

## 創傷治癒過程における fibroblast growth factor (FGF)-7 ファミリー蛋白の局在

倉 繁 祐 太<sup>1)</sup>      織 田 裕 子<sup>2)</sup>      今 村      亨<sup>2)</sup>  
坪 井 良 治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京医科大学皮膚科学講座

<sup>2)</sup>産業技術総合研究所つくばセンター脳神経情報研究部門シグナル分子研究グループ

**【要旨】** 背景・目的：創傷治癒過程における fibroblast growth factor (以下 FGF と略す)-7 ファミリー蛋白の発現の局在を検討するため、マウスの全層皮膚欠損創における FGF-7 ファミリー蛋白の免疫組織染色を行った。

方法：ヘアレス (hr/hr) マウスの背部皮膚に全層皮膚欠損創を作製し、組織切片の免疫染色による FGF-7 ファミリー蛋白、リン酸化 p38MAP キナーゼ (以下 p-p38 と略す)、PCNA、BrdU の局在を解析した。

結果：組織切片の免疫染色では、FGF-7 ファミリー蛋白と p-p38 は創縁部と再上皮化表皮上層に局在し、肉芽組織や表皮基底層に局在する PCNA や BrdU との局在の違いを認めた。

結論：全層皮膚欠損創における FGF-7 ファミリー蛋白の局在が p-p38 の発現パターンと類似していることから、FGF-7 ファミリー蛋白が創傷治癒過程において、再生表皮の分化や遊走表皮の制御に関与している可能性が示唆された。

### はじめに

皮膚の創傷治癒過程は血液凝固期、炎症期、細胞増殖期、成熟期の4期に分類される<sup>1,2)</sup>。炎症期の終盤以降、欠損部位を充填するためにマクロファージ、線維芽細胞や血管内皮細胞が遊走、増殖して肉芽組織が形成される。その後、肉芽組織の表層に表皮細胞の遊走、増殖が誘導され、再上皮化が進行する<sup>3)</sup>。

皮膚の創傷治癒過程においては上皮増殖因子 (EGF)<sup>4)</sup>、血小板由来増殖因子 (PDGF)<sup>5)</sup>、肝細胞増殖因子 (HGF)<sup>6)</sup>、インスリン様増殖因子 (IGF)<sup>7)</sup> など、様々な細胞増殖因子が発現していることが知られている<sup>8)</sup>。

Fibroblast growth factor (以下 FGF と略す) ファミ

リーも創傷治癒過程に関連した増殖因子の一つであり、特に FGF-1 (acidic FGF)、FGF-2 (basic FGF)、FGF-7 (KGF) については複数の報告がある<sup>9)</sup>。FGF-1<sup>10)</sup> と FGF-2<sup>11)</sup> は線維芽細胞や血管内皮細胞の増殖を促進して肉芽組織の形成に関与し<sup>12)</sup>、FGF-7 は表皮細胞の増殖を促進して再上皮化に関与する<sup>13)</sup> ことが知られている。我々は、マウスの全層皮膚欠損創の治癒過程において、FGF ファミリーに属するいくつかの FGF mRNA の発現が特異的に変動することをすでに報告しているが<sup>14)</sup>、それらの機能の多くは未解明である。

これらの増殖因子のシグナル伝達経路の一部は、分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ (MAP キナーゼ) と関連している<sup>15)</sup>。MAP キナーゼは3つのサブファ

2008年12月5日受付、2009年1月7日受理

キーワード：線維芽細胞増殖因子、創傷治癒、免疫染色

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学皮膚科学講座 倉繁 祐太)

Tel: 03-3342-6111 (内線 5824) Fax: 03-3342-2055

ミリーからなり、リン酸化シグナルカスケードを形成している。そのひとつである p38 は、グリシン残基がリン酸化されることによりリン酸化活性体 (p-p38) となり<sup>16)</sup>、細胞遊走の際に発現が亢進することが知られている<sup>17)</sup>。

