

学位授与番号	甲第 1665 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	石 田 裕 子
学位論文題目	The essential involvement of cross-talk between IFN- $\gamma$ and TGF- $\beta$ in the skin wound-healing process (皮膚創傷治療過程における IFN- $\gamma$ と TGF- $\beta$ のシグナルクロストークの病態生理学的解析)
論文審査委員	主 査 教 授 高 倉 伸 幸 副 査 教 授 竹 原 和 彦 教 授 須 田 貴 司

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

多彩な生理活性を保有するインターフェロン (IFN)  $\gamma$  は、コラーゲン産生の調節作用を示すトランスフォーミング増殖因子(TGF)- $\beta$ のシグナル伝達系に対しても *in vitro* で影響を与えることが報告されている。本研究では、皮膚創傷治癒過程における IFN- $\gamma$  の役割について TGF- $\beta$  との相互作用に着目し検討した。

野生型ならびに IFN- $\gamma$  欠損マウスの背部に打ち抜き皮膚創傷を作製し、肉眼的及び組織学的変化を検討した。また、経時的に採取した創傷部を試料として、RT-PCR 法により種々の分子の遺伝子発現と、ウエスタンブロッティング法により IFN- $\gamma$  及び TGF- $\beta$ 1 のシグナル伝達分子の発現を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) 野生型マウスでは、受傷後 IFN- $\gamma$  遺伝子発現が亢進していて、IFN- $\gamma$  タンパクは主に浸潤マクロファージとリンパ球に発現していた。
- 2) IFN- $\gamma$  欠損マウスでは、野生型マウスと比べて著明に創傷治癒が促進していた。抗 IFN- $\gamma$  抗体を投与した野生型マウスにおいても同様に創傷治癒が促進していた。IFN- $\gamma$  欠損マウスでは、創傷部局所への白血球浸潤（好中球・マクロファージ・リンパ球）が野生型マウスと比べて減弱していた。
- 3) IFN- $\gamma$  欠損マウスでは、野生型マウスと比べて血管内皮増殖因子及び I 型コラーゲンの遺伝子発現が増強しており、それに伴い血管新生及び肉芽組織形成が促進されていた。
- 4) TGF- $\beta$ 1 タンパク発現は、IFN- $\gamma$  欠損マウスで野生型マウスと比べて有意に増加していた。IFN- $\gamma$  のシグナル分子である Stat1 の発現・リン酸化は、IFN- $\gamma$  欠損マウスでは著明に抑制されていた。TGF- $\beta$ 1 の正のシグナル分子である Smad2 の発現・リン酸化は、IFN- $\gamma$  欠損マウスでは野生型マウスと比べて増加していた。これに対して TGF- $\beta$ 1 の負のシグナル分子である Smad7 の発現は、IFN- $\gamma$  欠損マウスで減弱していた。

以上の結果から、創傷部局所で産生される IFN- $\gamma$  は TGF- $\beta$ 1 の発現及びシグナル伝達機構に対して抑制的に働き、結果的に皮膚創傷治癒を遅延させていることが示唆された。

本研究は、皮膚創傷治癒過程の詳細な病態生理学的検討によって IFN- $\gamma$  が皮膚創傷治療に対する標的分子になり得ることを示唆した労作であり、学位授与に値する論文であると評価された。