

(抄録表紙)

(甲)

学位論文抄録

Basic fibroblast growth factorによる培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖刺激機序の検討
(The mechanisms involved in the bFGF-mediated proliferative activation
in cultured human dermal fibroblasts)

牧野 貴充

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機能病態学

学位論文抄録

【目的】 basic fibroblast growth factor (bFGF)は、多種の細胞における細胞増殖のみならず分化誘導、細胞外基質の合成、細胞接着や細胞の走化性、遊走に關与する多機能なサイトカインとして報告されてきた。bFGF が培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖刺激活性を有することは以前より知られている。しかし、bFGF によるヒト皮膚線維芽細胞増殖刺激の詳細な機序は未だ解明されていない。今回、成人ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、bFGF による細胞増殖刺激活性を詳しく評価し、さらに bFGF による増殖刺激の機序を検討する。

【方法】成人ヒトより分離した皮膚線維芽細胞を継代培養し、bFGF 添加群、非添加群に分け、細胞数を測定し評価する。さらに細胞増殖に關与する Mitogen-activated protein kinase (MAPK)特異的阻害剤や siRNA による RNA 干渉法を用いて、細胞増殖活性への影響の評価、また免疫プロット法を用いて Extracellular signal-regulated kinase (ERK)や c-Jun N-terminal kinase (JNK)などの情報伝達経路の活性化を検討する。

【結果】 bFGF は培養ヒト皮膚線維芽細胞において、濃度依存性、時間依存性に細胞増殖を刺激した。次に MAPK 特異的阻害剤である Mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)阻害剤や JNK 阻害剤によって、bFGF の細胞増殖刺激活性は抑制され、また免疫プロット法にて bFGF は ERK1/2、JNK1 のリン酸化を亢進させ、MEK 阻害剤や JNK 阻害剤によって、ERK1/2、JNK1 のリン酸化は抑制された。さらに、より特異的に ERK、JNK の経路を阻害するため、RNA 干渉法を用いて ERK1、ERK2、JNK1 の siRNA によって bFGF の細胞増殖刺激活性は抑制された。

【考察】MEK 阻害剤、JNK 阻害剤による細胞増殖活性の抑制効果から bFGF の細胞増殖刺激には MEK/ERK 経路、JNK 経路の關与が推測された。実際に細胞抽出物を用いた免疫プロット法における、bFGF による ERK1/2、JNK1 の活性化、および MEK 阻害剤、JNK 阻害剤による ERK1/2、JNK1 活性化の抑制は、細胞増殖活性の結果を支持した。加えて ERK1、ERK2、JNK1 の siRNA による ERK、JNK 経路の阻害によって、同様に bFGF の細胞増殖刺激活性が抑制され、bFGF と ERK1/2、JNK1 の關連が裏づけられた。

【結論】 今回の検討によって bFGF による培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖刺激に ERK、JNK の情報伝達経路が重要な役割を担っていることが明らかになった。また、ERK、JNK 経路を制御することで創傷治癒を促進し、難治性の皮膚潰瘍の新しい治療戦略に利用できる可能性が示唆された。