今回我々は FGF-3、FGF-7、FGF-10、FGF-22 の 4 つからなる FGF-7 ファミリーのうち FGF-7 以外の蛋白を認識する抗体 (これを以後抗 FGF-7 ファミリー蛋白抗体と表記する) を作製し、この抗体を用いて創傷治癒過程における FGF-7 ファミリー蛋白および p-p38 の局在を、細胞増殖の指標である proliferating cell nuclear antigen (PCNA)<sup>18)</sup>、5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU)<sup>19)</sup> の発現と免疫組織学的に比較検討した。

### 研究材料および方法

#### 1) 実験動物

7 週齢のヘアレス (hr/hr) マウスの雄 4 個体を日本エスエルシー (SLC) より購入し、食餌や飲水は自由摂取とした。

なお、本実験を実施するに際し、産業技術総合研究所動物実験委員会の許可を得た。

#### 2) 全層皮膚欠損創の作製と標本採取

ヘアレスマウスにペントバルビタールナトリウム 1.25 mg/個体 (ネンブタール®、大日本住友製薬、大阪) を腹腔内注射することにより麻酔し、背部両側に直径 6 mm の円形的全層皮膚欠損創を 2 箇所作製した。術後創部は開放とし、個別のケージにて飼育した。

創作製後 4 日目 (2 個体)、7 日目 (1 個体)、9 日目 (1 個体) に、イソフルラン (フォーレン®、アボットジャパン、大阪) を吸入させ安楽死させた。創縁より外側に 2 mm、深さは筋膜上で剝離し、創部と周囲の皮膚を標本として採取した。

なお、創作製後 4 日目に標本採取した 1 個体には採取 2 時間前に BrdU 1 mg/100 g 個体 (Amersham Cell Proliferation Kit、GE ヘルスケア バイオサイエンス、東京) を腹腔内に前投与した。

#### 3) 組織切片の免疫染色

各標本を 10% ホルマリン液にて固定した。パラフィン包埋したのち、ミクロトームにて 4  $\mu$ m の切片を切り出し、組織切片を作製した。組織切片を脱パラフィンして過酸化水素水含有メタノールに浸漬したのち、クエン酸処理にて抗原賦活させた。

#### ① FGF-7 ファミリー蛋白の免疫染色

1 次抗体としては、我々の研究室内で作製したラビット抗血清を用いた。この血清を、チオール基特異的固定化ゲルを用いたアフィニティークロマトグラフィー (SulfoLink® Immobilization kits for Proteins、タカラバイオ、東京) で精製したものを使用した。この抗体は FGF-7 以外の FGF-7 ファミリー蛋白を認識する。5% ウシ血清アルブミン (シグマ アルドリッチ ジャパン、東京) でブロック (10 分間、室温) したのち、16 時間、4°C で 1 次抗体と反応させ、2 次抗体としてゴート抗ラビット IgG 抗体 (コスモ・バイオ、2040、Lot.10804、東京) と 10 分間、室温で反応させた。Horse radish peroxidase (HRP) 標識ストレプトアビジン (インビトロジェン、東京) を 10 分間、室温で作用させたのち、AEC Substrate Kit (コスモ・バイオ、東京) を用いて 12 分間、室温で発色させた。対染色としてヘマトキシリン (コスモ・バイオ、東京) と 1 分間、室温で反応させた。

#### ② p-p38 の免疫染色

創作製 4 日目の組織切片に対して 1 次抗体としてラビット抗 p-p38 モノクローナル抗体 (CST ジャパン、9211、Lot.9、東京) と 16 時間、4°C で反応させ、さらに 2 次抗体と反応させて、同様に発色させた。

#### ③ PCNA の免疫染色

1 次抗体としてマウス抗 PCNA モノクローナル抗体 (タカラバイオ、NA03、Lot.D30683、東京) と 16 時間、4°C で反応させ、2 次抗体として HRP 標識ラビット抗マウス IgG2a 抗体 (インビトロジェン、東京) と 30 分間、室温で反応させた。発色は同様に行った。

