

胎児羊心筋梗塞の再生的治癒

野間 美緒^{1, 3)}, 松崎 寛二^{1, 4)}, 平松 祐司²⁾, 榊原 謙²⁾

Gorman Cardiovascular Research Group, University of Pennsylvania School of Medicine¹⁾,
 筑波大学大学院人間総合科学研究科心臓血管外科学²⁾,
 岐阜県総合医療センター小児心臓血管外科³⁾,
 筑波メディカルセンター病院心臓血管外科⁴⁾

Key words:

myocardial infarction, inflammation,
 scar formation, apoptosis, heart failure

Regenerative Healing Following Fetal Myocardial Infarction

Mio Noma,^{1, 3)} Kanji Matsuzaki,^{1, 4)} Yuji Hiramatsu,²⁾ and Yuzuru Sakakibara²⁾¹⁾Gorman Cardiovascular Research Group, University of Pennsylvania School of Medicine, USA,²⁾Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan,³⁾Pediatric Cardiac Surgery, Gifu Prefectural General Medical Center, Gifu, Japan,⁴⁾Cardiovascular Surgery, Tsukuba Medical Center Hospital, Tsukuba, Japan

Background: The adult response to myocardial infarction results in inflammation, scar formation, left ventricular dilatation, and loss of regional and global function. Regenerative scarless healing has been demonstrated in fetal dermis and tendon and is associated with diminished inflammation. We hypothesized that following fetal myocardial infarction, there would be minimal inflammation, regenerative healing, and preservation of function.

Methods: Anteroapical myocardial infarction of the left ventricle were created in adult and early gestation fetal sheep. The myocardial function was serially assessed using quantitative echocardiography. The infarct architecture was examined histologically for evidence of scar formation. Cellular inflammation, cellular proliferation, and apoptosis were assessed using immunohistochemistry.

Results: In the adult sheep, 4 weeks following myocardial infarction, there was a significant decline in the ejection fraction, and the akinetic myocardial segment had increased in size. In contrast, there was no decline in the fetal ejection fraction and no akinetic fetal myocardial segment 4 weeks post-infarction. The fetal infarcts lacked an inflammatory cell infiltrate and healed with minimal fibrosis compared to the adults. The fetal infarcts also showed proliferating cardiomyocytes within the infarct.

Conclusions: These data demonstrate that the fetal response to myocardial infarction is dramatically different than the adult and is characterized by minimal inflammation, lack of fibrosis, myocardial proliferation, and restoration of cardiac function.

要 旨

背景: 成人において心筋梗塞は心筋組織に炎症を引き起こし癒痕を形成し、その結果心室拡大や心機能低下を招く。一方胎児では皮膚や腱の創傷において、炎症反応が軽微で癒痕形成を伴わない再生的治癒が起こることが報告されている。胎児においては心筋梗塞後の心筋にも再生的治癒がおり心機能を温存するのではないかと考えた。

方法: 成獣羊と胎生初期の胎児羊を用いて、左室前壁から心尖部にかけての領域に心筋梗塞を作成し、心機能をエコーにて定量的に評価した。梗塞部心筋の炎症や癒痕形成、細胞の増殖、アポトーシスについて免疫組織化学的法を用いて評価した。

結果: 成獣羊では心筋梗塞作成4週間後の左室駆出率EFは低下しており梗塞部領域は拡大していたが、胎児羊ではEFの低下を認めず、壁運動の異常は消失していた。胎児羊の心筋梗塞部組織では炎症細胞の浸潤をほとんど認めず、癒痕を形成せずに治癒していた。また同部位に心筋細胞の増殖を認めた。

