

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 山根謙一

本研究は正常皮膚線維芽細胞、汎発性強皮症患者由来皮膚線維芽細胞における線維化の制御機構を明らかにすることによって、汎発性強皮症をはじめとした線維化疾患の病態の解明、治療法の開発を目的として、培養皮膚線維芽細胞における TGF β 情報伝達系に対する TNF α の阻害作用とその機序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) 正常皮膚線維芽細胞において、TGF β による α 2(I) collagen と TIMP-1 遺伝子発現誘導を TNF α は濃度依存的に抑制した。
- (2) 正常皮膚線維芽細胞において、TGF β による Smad3 や p38, JNK1 のリン酸化を TNF α は濃度依存的に抑制した。
- (3) 正常皮膚線維芽細胞において、TNF α は II 型 TGF β 受容体発現量を抑制するが、II 型 TGF β 受容体遺伝子発現量・遺伝子転写活性への影響は見られなかった。また TNF α は Smad7, I 型 TGF β 受容体発現量への影響を認めなかった。
- (4) 正常皮膚線維芽細胞における TGF β に対する TNF α の阻害作用は II 型 TGF β 受容体過剰発現によって補正された。
- (5) プロテアーゼ阻害剤である ALLN は TNF α による II 型 TGF β 受容体発現抑制を阻害した。
- (6) 強皮症線維芽細胞において、TNF α は TGF β 受容体発現を抑制した。さらに TNF α は α 2(I) collagen, TIMP-1 の発現亢進を抑制した。

以上、本論文にて、正常皮膚線維芽細胞における TGF β 情報伝達系を介した細胞外マトリックス産生促進を TNF α が阻害する現象とその機序を明らかにし、また、汎発性強皮症患者由来線維芽細胞における細胞外マトリックス産生亢進を TNF α が抑制することを明らかにした。本研究によって、皮膚科の臨床領域における線維化疾患である汎発性強皮症、限局性強皮症、ケロイドに対する、病態の解明、治療法の開発にあたり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。