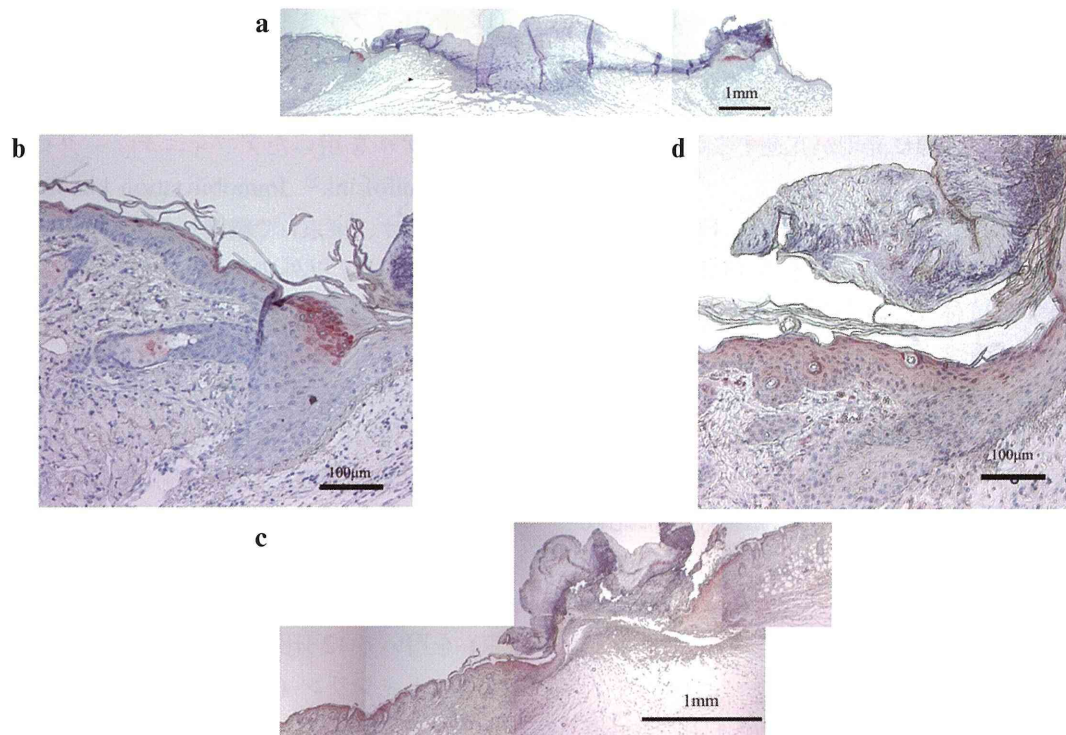
#### ④ BrdU の免疫染色

BrdU を前投与した創作製 4 日目の個体の組織切片に対し、M.O.M. マウス IgG ブロッキング溶液 (VECTOR M.O.M. Immunodetection Kit、フナコシ、東京) を 1 時間、室温で反応させ、M.O.M. diluent (VECTOR M.O.M. Immunodetection Kit) を 5 分間、室温で浸透させた。1 次抗体としてマウス抗 BrdU モノクローナル抗体 (Amersham Cell Proliferation Kit) を 16 時間、4°C で反応させ、2 次抗体として HRP 標識ラビット抗マウス IgG2a 抗体を 30 分間、室温で反応させた。発色は同様に行った。

