

## 牧野 貴充 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

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、細胞接着や遊走に関与する多機能なサイトカインである。現在、皮膚潰瘍治療薬として臨床応用されており、組織再生が治療の根幹となる他の疾患への適応拡大が期待されている。しかし、bFGF 刺激によるヒト皮膚線維芽細胞の増殖の分子機序は未だ充分には解明されていないため、申請者はその分子機序の一端を検討した。

申請者は、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、経時的に細胞数増加の程度を評価し、bFGF 刺激により培養ヒト皮膚線維芽細胞が濃度依存性、時間依存性に増殖することを見出した。次に、細胞増殖に重要な Extracellular signal-regulated kinase (ERK)経路、p38 Mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)経路、c-JUN N-terminal kinase (JNK)経路の特異的阻害剤や siRNA による RNA 干渉法を用いて bFGF 刺激による細胞増殖活性への作用を検討し、bFGF のヒト皮膚線維芽細胞の増殖には、ERK 経路と JNK 経路の活性化が重要であることを見出した。また、免疫ブロット法を用いた解析により、bFGF 刺激を受けたヒト皮膚線維芽細胞内で MAPK 経路と JNK 経路の活性化を示す ERK1/2、JNK1 のリン酸化が増加していることを確認した。

審査の過程において、皮膚創傷治癒における内因性のbFGF及びbFGF以外の因子の役割、皮膚創傷治癒に関わる線維芽細胞以外の細胞へのbFGFの作用と役割、bFGFの遊走、分化、細胞外基質の合成など増殖以外の作用の分子機序、皮膚創傷治癒部で発現しているFGF受容体の種類や局在、難治性皮膚潰瘍症例のERKやJNKの活性化やFGF受容体の発現の特徴、免疫ブロット法解析によるリン酸化の検討と細胞増殖を検討した実験プロトコールにおけるタイミングの整合性、新しい皮膚潰瘍治療への展望と問題点などについて様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究の結果は、bFGFによる培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖刺激にERK及びJNKの情報伝達経路の活性化が重要な役割を担っていることを明らかにし、ERK、JNK経路を制御することが創傷治癒を促進し、難治性の皮膚潰瘍の新しい治療戦略に応用できる可能性を示したものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査結果

学位申請者：牧野 貴充

専攻分野：皮膚機能病態学

学位論文名：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)

指導：尹 浩信 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 22 年 2 月 10 日

審査委員長 分子遺伝学分野担当教授

尾池 雄一

審査委員 機能病理学分野担当教授

伊藤 隆明

審査委員 運動骨格病態学分野担当教授

小川 淳志

審査委員 生体機能薬理学分野担当教授

光山 勝慶