

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 矢野正一郎

本研究は表皮に対して機械的伸展刺激を加えることによって生じる生物学的現象とその機序を明らかにするため、表皮内皮膚腫瘍の免疫染色とシリコン製の培養皿に接着させたヒト表皮角化細胞に伸展刺激を加える系にて、細胞増殖の有無やシグナル伝達経路を調べることを試みたものであり、以下の結果を得ている。

- (1)いくつかの表皮内皮膚腫瘍では腫瘍巣周辺表皮細胞及び基底細胞にケラチン6、Ki-67、PCNAの発現が認められた。
- (2)伸展刺激により表皮角化細胞へのBrdUの取り込みが増加した。
- (3)伸展刺激により表皮角化細胞内のERK, Akt, EGFRがリン酸化された。Aktに関してはキナーゼアッセイにて活性化を確認し得た。
- (4)伸展刺激によって表皮細胞膜上のカルシウムチャンネルが作動し、ERK, PI 3-K pathwayへシグナルを伝達した。
- (5)伸展刺激によるERKのリン酸化はEGFRやPI 3-K pathwayにも依存し、Aktのリン酸化はEGFRやERK pathwayにも依存していた。
- (6)伸展刺激によって表皮角化細胞内のAP-1 activityが増強した。
- (7)伸展刺激によって表皮角化細胞にケラチン6の増強、ケラチン10の減弱が認められた。

以上、本論文にて表皮角化細胞に対し機械的伸展刺激を加えることにより細胞の反応性増殖が促進され、細胞死・細胞分化が抑制されることとこれらの機序が明らかにされた。本研究は皮膚科の臨床領域における腫瘍進展防御のための周辺部表皮細胞の増殖、あるいは Tissue expander による皮膚の伸張、あるいは創傷治癒における表皮の増生などといった現象の有力な理論的裏付けになると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。