## 結 果

#### 1) 全層皮膚欠損創の免疫組織学的検討

創作製後 4 日目の組織切片を免疫染色により解析



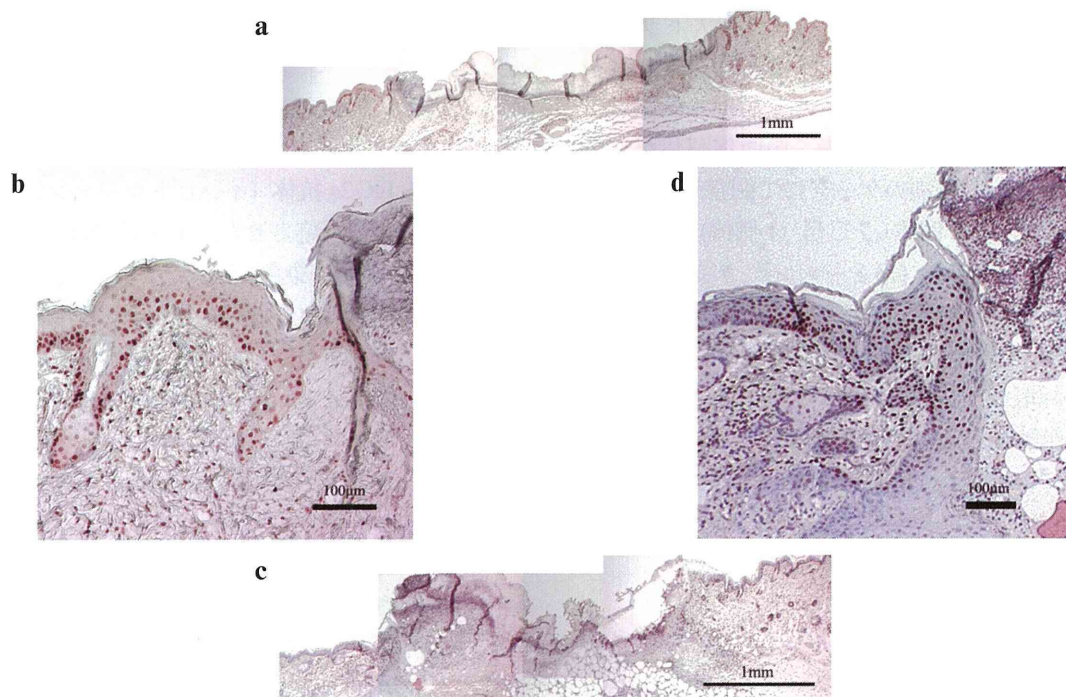
**Fig. 1** Immunostaining of FGF-7 family protein and p-p38 in the wounds at day 4.

a, b : the staining of FGF-7 family protein

c, d : the staining of p-p38

a, c : low magnification

b, d : high magnification



**Fig. 2** Immunostaining of PCNA and BrdU in the wounds at day 4.

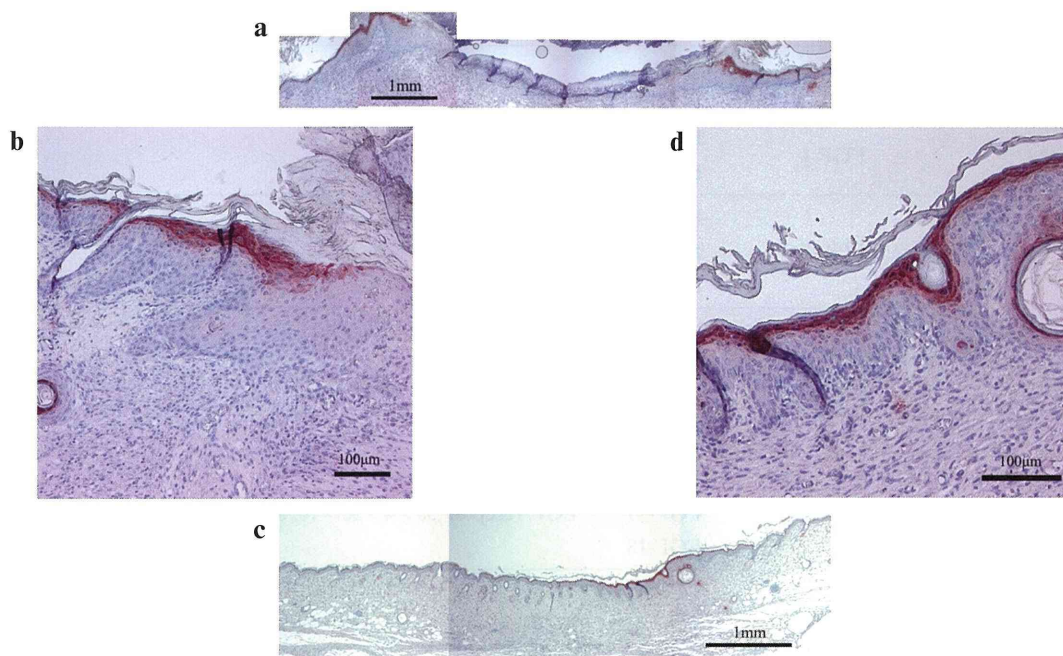
a, b : the staining of PCNA

c, d : the staining of BrdU

a, c : low magnification

b, d : high magnification





**Fig. 3** Immunostaining of FGF-7 family protein in the wounds at day 7 and day 9.

a, b : day7 staining of FGF-7 family protein  
c, d : day9 staining of FGF-7 family protein staining  
a, c : low magnification  
b, d : high magnification