結論: 胎児羊の心筋梗塞に対する反応は成人とは大きく異なり、極微な炎症、癒痕形成の欠落、心筋細胞の増殖、そしてそれに伴う心機能の回復を認めた。

平成22年1月20日受付 別冊請求先: 〒305-0817 つくば市研究学園A53街区1

平成22年6月22日受理

筑波大学大学院人間総合科学研究科心臓血管外科学 野間 美緒

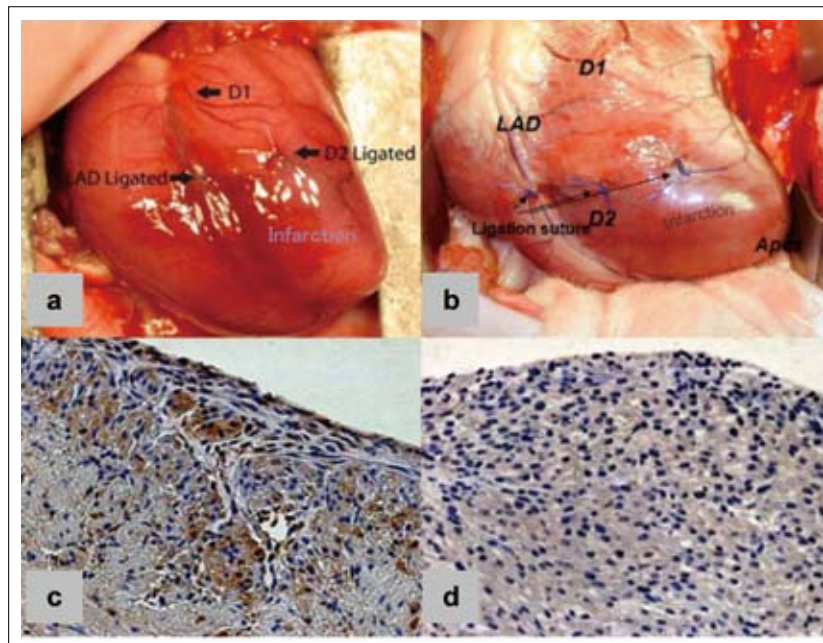


Fig. 1 Ligature of the distal LAD and D2 leads to a reproducible infarct in fetal and adult hearts.

An anteroapical MI is created by ligating the LAD and D2 at a point 40% of the distance between the apex and the base in fetal (a) and adult (b) sheep. Activated caspase-3 staining of fetal hearts 3 days following infarction demonstrates apoptosis in the area of infarction (c-400 \times) and lack of apoptosis away from the area of infarction (d-400 \times).

背景

成人において心筋梗塞は心筋組織に炎症を引き起こし、その結果心室壁は癒痕形成により菲薄化し、壁応力の増加により心室は拡大し心機能は低下する。同様に皮膚や腱の創傷治癒においても、成人における治癒過程では活発な炎症細胞の浸潤と癒痕形成が認められるが、一方で胎児においては極微の炎症と、癒痕形成を伴わない再生的な治癒を認めるとの報告がある¹⁻⁵⁾。そこでわれわれは、胎児においては梗塞後の心筋にも再生的な治癒がおり心機能を温存するのではないかと考えた。

対象と方法

総数で23頭の成獣羊と13頭の胎児羊(胎生65-76日)の心筋梗塞モデルを用いた。得られたデータは必要に応じて複数の実験に使用し、本研究に用いる実験動物の数を最小限に減らすよう努力した。本研究の実験は全てThe Children's Hospital of PhiladelphiaとThe University of Pennsylvaniaの実験動物取り扱いに関する倫理委員会の承認を受け、NIH(米国国立衛生研究所)1996年版第85-23号と欧州動物取り扱い規定に準拠して行った。

1. 心筋梗塞モデル

全ての羊において左側方開胸にて心膜を切開して心臓に到達し、左前下行枝の末梢と対角枝を結紮することにより、左室前壁から心尖部にかけての領域に左室

全体の約20%に相当する大きさの心筋梗塞を作成した(Fig. 1a, 1b)⁶⁾。胎児羊では、母体羊を開腹して子宮切開より胎児羊上半身を露出し、心筋梗塞作成後閉胸して子宮内に戻し母体羊を開腹した。

2. 心機能評価

心機能の評価は2Dエコーを用いて定量的に行った。心筋梗塞作成時には直接心表面から、フォローアップ時の評価は成獣羊では開腹で横隔膜下より、胎児羊では母体羊子宮表面から行った。評価は冠動脈結紮前(pre-MI)、結紮直後(post-MI)、そして犠牲時(実験により梗塞作成3日後、7日後、4週間後)に行った。成獣・胎児羊ともSimpson's変法を用いて収縮末期と拡張末期の左室容量を解析し左室駆出率EFを計算した⁷⁾。左室長軸像での梗塞領域の長さとし左室全体の長さを計測し、梗塞領域の大きさは拡張期における梗塞領域長の左室全体長に対する比で表した。

3. 組織学的評価

羊は梗塞作成3日後、7日後、4週間後に犠牲にし、組織学的な解析のために心臓を取り出した。組織はヘマトキシリン-エオシンH&E染色法のほかに、癒痕形成とリモデリングの評価にMason's Trichrome染色法を用いた。造血系細胞の炎症反応の評価にはCD45抗体染色法を、心筋細胞増殖の評価にはbromodeoxyuridine BrdU染色法を、心筋細胞の壊死とアポトーシス

