

本研究は創傷治癒過程における脂肪由来幹細胞 (adipose-derived stem/stromal cells) (以下 ASCs) の役割を解明するため、培養細胞の系およびマウス虚血再灌流障害モデルを用いて細胞増殖因子の発現およびそれに呼応した脂肪由来幹細胞の挙動を解析したものであり、以下の結果を得ている。

1. 創傷に関連した細胞増殖因子の中で、塩基性線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor-2) (以下 FGF-2) が濃度依存的に ASCs の増殖を促進すること、また、FGF-2 の刺激が加わると、ASCs 自らの肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor) (以下 HGF) 発現が著明に亢進することが判明した。
2. 細胞増殖因子の作用に関与する重要なシグナル伝達因子である mitogen-activated protein kinases (以下 MAPKs) についての阻害実験を行ったところ、FGF-2 は主に MAPKs の1つである c-Jun N-terminal kinase (以下 JNK) 経路を介して ASCs の増殖および HGF 発現を促進しているということが示された。
3. 脂肪組織の虚血再灌流障害モデルをマウスで確立させ、実際の創傷治癒過程における細胞増殖因子の発現変化や ASCs の関与を *in vivo* で検証したところ、1日目には FGF-2 が創傷部の細胞外基質等から大量に放出され、引き続いて3日目から7日目にかけて、ASCs の増殖や HGF の発現亢進、脂肪新生を伴う組織のリモデリングが観察され、約2週間で治癒は完了していた。
4. 抗 FGF-2 中和抗体や JNK 阻害剤を投与すると、このリモデリング過程における ASCs の増殖や HGF 発現亢進が阻害され、さらに治癒後の線維化が2倍以上増加した。この線維化の増加は、抗 HGF 中和抗体を投与した場合でも同様に認められた。

以上、本論文は、ASCs が創傷時に大量に放出される FGF-2 の刺激に呼応し、主に JNK 経路を介して細胞増殖および HGF 分泌を促進することにより、創傷治癒過程における組織リモデリングや線維化抑制において重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、創傷治癒過程における ASCs の役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。