した。抗 FGF-7 ファミリー蛋白抗体を用いた免疫染色では、創縁部の一部の表皮が特異的に染色され、創部から離れた表皮や創床の肉芽組織などは染色されなかった (Fig. 1a)。強拡大像では、表皮上層の顆粒層と有棘層上層の、主として細胞質が染色された (Fig. 1b)。一方、抗 p-p38 抗体を用いた免疫染色においては、創縁部表皮の上層の細胞が FGF-7 ファミリー蛋白よりやや広い範囲で細胞質および核が染色された (Fig. 1c, 1d)。次に増殖性細胞の指標である PCNA の免疫染色を行ったところ、主として創床の周囲の肉芽組織の構成細胞と表皮基底層が染色された (Fig. 2a)。創縁部表皮の強拡大像では、基底層から有棘層上層の細胞核が染色された (Fig. 2b)。同様に増殖性細胞の指標である BrdU を腹腔内投与した個体においても、肉芽組織と表皮の基底層とその上層の細胞核に取込みを認め、創縁部では顆粒層近くまで多くの細胞核が染色された (Fig. 2c, 2d)。FGF-7 ファミリー蛋白と p-p38 の陽性細胞と、PCNA と BrdU の陽性細胞に局在の違いがあることが示された。

## 2) 全層皮膚欠損創における FGF-7 ファミリー蛋白の経時的な発現

次に創作製後 7 日目、9 日目の全層皮膚欠損創の組織を切り出し、FGF-7 ファミリー蛋白と PCNA の発

現を免疫染色により解析した。7 日目には肉眼的に創面は縮小し、組織学的には再上皮化が認められた。抗 FGF-7 ファミリー蛋白抗体による染色では、4 日目と同様に創縁部と再上皮化表皮の有棘層上層と顆粒層の細胞に局限して、特に細胞質が強く染色された (Fig. 3a, 3b)。抗 PCNA 染色では、創縁部と再上皮化表皮の基底層の細胞核が染色された (表示していない)。9 日目に創面は肉眼的に閉鎖し、組織学的にも創閉鎖が完了していた。抗 FGF-7 ファミリー蛋白抗体による染色では、再上皮化表皮全長の表皮の有棘層上層と顆粒層の表皮細胞の細胞質が染色されていた (Fig. 3c, 3d)。創作製後 9 日目の抗 PCNA 染色は、7 日目の所見と同様であった。これらの結果から、FGF-7 ファミリー蛋白および PCNA の局在は経時的に大きな変化はないことが示された。

## 考 察

FGF ファミリーは FGF-1 から FGF-23 まで計 23 種類が同定されているが、ヒトでは FGF-15 が、マウスでは FGF-19 が欠損することが知られている<sup>20)</sup>。FGF ファミリーはアミノ酸配列の相同性や機能的特性から FGF-7 ファミリーを含む 7 つのサブファミリーに分類される (Table 1)。さらに FGF-7 ファミ

**Table 1** FGFs and their receptors<sup>22)</sup>

FGF subfamily	FGF ligands	FGF receptors
FGF-1	FGF-1 FGF-2	All FGF receptors FGF receptor 1c, 3c > 2c, 1b, 4
FGF-4	FGF-4 FGF-5 FGF-6	FGF receptor 1c, 2c > 3c, 4
FGF-7	FGF-3 FGF-7 FGF-10 FGF-22	FGF receptor 2b > 1b
FGF-8	FGF-8 FGF-17 FGF-18	FGF receptor 3c > 4 > 2c > 1c, 3b
FGF-9	FGF-9 FGF-16 FGF-20	FGF receptor 3c > 2c > 1c, 3b > 4
FGF-19	FGF-19 FGF-21 FGF-23	FGF receptor 1c, 2c, 3c, 4 (weak activity)
FGF-11	FGF-11 FGF-12 FGF-13 FGF-14	No known activity

Cited from Zhang et al.<sup>22)</sup> (2007)