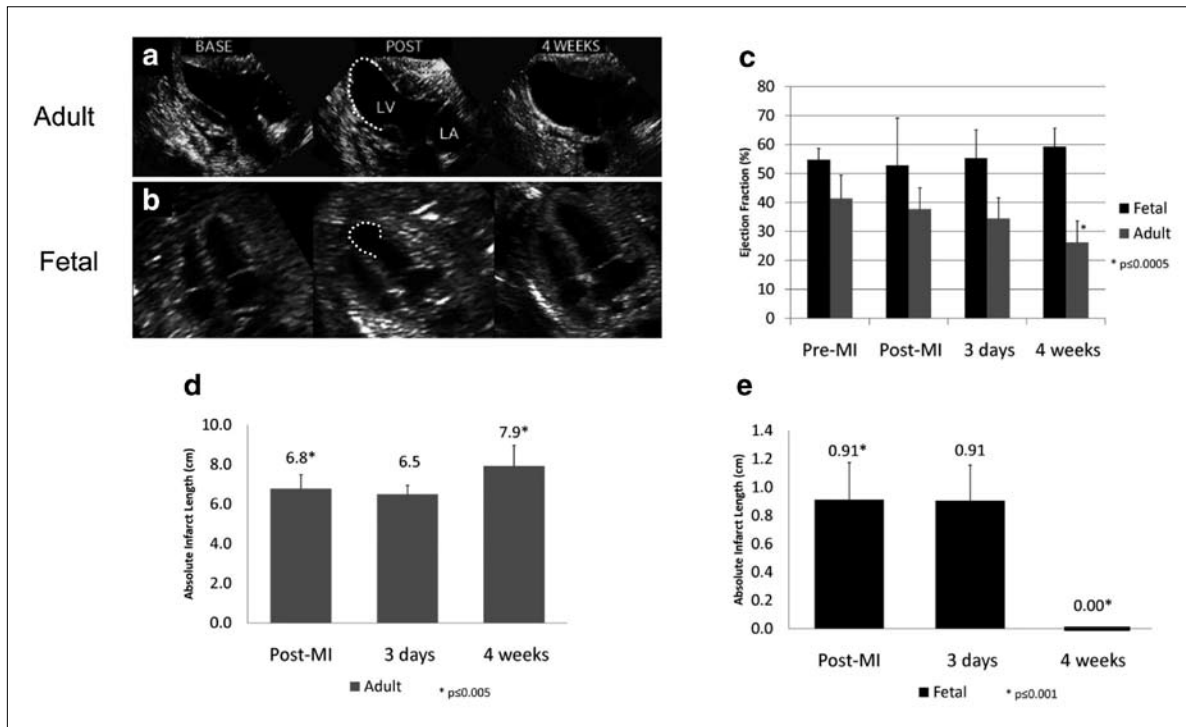


Fig. 2 Echocardiographic assessment following MI. In both adult and fetal hearts, there were easily identifiable wall motion abnormalities consistent with MI immediate after coronary ligation (marked with white dots). (a) Serial end-systolic echocardiographic views demonstrate dilation of the LV, 4 weeks following infarction with a large anteroapical infarct in the adult. (b) In the fetus, there is no evidence of LV dilation or infarcted myocardium at 4 weeks. (c) EF measured by quantitative echocardiography declines in the adult by 4 weeks following myocardial infarction (* $p < 0.05$ vs. adult pre-MI, post-MI, and 3 days), and there is no decline in EF in the fetus. Absolute infarct length defined as the length of akinetic myocardium measured by echocardiography. (d) In the adult, it increases over a period of 4 weeks following infarction (* $p < 0.05$ vs. post-MI and 3 days). (e) The absolute infarct length decreases to zero in the fetus at 4 weeks following infarction (* $p < 0.05$ vs. post-MI and 3 days).

の評価には活性化 caspase-3 染色法を用いた。循環する前駆細胞の観察に green fluorescent protein GFP でラベルした骨髄由来の間葉系幹細胞 MSC を用いた。

4. 統計解析

全ての実験において、成獣羊と胎児羊の比較は one-way ANOVA を用いて行った。測定値は平均 \pm 標準誤差で示し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

1. 心筋梗塞の作成

成獣羊、胎児羊のいずれにおいても、冠動脈結紮直後から梗塞作成領域の心筋が暗赤色に変色し、壁運動の異常が肉眼的に明らかであった。2D エコーでも明らかな壁運動の異常を認めた (Fig. 2a, 2b)。左室長軸像における梗塞領域長の左室全長に対する比 (IL/DL)

は成獣羊において 0.92 ± 0.08 ($n=19$)、胎児羊において 0.71 ± 0.19 ($n=7$) であり、成獣羊、胎児羊それぞれに左室に一定領域の梗塞が作成されたことを示した。梗塞作成 3 日後に胎児羊に行った活性化 caspase-3 染色では梗塞部に心筋細胞の壊死像が確認された (Fig. 1c, 1d)。

2. 心機能評価

梗塞作成 4 週間後の成獣羊では、心エコーにて心尖部の梗塞領域にはっきりとした心室瘤を全例に認めたのに対し (Fig. 2a)、胎児羊には 1 例も認めなかった (Fig. 2b)。成獣羊における左室駆出率 EF は梗塞作成前に $41 \pm 8.1\%$ であったものが、梗塞作成直後には $38 \pm 7.4\%$ 、3 日後には $34 \pm 7.2\%$ 、4 週間後には $26 \pm 7.4\%$ であり、4 週間後の EF 値は作成前より有意に低下していた (Fig. 2c)。一方胎児羊では EF $55 \pm 4.0\%$ であったものが梗塞作成直後に $53 \pm 16.0\%$ 、3 日後に $55 \pm 9.7\%$ 、4 週間後には

