7 号

学 位 授 与 年 月 日
平 成 17 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件
学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻
東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 医 科 学 専 攻

学 位 論 文 題 目
The accelerating effect of histamine on the
cutaneous wound healing process
（ヒスタミンは皮膚創傷治癒を促進する）

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員
教 授 相 場 節 也 教 授 下 瀬 川 徹

教 授 小 野 栄 夫

論 文 內 容 要 旨

The present study revealed that the absence of histamine in histidine decarboxylase (HDC) gene-knockout ($HDC^{-/-}$) mice resulted in delayed cutaneous wound healing and that exogenously administered histamine compensated this process. With the overproduction of histamine in HDC gene-transgenic mice, the healing was accelerated compared to the $HDC^{+/+}$ mice. These results indicate that histamine positively accelerated the cutaneous wound healing. Macrophage recruitment and angiogenesis at the wound edge were specifically impaired in $HDC^{-/-}$ mice. The amount of basic fibroblast growth factor (bFGF) in protein and RNA level at the wound edge was higher in $HDC^{+/+}$ mice, especially on the 1st day of wound healing compared to those in $HDC^{-/-}$ mice. Topically administered SU 5402, a specific antagonist to fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1) tyrosine kinase, to the wound surface suppressed the wound healing in $HDC^{+/+}$ mice but not in $HDC^{-/-}$ mice. Moreover, SU 5402 reduced angiogenesis and macrophage recruitment in $HDC^{+/+}$ mice. From these observations, the accelerated wound healing activity of histamine was concluded to be mediated by the activity of bFGF, which leads to angiogenesis, and macrophage accumulation in the wound healing process.

審査結果の要旨

皮膚創傷治癒は、日々目にする生体反応であり、その遅延は臨床の現場で度々問題となる。この過程には表皮細胞の脱分化と再増殖、マクロファージなどの炎症細胞による増殖因子の産生、線維芽細胞や細胞外基質の増生、そして血管新生などの多くの細胞が関わっている。私達は創傷治癒におけるヒスタミンの役割を解析するため、ヒスタミン産生の key enzyme であるヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 遺伝子を欠損したマウス ($HDC^{-/-}$ マウス) および HDC 遺伝子を過剰発現させたマウス ($HDC-Tg$ マウス) に全層の皮膚欠損創を作製してその創傷治癒過程を調べた。ヒスタミンを産生できない $HDC^{-/-}$ マウスの創傷治癒は遅延し、ヒスタミンが過剰に産生される $HDC-Tg$ マウスでは治癒が促進した。また、ヒスタミンを $HDC^{-/-}$ マウスに添加すると創傷治癒の遅延は改善された。このことからヒスタミンは創傷治癒の過程で重要な促進因子であることが明らかとなった。その機序を解析するため、表皮の遊走能を調べたが、 $HDC^{-/-}$ マウスは正常マウスと差は見られなかった。一方真皮内におけるマクロファージの浸潤と血管新生は $HDC^{-/-}$ マウスで著明に減少していた。そこでマクロファージが産生する bFGF に着目してさらに解析したところ、 $HDC^{-/-}$ マウスでは bFGF の産生が低下していた。bFGF 阻害剤を投与した創部では血管形成が抑制され、 $HDC^{-/-}$ マウスと同様に創閉鎖が遅延した。このことから、 $HDC^{-/-}$ マウスでは創部でのマクロファージの減少、bFGF の産生低下により血管新生が減少し、創閉鎖が遅れたと考えた。

以上の解析からヒスタミンはマクロファージの浸潤、bFGF の産生、および血管新生を制御し、創傷治癒を促進させる因子であることが分かった。

以上を踏まえて、本論文は、論文審査、最終審査において、博士論文としてふさわしいものとの審査結果を得た。