リーは FGF-7 を主要分子として FGF-3、FGF-10、FGF-22 から構成される。FGF は、チロシンキナーゼ型受容体にヘパラン硫酸やグリコサミノグリカンとともに結合し、複合体を形成することによりシグナル伝達経路を活性化する。FGF の受容体は FGFR1 から FGFR4 まで 4 種類が存在するが、さらに、それぞれの受容体にはスプライシングバリエーションが存在し、FGF リガンドが組織特異的に機能するための重要な機構となっている<sup>9)</sup>。健全な皮膚組織においては、表皮に FGFR2IIIb および FGFR3IIIb が、真皮に FGFR2IIIc および FGFR3IIIb、FGFR3IIIc が発現していることが知られている<sup>21)</sup>。また、FGF-7 ファミリーは FGFR2IIIb に特異的に結合することが報告されている<sup>22)</sup>。

前述のように FGF-1、FGF-2、FGF-7 は創傷治癒を促進させることが知られており、特に FGF-2 は褥瘡・潰瘍治療剤 (フィブラストスプレー®、科研製薬、東京)<sup>23)</sup> として我が国においても臨床応用されているが、FGF-7 を除く FGF-7 ファミリーについては解析

が遅れており、これまでその詳細は明らかになっていない。

今回、我々が使用したポリクローナル抗体は FGF-7 以外の FGF-7 ファミリー蛋白 (つまり FGF-3、FGF-10、FGF-22) と反応するが、この抗体の FGF-7 ファミリーにおける特異性は現時点で明らかにできていない。この抗体を用いた全層皮膚欠損創の免疫組織学的染色により、今回 FGF-7 ファミリー蛋白が創縁部の表皮上層の細胞質に局在することをはじめて明らかにした。FGF-7 の局在が創縁の真皮線維芽細胞に陽性である<sup>24)</sup> ことを考えると、抗 FGF-7 ファミリー蛋白抗体の反応は特異的である。

免疫組織学的染色では、増殖性細胞の指標である PCNA や BrdU は基底層と有棘層下層の細胞核に発現していた。また、Onuma ら<sup>25)</sup> は、ヒト皮膚の器官培養系では、BrdU および PCNA は遊走表皮細胞には発現していないと報告している。一方、FGF-7 ファミリー蛋白や p-p38 はより表皮上層に発現しており、局在の違いが認められた。

また、7 日目、9 日目の経時的な組織切片の解析においても、FGF-7 ファミリー蛋白は常に表皮上層に発現していた。hr/hr マウスの表皮のターンオーバーは 8 日から 9.5 日と報告されている<sup>26)</sup>ことから、FGF-7 ファミリー蛋白は創傷治癒過程において、表皮細胞の通常の分化過程には影響されず、表皮上層に発現していると思われる。

一方 p38 は MAP キナーゼの主要なサブファミリーのひとつであり<sup>15)</sup>、組織の炎症や、細胞の増殖、分化、アポトーシスに関与することが知られているが<sup>27)</sup>、近年、様々な細胞において、遊走にも関与していることが報告されている<sup>16)27)</sup>。細胞遊走の際に、p38 は FGF-2 や血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、PDGF などの増殖因子により活性化される<sup>28)</sup>。一連のシグナルカスケードとして、受容体の下流には MAPK キナーゼキナーゼ (MAPKKK)、MAPK キナーゼ 3/6 (MKK 3/6) が存在し、次いで p38 が存在する。p38 の下流には MAP キナーゼ活性化蛋白質キナーゼ 2/3 (MAPKAPK 2/3)、次いで熱ショックタンパク 72 (HSP-27) が存在し、これらが順にリン酸化され、カスケードが進行することにより細胞骨格の構成成分であるアクチンの再構成が生じ、細胞の遊走を誘導することが報告されている<sup>17)</sup>。

