

## 論文内容の要旨

論文題目 強皮症皮膚線維芽細胞におけるトロンボスポンジン1の発現について

指導教官 玉置邦彦教授

東京大学大学院医学系研究科

平成14年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 三村佳弘

線維芽細胞による細胞外マトリックスの産生および分解は、様々な成長因子や炎症性サイトカインおよび細胞-細胞外マトリックス間の相互作用により制御されている。その中でも線維化病巣の形成に中心的役割を担っていると考えられているのが TGF- $\beta$  である。培養強皮症皮膚線維芽細胞の特徴の多くは TGF- $\beta$  刺激下の正常細胞の特徴に似ている。逆に、強皮症皮膚線維芽細胞において内因性 TGF- $\beta$  産生を抑制するとI型コラーゲンの発現が減少することが報告されており、強皮症皮膚線維芽細胞の特徴の多くは autocrine TGF- $\beta$  loop の作用により維持されている可能性が指摘されてきた。TGF- $\beta$  は latent form として分泌される。この形態では TGF- $\beta$  はその受容体に結合することはできず、その前に形態を変化させる（活性化される）必要がある。TGF- $\beta$  の活性化メカニズムの1つが latent TGF- $\beta$  と細胞外マトリックスのひとつである TSP-1 との結合によるものである。そして、この TSP-1 による活性化メカニズムは *in vivo* において TGF- $\beta$  の作用を発揮させる上で極めて重要であることが報告されている。TSP-1 の発現が腎硬化症や腸管の線維化に深く関わっていることが示されている。これまで強皮症患者において血清 TSP-1 値が健常人よりも有意に高いことが報告されているが、TSP-1 自体が強皮症の病態形成においてどのような役割を担っているかについてはわかっていない。

本研究は、培養強皮症皮膚線維芽細胞において、TSP-1 がいかに TGF- $\beta$  loop に形成に関与しているかということに焦点を当て、その皮膚線維化における役割を明らかにすることを主目的としている。まず培養強皮症皮膚線維芽細胞および強皮症皮膚における TSP-1 の発現量について検討を行った。また、その実験過程において、TSP-1 の発現亢進が強皮症皮膚線維芽細胞における細胞外マトリックスの産生亢進に関与している可能性を見出し、その機序を明らかにした。本研究により、①強皮症皮膚線維芽細胞における autocrine TGF- $\beta$  loop の確立に、TSP-1 依存性の latent TGF- $\beta$  の活性化が関与していること、②TSP-1 antisense oligonucleotide および TSP-1 blocking peptide により強皮症皮膚線維芽細胞における恒常的な TGF- $\beta$  signaling の活性化および type I collagen の発現亢進を有意に抑制できることが明らかとなった。これらの結果から、TSP-1 は汎発性強皮症の治療の target となりうる重要な蛋白であることが示された。