

# 学位論文抄録

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)

梶原 一亨

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻皮膚機能病態学

指導教員

尹 浩信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

## 学位論文抄録

〔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の蓄積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ことが明らかにされている。本研究において強皮症における TSP-2 の発現と役割を解明する。

〔方法〕 強皮症患者群および健常群より継代培養した皮膚線維芽細胞を用いて TSP-2 蛋白および mRNA の発現を評価するとともに、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法を用いて強皮症患者血清中の TSP-2 の発現および臨床症状との相関を検討する。同様に強皮症患者群およびブレオマイシン誘発性強皮症マウスモデルのパラフィン固定組織を用いて TSP-2 蛋白及び mRNA の発現を評価する。また siRNA を用いて皮膚線維芽細胞における TSP-2 の機能を解明する。

〔結果〕 培養強皮症皮膚線維芽細胞は健常群と比較して、細胞内 TSP-2 蛋白および mRNA は有意に減少していた。一方で細胞外に分泌された TSP-2 蛋白は分解能の減少に起因して増加していた。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同様に、mRNA は減少している一方で、細胞外の TSP-2 の増加を認めた。血清中 TSP-2 は強皮症患者群において有意に高値であり、指尖虫喰状瘡痕/皮膚潰瘍と関連すると考えられた。また皮膚線維芽細胞を TSP-2 siRNA を用いて knockdown したところ、I 型コラーゲンに関与する microRNA のひとつである miR-7 の増加を介して I 型コラーゲン蛋白産生の減少を認めた。これらより、強皮症線維芽細胞における TSP-2 の蓄積が線維化に寄与していることが示唆された。強皮症線維芽細胞における細胞内 TSP-2 産生の減少および miR-7 の増加は、細胞外で増加している TSP-2 や線維化に対するネガティブフィードバックによる可能性が考えられた。

〔結論〕 今回の検討にて、TSP-2 が強皮症の線維化および血管傷害に重要な役割を果たしていることが明らかとなり、治療のターゲットになりうる可能性が示唆された。