Sharma ら<sup>29)</sup> の報告では、角膜上皮組織の創傷治癒過程において、p-p38 が創縁部上皮の上層の細胞に発現することが示されている。直接的証明はできないものの、p-p38 との局在の類似性から、皮膚の創傷治癒過程における FGF-7 ファミリー蛋白の機能のひとつとして再生表皮や遊走表皮の分化ないし過形成抑制シグナルとして機能している可能性が考えられる。また、FGF-7 ファミリー蛋白陽性細胞が創先端への細胞遊走を間接的に制御している可能性も考えられる。ヒト表皮由来の培養細胞でも、*in vitro* の創傷治癒モデルにおける p-p38 の発現の亢進が報告されている<sup>30)</sup>ことから、今後は FGF-7 ファミリー蛋白のシグナルと p-p38 の関連性について、FGF-7 ファミリー蛋白を強制発現させた *in vitro* の表皮培養系細胞を用いて、さらに解析を行う予定である。また、今回使用したポリクローナル抗体が、FGF-7 ファミリーのうち、FGF-3、FGF-10、FGF-22 のいずれの分子と反応するのかさらに染色特異性を検討する予定である。

## 結 論

ヘアレス (hr/hr) マウスの全層皮膚欠損創を用い

た解析により、FGF-7 ファミリー蛋白は創縁部の表皮上層に特異的に発現していることが判明した。p-p38 との発現類似性から、FGF-7 ファミリー蛋白が創傷治癒過程において再生表皮の分化や遊走表皮の制御に関与している可能性が示唆された。

## 謝 辞

本研究につき多大なご助言をいただいた産業技術総合研究所つくばセンター・鈴木理先生、浅田真弘先生に深謝いたします。

## 略 語 集

FGF ; fibroblast growth factor  
PCNA ; proliferating cell nuclear antigen  
BrdU ; 5-bromo-2-deoxyuridine  
EGF ; epidermal growth factor  
PDGF ; platelet-derived growth factor  
HGF ; hepatocyte growth factor  
IGF ; insulin-like growth factor  
KGF ; keratinocyte growth factor  
RNA ; ribonucleic acid  
MAPK ; mitogen-activated protein kinase  
HRP ; horse radish peroxidase  
FGFR ; FGF receptor  
ERK ; extracellular signal regulated protein kinase  
JNK ; Jun N-terminal kinase  
VEGF ; vascular endothelial growth factor  
MAPKKK ; MAPK kinase kinase  
MKK ; MAPK kinase  
MAPKAPK ; MAPK-activated protein kinase  
HSP ; heat shock protein

## 文 献

- 1) Clark RAF : Wound repair. The molecular and cellular biology of wound repair second edition. (Eds) Clark RAF, Plenum Press, New York, 3-50, 1996
- 2) Martin P : Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. *Science* **276** : 75-81, 1997
- 3) Raja, Sivamani K, Garcia MS, Isseroff RR : Wound re-epithelialization : modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci* **12** : 2849-2868, 2007
- 4) Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D : Epidermal growth factor therapy and wound healing—past, present and future perspectives. *Surgeon* **6** : 172-177, 2008

