

論文内容の要旨

**CD206+ macrophages facilitate wound healing through interactions
with *Gpnmb*^{hi} fibroblasts.**

CD206 マクロファージは Gpnmb 高発現線維芽細胞との相互作用を介して
創傷治癒を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野

大学院生 田中（本田） 梓

EMBO reports (2025.6.10) 掲載

創傷治癒は、炎症、増殖、リモデリングの三相から構成される精緻で動的な生物学的プロセスであり、免疫細胞や間質細胞を含む多様な細胞群の高度に制御された相互作用によって遂行される。中でもマクロファージは、各治癒段階において可塑的に機能を変化させ、炎症制御、細胞増殖の促進などの中心的役割を果たしているが、特定の細胞群が組織修復をいかに制御しているかは未解明な点が多い。特に、Mrc1 (CD206) を発現する抗炎症型マクロファージ (CD206⁺マクロファージ) は、組織再構築に寄与するとされている一方で、その分子メカニズムや標的細胞との関連性は未解明な点が多い。

本研究では、CD206⁺マクロファージの創傷治癒における役割を明らかにするため、Mrc1-DTR トランスジェニックマウスを用い、背部に全層皮膚欠損創を作成した。対照群として、野生型マウス (C57BL/6J) にも同様の皮膚欠損創を作製した。創部にはシリコン製スプリントを装着し、皮筋の収縮による治癒への影響を最小化した。その後ジフテリア毒素 (DT) を腹腔内投与し、CD206⁺マクロファージを選択的に除去した。まず、治癒過程における上皮化及び肉芽形成の程度を組織学的に評価し、免疫組織染色とフローサイトメトリーを用いて創部に浸潤する細胞構成の変化と局在を解析した。さらに、バルク RNA-シーケンスおよびシングルセル RNA-シーケンス (scRNA-seq) により、創部における遺伝子発現の変動と細胞動態の変化を捉えた。

その結果、CD206⁺マクロファージの除去によって創傷治癒が顕著に遅延し、とくに 5 日目以降の再上皮化と肉芽組織形成が大きく阻害されていた。創部では炎症性細胞の浸潤が持続し、線維芽細胞の数も著しく減少していた。scRNA-seq 解析により、Gpnmb を高発現する線維芽細胞サブセット (Gpnmb^{hi} fibroblasts) が同定され、これらの細胞は En1 や Colla1、Postn をはじめとする細胞外マトリクス (ECM) 関連遺伝子を豊富に発現しており、創傷治癒過程の肉芽組織の形成や再構築に関与することが示唆された。CD206⁺マクロファージを除去した環境下ではこの細胞群が有意に減少し、両者間に機能的連関が存在する可能性が示された。

さらに細胞間のシグナル伝達を評価するため、リガンド-受容体相互作用の解析を行った結果、CD206⁺マクロファージが Pdgfa (platelet-derived growth factor A) を産生し、Pdgfra (platelet-derived growth factor receptor alpha) を発現する Gpnmb^{hi} 線維芽細胞を活性化している可能性が明らかとなった。実際に、CD206⁺マクロファージを除去したマウスの創部に PDGF-AA を局所投与すると、CD206⁺マクロファージ除去によって失われていた En1⁺線維芽細胞の数が回復し、創傷治癒の遅延も部分的に改善された。これにより、Pdgfa-Pdgfra 経路が CD206⁺マクロファージと Gpnmb^{hi} 線維芽細胞間の機能的連携を担っており、創傷治癒を促進する鍵となることが支持された。

また、ヒトのケロイド組織においても、CD206⁺マクロファージおよび GPNMB/EN1 陽性線維芽細胞の共在が免疫組織染色により確認され、本研究のマウスモデルで得られた知見がヒトの異常瘢痕形成にも関与する可能性が示唆された。

以上の結果より、CD206⁺マクロファージは、創傷治癒において Gpnmb^{hi} 線維芽細胞との相互作用を介して重要な機能を果たしていることが本研究で明らかになった。PDGF-A を介したシグナル伝達により、線維芽細胞の増殖や ECM 形成が促進されるが、この経路が遮断されると創傷治癒は著しく遅延する。さらにヒトケロイドにおいても同様の細胞間相互作用が寄与して

いる可能性が示された。CD206⁺マクロファージ-線維芽細胞間の相互作用の分子機構の解明は、正常な組織修復にとどまらず、ケロイドや肥厚性瘢痕といったヒトの病的瘢痕の新たな治療戦略となり得る。今後は、PDGF-A 以外のシグナル経路の関与や、ヒトにおける病的瘢痕形成との関連性についても、さらなる検証が必要である。