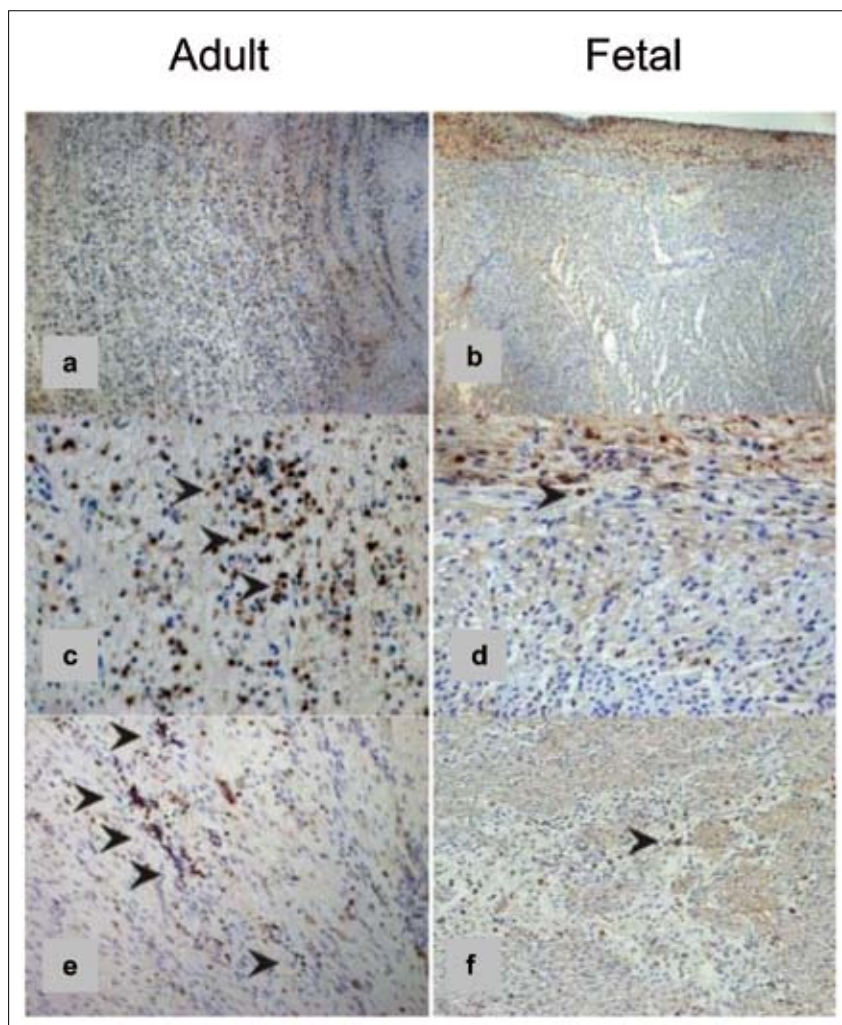


Fig. 3 CD45 immunohistochemistry following myocardial infarction demonstrates markedly less cellular inflammatory response in fetal versus adult hearts.

7 days following infarction the adult heart (a-100 \times , c-400 \times) shows a large inflammatory infiltrate while the fetal heart (b-100 \times , d-400 \times) shows minimal numbers of inflammatory cells. At 4 weeks following infarction, the number of inflammatory cells in both the adult (e-200 \times) and fetal (f-200 \times) hearts has decreased, but the adult heart has persistent scattered areas of inflammation not seen in the fetus.

59 \pm 6.4%であり、EFの低下は認めなかった(Fig. 2c). 成獣羊においては梗塞作成直後の梗塞領域長は2Dエコー上6.8 \pm 0.7 cm, 3日後には6.5 \pm 0.4 cmであり, 4週間後には7.9 \pm 1.1 cmに伸展していた(Fig. 2d). 一方胎児羊では梗塞作成直後に0.91 \pm 0.26 cm, 3日後までは0.91 \pm 0.25 cmと明らかであった梗塞領域が, 4週間後には壁運動の異常領域を認識できなかった(Fig. 2e).

3. 組織学的評価

1) 炎症反応

成獣羊においては組織の炎症反応は心筋梗塞作成7日後が最も強く, 梗塞領域にはCD45(+)の炎症細胞が無数観察された(Fig. 3a, 3c). 一方, 胎児羊においては心筋梗塞作成3日後, 7日後, そして4週間後において細胞性の炎症反応が極微であり, CD45(+)の炎症細胞をほとんど認めなかった(Fig. 3b, 3d). 4週間後

には成獣羊においては引き続きCD45(+)の炎症細胞が散在していたが(Fig. 3e), 胎児羊においては極微の炎症細胞を認めるのみであった(Fig. 3f).