- 5) Diegelmann RF, Evans MC: Wound healing: an overview of acute, fibrotic delayed healing. *Front Biosci* **9**: 283-289, 2004
- 6) Conway K, Price P, Harding KG, Jiang WG: The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptor, activators, and inhibitors in wound healing. *Wound Repair Regen* **14**: 2-10, 2006
- 7) Tsuboi R, Shi CM, Sato C, Cox GN, Ogawa H: Co-administration of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 stimulates wound healing in animal models. *J Invest Dermatol* **104**: 199-203, 1995
- 8) Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bliski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A, Abdullah KM: Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today (Barc)* **39**: 787-800, 2003
- 9) Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A: Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer* **7**: 165-197, 2000
- 10) Friesel RE, Maciag T: Molecular mechanisms of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J* **9**: 919-925, 1995
- 11) Tsuboi R, Rifkin DB: Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *J Exp Med* **172**: 245-251, 1990
- 12) Wang W, Lin S, Xiao Y, Huang Y, Tan Y, Cai L, Li X: Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ rats. *Life Sci* **82**: 190-204, 2007
- 13) Werner S, Smola H, Liao X, Longaker MT, Krieg T, Hofschneider PH, Williams LT: The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science* **266**: 819-822, 1994
- 14) Komi-Kuramochi A, Kawano M, Oda Y, Asada M, Suzuki M, Oki J, Imamura T: Expression of fibroblast growth factors and their receptors during full-thickness skin wound healing in young and aged mice. *J Endocrinol* **186**: 273-289, 2005
- 15) Robinson MJ, Cobb MH: Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol* **9**: 180-186, 1997
- 16) Hedges JC, Dechert MA, Yamboliev IA, Martin JL, Hickey E, Weber LA, Gerthoffer WT: A role for p38 (MAPK)/HSP27 pathway in smooth muscle cell migration. *J Biol Chem* **270**: 24211-24219, 1999
- 17) Huang C, Jacobson K, Schaller MD: MAP kinases and cell migration. *J Cell Sci* **115**: 4619-4628, 2004
- 18) Waseem NH, Lane DP: Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar form. *J Cell Sci* **96**: 121-129, 1990
- 19) Taupin P: BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation. *Brain Res Rev* **53**: 198-214, 2007
- 20) Ornitz DM, Itoh N: Fibroblast growth factors. *Genome Biol* **2**: REVIEWS3005, 2001
- 21) Takenaka H, Yasuno H, Kishimoto S: Immunolocalization of fibroblast growth factor receptors in normal and wounded human skin. *Arch Dermatol Res* **294**: 331-338, 2002
- 22) Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM: Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem* **281**: 15694-15700, 2006
- 23) Okumura M, Yajima M, Nishimura T, Ikeda H, Nishimori T: General pharmacology of recombinant human basic fibroblast growth factor. *Arzneimittelforschung* **46**: 727-739, 1996
- 24) Nakatake Y, Hoshikawa M, Asaki T, Kassai Y, Itoh N: Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-22, preferentially expressed in the inner root sheath of the hair follicle. *Biochem Biophys Acta* **1517**: 460-463, 2001
- 25) Onuma H, Matsui C, Morohashi M: Quantitative analysis of the proliferation of epidermal cells using a human skin organ culture system and the effect of DbcAMP using markers of proliferation (BrdU, Ki-67, PCNA). *Arch Dermatol Res* **293**: 133-138, 2001
- 26) Potten CS, Saffhill R, Maibach HI: Measurement of the transit time for cells through the epidermis and stratum corneum of the mouse and guinea-pig. *Cell Tissue Kinet* **20**: 461-472, 1987
- 27) Ono K, Han J: The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal* **12**: 1-13, 2000
- 28) Matsumoto T, Yokote K, Tamura M, Takemoto M, Ueno H, Saito Y, Mori S: Platelet-derived growth factor activates p38 mitogen-activated protein kinase through a Ras-dependent pathway that is important for actin reorganization and cell migration. *J Biol Chem* **274**: 13954-13960, 1999
- 29) Sharma GD, He J, Bazan HE: p38 and ERK1/2 coordinate cellular migration and proliferation in epithelial wound healing: evidence of cross-talk activation between MAP kinase cascades. *J Biol Chem* **278**: 21989-21997, 2003
- 30) Ranzato E, Patrone M, Mazzucco L, Burlando B: Platelet lysate stimulates wound repair of HaCaT keratinocytes. *Br J Dermatol* **159**: 537-545, 2008

## Localization of fibroblast growth factor (FGF)-7 family protein in full-thickness skin wounds

Yuta KURASHIGE<sup>1)</sup>, Yuko ODA<sup>2)</sup>, Toru IMAMURA<sup>2)</sup>, Ryoji TSUBOI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Dermatology, Tokyo Medical University

<sup>2)</sup>Signaling Molecules Research Group, Neuroscience Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Center 6

### Abstract

In order to elucidate the function of fibroblast growth factor (FGF)-7 family, a subfamily of the FGF family, we analyzed the expression of FGF-7 family protein in full-thickness skin wounds in hr/hr hairless mice. On day 4 in skin wound tissue, immunohistochemical examinations showed that FGF-7 family protein and phospho-p38 MAP kinase were localized in the superficial lining layer of the epidermis in the wound edge, while PCNA and BrdU were localized in the basal layer of the epidermis. This characteristic localization of FGF-7 family protein had not changed in the skin wound on day 7 or day 9 skin. The similar localization of FGF-7 family protein and p-p38 in the wound edge suggests that FGF-7 family proteins may play critical roles in wound repair by influencing maturation of reepithelialized epidermis and in regulating epidermal cell migration.

---

〈**Keywords**〉 Fibroblast growth factor, Wound healing, Immunostaining

---