

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 Jul 26(14):3679-3704.掲載

DOI:10.1038/s44319-025-00496-4.

創傷治癒におけるマクロファージは、炎症制御や細胞増殖の促進などで中心的役割を果たしており、*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、組織の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研究を行った。

マウス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) を用いた。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解析した。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基質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。

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。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、*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。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基質形成が促進された。

第二次審査において、創傷治癒における CD206⁺マクロファージと線維芽細胞間の相互作用を初めて明らかにした発展性のある研究であり、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ことが確認された。上皮化に与える影響に関しては、CD206⁺マクロファージと線維芽細胞の相互作用を介して表皮角化細胞に影響を与えて上皮化が促進する可能性が示された。また、ケロイド組織の中にも CD206⁺マクロファージおよび GPNMB/EN1 陽性線維芽細胞の共在が確認された理由は、ケロイドは炎症の遷延化が生じている病態であり、マウスの正常の創傷治癒過程における現象が観察されることは矛盾しないと回答された。以上のことから、本研究は新規性があるだけでなく、将来的に臨床にも応用できる重要な論文であり、学位論文として価値あるものと認定された。