2) 癒痕形成

成獣羊の心筋梗塞作成4週間後の心筋の肉眼所見では, 梗塞領域に著しい壁の菲薄化と癒痕形成を認めた(Fig. 4a). 一方胎児羊の心筋には肉眼的に明らかな異常を指摘できなかった(Fig. 4b). 梗塞作成4週間後の梗塞領域組織のH&E染色では, 成獣羊では心室壁の菲薄化と心筋細胞の消失を認めたが(Fig. 4c), この所見は胎児羊では認めなかった(Fig. 4d). 同じく心筋梗塞作成4週間後のMason's Trichrome染色を用いた癒痕形成の評価では, 成獣羊では心筋細胞の消失に伴う著しい線維化を認め(Fig. 4e), その部位は心エコーで収縮を認めなかった部位と一致した. これとは対照的に胎児羊では心エコーで心機能が回復した部位に一致

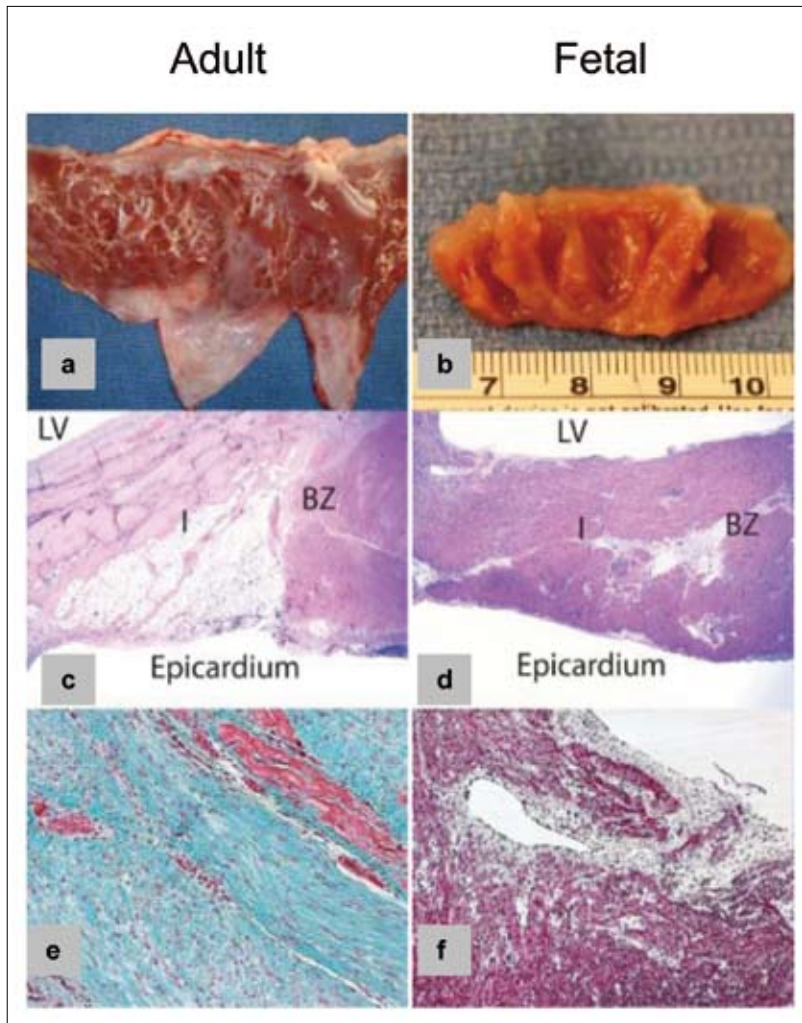


Fig. 4 Fetal cardiac ventricular remodeling following MI proceeds with regeneration of myocardium and without scar formation. 4 weeks after myocardial infarction adult hearts (a) show apical fibrosis and ventricular wall thinning while fetal hearts (b) show no gross evidence of fibrosis. H&E staining at 4 weeks demonstrates significant myocyte loss and ventricular wall thinning in the adult infarct (I) (c-20 \times) and no evidence of myocyte loss or ventricular wall thinning in the fetal heart (I) (d-20 \times) or borderzone (BZ). Masson's trichrome staining at 4 weeks following MI confirms that there is an exuberant fibrotic response in the adult infarct (e-100 \times) and minimal fibrosis in the fetal infarct (f-100 \times).

して線維化をほとんど認めず、ほぼ正常な心筋組織像を呈した(Fig. 4f).

3) 心筋細胞増殖

母体羊に BrdU の静注を行った胎児羊の梗塞作成 4 週間後の H&E 染色では、梗塞領域に無秩序な心筋細胞の集落が、周囲に極微の線維化を伴って島状に出現しており、心筋細胞の再生を示唆した。この集落の連続切片を観察すると BrdU(+) の心筋細胞が無数に存在し、梗塞領域で心筋細胞が再生していることが確認できた(Fig. 5a, 5b)。梗塞作成 3 日後の胎児羊の BrdU 染色では梗塞部の周囲を取り巻くように(Fig. 5c)、また梗塞内の血管周囲にも細胞の増殖が観察された(Fig. 5d)。

4) 前駆細胞の移動

GFP でラベルした MSC を心筋梗塞作成と同時に胎児羊腹腔内投与し、3 日後に観察した。定量的な PCR で、腹腔内に注入した GFP(+) の MSC が心筋梗塞部

