

論文審査の要旨

報告番号	総研第 459 号	学位申請者	久留 光博
審査委員	主査	井戸 章雄	学位 博士 (医学)
	副査	井上 博雅	副査 小澤 政之
	副査	谷本 昭英	副査 古川 龍彦

Hepatocyte growth factor reduces CXCL10 expression in keratinocytes

(肝細胞増殖因子は表皮角化細胞での CXCL10 の産生を抑制する)

血管新生は創傷治癒において酸素や栄養を供給するための重要な過程の一つであり、多くの因子がその制御に関わっている。ケラチノサイトは血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) などの血管新生誘導因子を産生するが、血管新生を阻害する C-X-C chemokine ligand 10 (CXCL10) などのケモカインも産生している。劇症肝炎患者血清から発見された肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor, HGF) は、ケラチノサイトの増殖と血管内皮細胞の遊走性を促進し、創傷治癒過程において皮膚の再生や血管新生に直接関与している。HGF は血液凝固因子の活性化によって好中球から放出され、また受傷部位の細菌成分や炎症性サイトカイン、プロスタグランジン E₂ 等によって線維芽細胞からも産生が誘導され、受傷初期から創傷治癒過程に関わっている。これまで HGF がケラチノサイトにおける VEGF 発現を直接促進することは報告されているが、血管新生を制御するケモカイン産生に及ぼす HGF の影響は未だ明らかになっていない。本研究では HGF のケラチノサイトにおける血管新生を制御するケモカイン産生に及ぼす影響について検討し、以下の知見を明らかにした。

1. マウス表皮ケラチノサイト株 Pam212、初代培養マウス ケラチノサイト、ヒト非腫瘍性不死化ケラチノサイト株 HaCaT を HGF 15 ng/ml で 6 時間刺激すると CXCL10 の mRNA 発現が有意に低下した。
2. mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路および phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt 経路の各種キナーゼ阻害薬を用いて、HGF の CXCL10 発現抑制作用に関するシグナル経路について検討したところ、HGF は MAPK/ERK kinase (MEK) /extracellular signal regulated kinase (ERK) (MEK /ERK) を介して CXCL10 の mRNA 発現を抑制していた。
3. 炎症性サイトカイン tumor necrosis factor α (TNF α) および interleukin-1 β (IL-1 β) を添加すると CXCL10 発現が誘導されたが、HGF を同時添加すると CXCL10 の発現は mRNA および蛋白レベルで抑制された。
4. Pam212 に nuclear factor κ B (NF κ B) 結合領域の下流にルシフェラーゼ遺伝子をもつレポータープラスミドを導入して HGF を添加したところルシフェラーゼ活性の低下が認められたことから、HGF は NF κ B を介する転写活性を阻害することで TNF α や IL-1 β によって誘導される CXCL10 の発現を抑制することが考えられた。

本研究において、HGF は MEK/ERK シグナル経路を介してケラチノサイトにおける恒常的な CXCL10 の産生を抑制し、また創傷受傷初期から局所で産生される TNF α や IL-1 β によって誘導される CXCL10 の産生も抑制することが明らかになった。以上の結果から、HGF は血管新生因子 VEGF の産生を直接促進するだけでなく、血管新生抑制因子である CXCL10 の産生を抑制し、間接的にも VEGF 産生を促進して血管新生に関与していることが示唆された。創傷治癒過程において、CXCL10 を介した HGF の新たな血管新生作用を見出した本研究の成果は興味深く、学術的にも意義のあるものであり、よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。