

梶原 一亨 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

強皮症皮膚線維芽細胞における thrombospondin-2 の機能

(The function of thrombospondin-2 in scleroderma dermal fibroblasts)

要旨

〔目的〕 強皮症は皮膚や内臓諸臓器の線維化を示す膠原病のひとつである。病因は未だ明らかでないが、炎症、自己免疫反応、血管傷害によって線維化や細胞外マトリックス産生の亢進が引き起こされていると考えられている。また細胞外マトリックス成分である thrombospondin (TSP)-1 や TSP-5 も強皮症の病因に関与している可能性が報告されている。しかし、TSP-2 に関しては強皮症における発現および機能は未だ充分には解明されていないため、申請者は強皮症における TSP-2 の役割を検討した。

〔方法／結果〕 強皮症患者由来培養皮膚線維芽細胞、皮膚組織および血清を用いて評価した。培養強皮症皮膚線維芽細胞は健常皮膚線維芽細胞と比較して、細胞内 TSP-2 蛋白および mRNA は有意に減少していた。逆に、細胞外に分泌された TSP-2 蛋白は MMP-2 による分解系の発現や活性の低下により増加していた。強皮症患者群およびブレオマイシン誘発性強皮症モデルマウスのパラフィン包埋組織を用いた検討でも TSP-2 mRNA は減少している一方で、細胞外の TSP-2 蛋白の増加を認めた。強皮症患者群の血清中 TSP-2 濃度は、対照群に比べて有意に高値であり、指尖虫喰状痕癢/皮膚潰瘍病変と関連する傾向が認められた。また皮膚線維芽細胞において TSP-2 を siRNA 法にて knockdown したところ、I 型コラーゲンの発現制御に関与する microRNA の一つである miR-7 の発現上昇および I 型コラーゲン蛋白産生の減少が認められた。これらより、強皮症病態においては、強皮症線維芽細胞における細胞内 TSP-2 蛋白の減少は、miR-7 の発現上昇を誘導し、I 型コラーゲン蛋白産生低下をさせることによる線維化抑制に関わっている可能性が考えられた。また、この機構は、強皮症病態における線維化促進に対するネガティブフィードバックとして機能している可能性が考えられた。

審査の過程において、強皮症の分子病態解明のため TSP-2 を解析対象とした理由、TSP-2 の発現および分解の分子機構、TSP-2 の発現組織分布、血中 TSP-2 の臨床的意義、強皮症病態における TSP-1、TSP-2、TSP-5 の役割の相違性、疾患モデルの妥当性、免疫染色の評価方法、血中 TSP-2 高値群における強皮症患者での心血管病態の臨床的特徴、強皮症病態と miR-7 の発現とがんの関連性などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な解答と考察が得られた。

本研究の結果は、強皮症における TSP-2 の発現動態とその役割を明らかにし、強皮症病態、特に線維化による皮膚硬化に対して新しい治療戦略に応用できる可能性を示したものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

分子遺伝学担当教授

梶原 一亨

審査結果

学位申請者： 梶原 一亨

専攻分野： 皮膚機能病態治療再建学

学位論文名：

強皮症皮膚線維芽細胞における thrombospondin-2 の機能

(The function of thrombospondin-2 in scleroderma dermal fibroblasts)

指導： 尹 浩信 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 24 年 2 月 7 日

審査委員長 分子遺伝学分野担当教授

尾池 雄一

審査委員 運動骨格病態学分野担当教授

水口 浩志

審査委員 循環器病態学分野担当准教授

杉山 正悟