とその辺縁領域に移動していることが明らかになった(Fig. 6a, 6b)。

5) アポトーシス

活性化 caspase-3 染色では、心筋梗塞作成 3 日後には成獣羊と胎児羊どちらにも心筋梗塞領域にアポトーシスの所見を認めていたが、4 週間後になると成獣羊では引き続きアポトーシスを認めたのに対し(Fig. 7a)、胎児羊の心筋梗塞作成領域には認めなかった(Fig. 7b)。

考 察

成人における心筋梗塞発症後の心筋組織の時間経過に伴う変化についてはよく知られている。心筋梗塞発症後 72 時間以内の急性期には、好中球や T 細胞を含む炎症細胞の梗塞部への浸潤が特徴的である^{8, 9)}。炎症反応期に引き続いてコラゲナーゼやマトリックスメタロプロテアーゼによる細胞外基質の分解を伴う梗塞

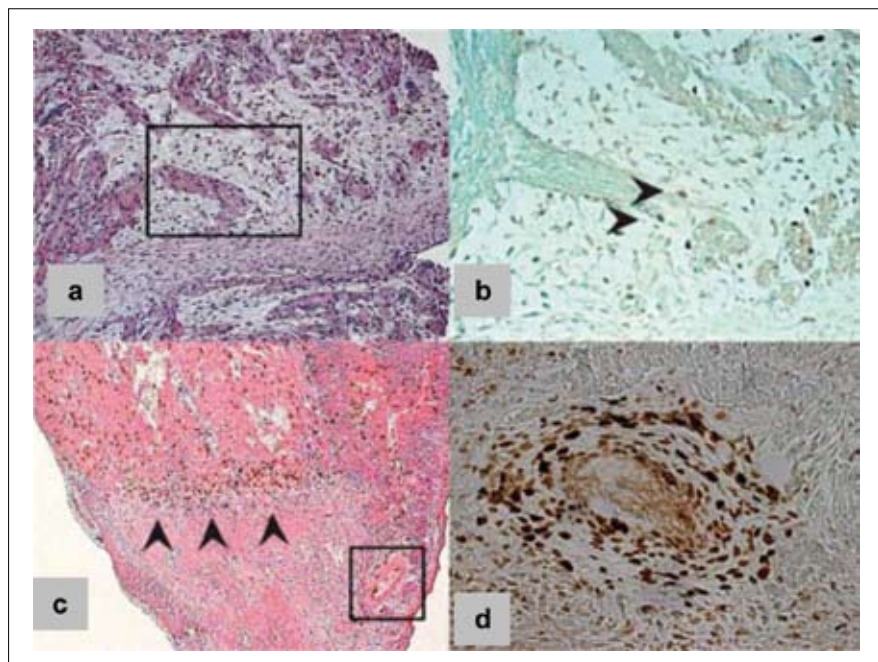


Fig. 5 4 weeks following MI, H&E staining of the fetal infarct (a-200 \times) shows disordered clusters of cells with minimal surrounding fibrosis suggesting myocardial regeneration. BrdU immunostaining with Lichgrün counterstain on a serial section (b-400 \times) demonstrates that within these clusters, there are cycling, BrdU positive, cardiomyocytes marked by the arrowheads confirming myocardial proliferation within the infarct. BrdU immunostaining with eosin counterstain on a fetal heart 3 days following MI (c-50 \times) demonstrates a polarity for BrdU positive cells marked with arrowheads, which accumulate around the area of infarction and surrounding blood vessels within the infarct (d-400 \times , serial section with Lichgrün counterstain).

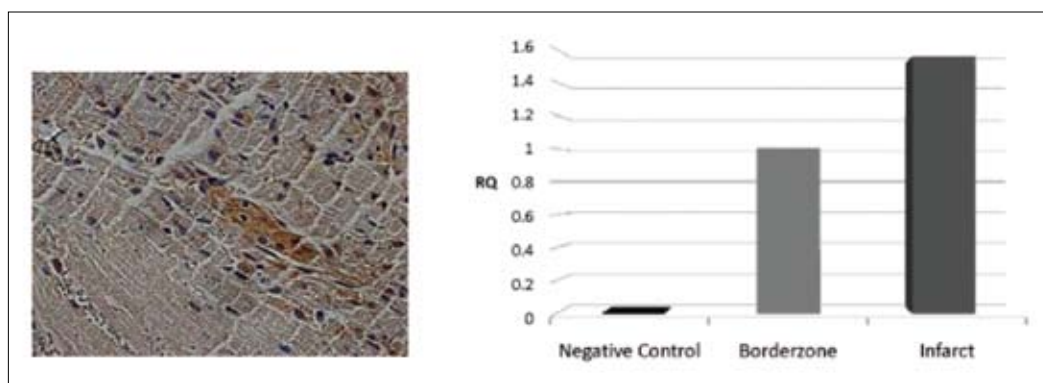


Fig. 6 3 days following IP administration of GFP tagged bone marrow derived MSC injected at the time of fetal MI.
 (a) Immunohistochemistry demonstrated GFP positive cells in the area of the infarct (400 \times).
 (b) Quantitative PCR for GFP confirms the presence of GFP + injected MSC in the fetal infarct and borderzone .

