

氏 名	和氣 正樹
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第512号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 和田 孝一郎
	副査 教授 松本 健一
	副査 臨床教授 後藤 泰利

論文審査の結果の要旨

心臓救急の現場において急性心筋梗塞と急性心不全の克服は重要な課題である。心筋梗塞ではダメージを受けた組織修復のために線維芽細胞が活性化し、筋線維芽細胞となりコラーゲンを分泌する。梗塞後は線維芽細胞の活性化と増殖が一定の期間まで認められるが、炎症が慢性化した場合それ以上の増殖は認められず、逆に細胞数が減少するという報告もある。この様に心筋梗塞後の組織修復においては炎症・線維化・細胞増殖など様々な要因が関与すると考えられるが、より詳細な検討が求められている。

線維化の重要な要素であるコラーゲン産生については、サイトカインである TGF- β 1 による線維芽細胞内経路の研究が進んでいるが、他の制御因子の関与については未解明な点が多い。さらに申請者の予備的検討から、コラーゲン産生と細胞増殖の間に逆相関関係が認められた。そこで申請者は間葉系未分化細胞株である C3H10T1/2 を用いて、細胞増殖とコラーゲン産生との関連性を細胞周期に注目して解析を行った。C3H10T1/2 細胞は TGF- β 1 刺激に応答して I 型コラーゲン α 1 遺伝子を発現するとともに、筋線維芽細胞の主要マーカーである α -平滑筋アクチン遺伝子（ACTA2）を発現する。細胞増殖を抑制する目的で血清飢餓とした場合、通常培養条件と比較して細胞増殖が抑制されたが、逆に細胞一個当たりのコラーゲン産生量は有意に増加した。この作用は TGF- β 1 によるコラーゲン産生作用よりも強力であった。ACTA2 の発現は TGF- β 1 刺激で増加したが、血清飢餓では発現増加は認められなかった。一方、血清飢餓条件では細胞周期に関与するサイクリン遺伝子の発現は低下していた。血清存在下においても、細胞増殖抑制作用を持つチミジンや免疫抑制剤であるメトトレキサートの添加により、サイクリン遺伝子の発現低下とタンパク質レベルでのコラーゲン産生の増加が確認された。

以上の結果より、血清飢餓など細胞生存が困難と予測される条件下においてはサイクリン遺伝子の発現低下や細胞増殖の抑制とともにコラーゲン産生の増加が引き起こされること、細胞増殖とコラーゲン産生は逆相関関係を示す可能性があること、などが明らかとなった。本研究は細胞周期とコラーゲン合成についての関連を明らかにしたものであり、今後の創傷治癒や臓器線維化抑制への応用が期待できるなど、医学的な価値は高いと考えられることから、学位授与に値すると判断した。