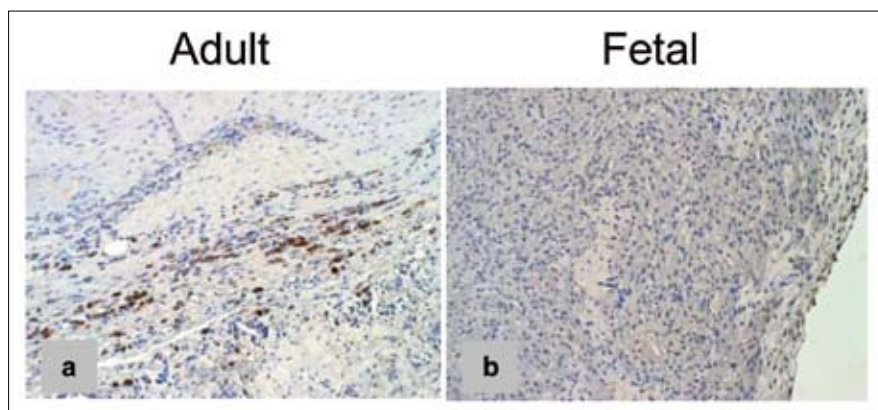


Fig. 7 Caspase-3 staining in the adult infarct 4 weeks after infarction demonstrates continuing apoptosis (a-200 \times). Caspase-3 staining in the fetal heart 4 weeks after infarction fails to show any apoptosis (b-200 \times).

部のリモデリングが起こってくる¹⁰⁾。その結果心室壁は癒痕形成により菲薄化し、壁応力の増加により心室は拡大し心機能は低下する⁹⁾。心筋梗塞後のリモデリングと炎症反応との関連についてその詳細な機序は解明されていないが、炎症反応が大きいほど好中球が増加して微小血管の再灌流を阻害し、また心筋梗塞後の壁運動の異常を増悪させることがわかってきた¹¹⁾。さらに心筋梗塞に対する抗血小板療法による効果は部分的には好中球に対する抗炎症作用である可能性が指摘されている¹²⁾。心筋梗塞後の炎症反応を抑制することに注目したさまざまな研究が進んでおり、心筋梗塞後の左室リモデリングを防ぐ効果も報告されてきている^{8, 13)}。

皮膚や腱の創傷治癒に関しても、成人における治癒過程では活発な炎症細胞の浸潤と癒痕形成が認められるが、胎児においては極微の炎症と、癒痕形成を伴わない再生的な治癒を認めるとの報告がある¹⁻⁵⁾。このような胎児の創傷では炎症前駆サイトカインであるインターロイキン IL-6 や IL-8 が減少していることが明らかになってきた^{4, 5)}。また、抗炎症サイトカインである IL-10 の欠損した胎児の皮膚創傷は癒痕を形成し、逆に IL-10 を局所に過剰投与した成人の皮膚創傷では炎症反応の軽微な癒痕形成のない再生的な治癒がおこることが最近報告された^{14, 15)}。このような現況の中で、胎児における心筋障害に対する反応はいまだ明らかにされていない。

本研究では胎児羊の心筋梗塞に対する反応が、成獣羊と大きく異なることが明らかになった。成獣羊では強い炎症反応が起こり遷延し、心筋細胞の消失に伴う著しい線維化が認められ、癒痕となった梗塞領域は引き伸ばされ心室瘤を形成し、心機能は低下していた。一方胎児羊では細胞性炎症反応は極微であり、加えて心筋細胞の増殖を心筋梗塞領域とその周辺部にも認め、心機能は温存されていた。これは胎児における心筋梗塞後の再生的治癒を呈示する初めてのモデルであり、心筋においても胎児における再生的治癒と極微の炎症反応との関連が証明された。

本研究は胎児における心筋梗塞後の心筋の再生を証明するものであるが、この過程においてどの細胞が最も重要であるかは明確でない。胎児心臓の発生段階に見られる増殖細胞の多くは分化した心筋細胞であるとの報告もあるが⁶⁾、本研究の結果からはそれだけでなく、間葉系幹細胞の梗塞部への移動集積も心筋の再生に関与していることが示唆された。これらの細胞が胎児における梗塞後の心筋再生にどのように寄与しているかを明らかにするためには更なる研究が必要である。

炎症反応、線維化とアポトーシスとの関連について

の詳細な機序は解明されていないが¹⁷⁻²⁰⁾、本研究における成獣羊の心筋梗塞モデルでは、遷延する炎症細胞の浸潤に伴ってアポトーシスの進行を認めた。これは炎症反応の増強がアポトーシスの進行の原因として関連していることを証明するものではないが、炎症が引き起こす線維化が進行性の心筋細胞のアポトーシスに影響している可能性は否定できない。

近年における薬物、PCI、手術などの再灌流治療の発展にもかかわらず、虚血性心疾患は依然としてわが国の主要死因の一つである²¹⁾。本研究では胎児羊の心筋梗塞に対する反応が左室リモデリングを引き起こさず、心機能の完全回復が可能であることを示した。われわれはこの新しい再生的心筋治癒モデルが、成人における心筋梗塞の再生的治癒を推進する因子の解明に役立ち、例えば抗炎症因子の冠動脈注入など新しい治療法の開発に役立つと考える^{14, 15)}。小児における川崎病冠動脈障害による心筋梗塞は、血栓による急性冠動脈閉塞によって発症する危険性が高く²²⁾、動脈硬化が慢性的に進行し側副血行の発達した成人に発症する心筋梗塞と比較して虚血の状態が本研究の実験モデルに類似しており、より大きな治療効果が期待される。また心筋梗塞に限らない心臓病全般についても、再生的治療法の開発に繋がる可能性があると考えられる。

結 論

胎児羊を用いて心筋梗塞の再生的治癒モデルを作成した。胎児においては心筋梗塞に対する反応が成人とは大きく異なり、その特徴として炎症反応が小さく線維化や癒痕形成を伴わず、持続するアポトーシスも認めなかった。加えて心筋細胞の増殖や、間葉系幹細胞が梗塞部に移動集積し、あたかも心筋が再生するように傷跡なく回復し、その結果心機能が温存されていた。このモデルは心筋梗塞後の心臓のリモデリングに対する治療の開発に寄与すると考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究にご指導、ご協力いただきました The Center for Fetal Research at The Children's Hospital of Philadelphia の Dr. Benjamin J. Herdrich, Dr. Kenneth W. Liechty ならびに Gorman Cardiovascular Research Group, University of Pennsylvania School of Medicine の Dr. Robert C. Gorman, Dr. Joseph H. Gorman III に深謝いたします。

本論文の要旨は第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会 (2009 年, 神戸) において発表した。

【参考文献】

- 1) Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al: Studies in fetal wound healing: VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990; **25**: 63–69
- 2) Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al: Comparison of fetal, newborn and adult wound healing by histologic enzyme-histochemical and hydroxyproline determination. *J Pediatr Surg* 1985; **20**: 315–319
- 3) Beredjickian PK, Favata M, Cartmell JS, et al: Regenerative versus reparative healing in tendon: A study of biomechanical and histological properties in fetal sheep. *Ann Biomed Eng* 2003; **31**: 1143–1152
- 4) Liechty KW, Crombleholme TM, Adzick NS: Diminished interleukin-6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair. *Cytokine* 2000; **12**: 671–676
- 5) Liechty KW, Crombleholme TM, Cass DL, et al: Diminished Interleukin-8 (IL-8) production in the fetal wound healing response. *J Surg Res* 1998; **77**: 80–84
- 6) Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, et al: Large animal model of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 838–845
- 7) Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al: Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; **64**: 760–766
- 8) Yang Z, Day YJ, Toufektsian MC, et al: Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A Receptor Activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes. *Circulation* 2006; **114**: 2056–2064
- 9) St. John Sutton M, Sharpe N: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; **101**: 2981–2988
- 10) Cleutjens JPM, Kandala JC, Guarda E, et al: Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; **27**: 1281–1292
- 11) Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al: Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 35–40
- 12) Åström-Olsson K, Hedström E, Hultén LM, et al: Dissociation of the inflammatory reaction following PCI for acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2007; **19**: 452–456
- 13) Ogino A, Takemura G, Kanamori H, et al: Amlodipine inhibits granulation tissue cell apoptosis through reducing calcineurin activity to attenuate postinfarction cardiac remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; **293**: 2271–2280
- 14) Liechty KW, Kim HB, Adzick NS, et al: Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10 deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg* 2000; **35**: 866–873
- 15) Peranteau WH, Zhang L, Murvarak N, et al: IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 1852–1860
- 16) Drenckhahn JD, Schwartz QP, Gray S, et al: Compensatory growth of healthy cardiac cells in the presence of diseased cells restores tissue homeostasis during heart development. *Dev Cell* 2008; **15**: 521–533
- 17) Elias JA, Freundlich B, Kern JA, et al: Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 1990; **97**: 1439–1445
- 18) Wang L, Antonini JM, Rojanasakul Y, et al: Potential role of apoptotic macrophages in pulmonary inflammation and fibrosis. *J Cell Physiol* 2002; **194**: 215–224
- 19) Mori R, Shaw TJ, Martin P: Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med* 2008; **205**: 43–51
- 20) Yang F, Yang XP, Liu YH, et al: Ac-SDKP reverses inflammation and fibrosis in rats with heart failure after myocardial infarction. *Hypertension* 2004; **43**: 229–236
- 21) JCS 2008: Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ J* 2008; **72** (Suppl IV): 1347–1442
- 22) 本田隆文：川崎病：最近の進歩と課題。急性心筋梗塞とその治療。小児科 2009; **41**: 116–119