

学位授与番号	甲第 1633 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
氏 名	森 亮 一
学位論文題目	Impairment of skin wound healing in $\beta$ -1, 4-galactosyltransferase-deficient mice with reduced leukocyte recruitment ( $\beta$ -1, 4-ガラクトース転移酵素遺伝子欠損マウスでは白血球浸潤が減少し創傷治癒が遅延した)
論文審査委員	主 査 教 授 福 田 龍 二 副 査 教 授 中 沼 安 二 教 授 竹 原 和 彦

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

皮膚創傷治癒過程に関与する様々な細胞は、細胞表面分子を介した細胞間相互作用によって制御されている。細胞表面の糖鎖は細胞間相互作用に重要な役割を果たしていると考えられているが、皮膚創傷治癒過程における検討はこれまで殆どなされていない。本研究では、皮膚創傷治癒過程におけるガラクトース糖鎖の生物学的意義の解明を目的として、 $\beta$ -1,4-ガラクトース糖転移酵素 ( $\beta$ 4GalT-I) 欠損 (KO) マウス及びコントロールマウスの背部に皮膚欠損創を作製し、創傷治癒に関与する細胞及び遺伝子発現動態についての経時的測定を行い、治癒の程度を比較検討した。

肉眼的及び形態学的観察で治癒の評価を行った結果、コントロールマウスに比べ  $\beta$ 4GalT-I KO マウスは、創の閉鎖、再上皮化及び肉芽組織内の血管内皮細胞占有率が、各々有意に減少していた。損傷部における炎症性細胞の浸潤については、 $\beta$ 4GalT-I KO マウスでは、好中球数及びマクロファージ数が各々有意に減少していた。 $\beta$ 4GalT-I は白血球と血管内皮細胞の接着分子であるセレクチンのリガンド糖鎖 (例えばシアリルルイス X 等) の生合成に関与していることが明らかとなっている。そこで損傷部に浸潤してきている好中球のセレクチンに対する結合活性を調べた結果、 $\beta$ 4GalT-I KO マウスでは、セレクチンとの結合が減弱していることが明らかとなった。また、損傷部におけるケモカインの発現動態を調べた結果、 $\beta$ 4GalT-I KO マウスでは、受傷後 3 日目まで有意に減少していた。また、損傷部におけるコラーゲン含有量も受傷後 3 及び 6 日目において有意に増加しており、さらに、コラーゲン合成及び血管新生に関与する増殖因子の発現動態を調べた結果、受傷後 3 及び 6 日目において有意に減少していた。

以上の結果から、コントロールマウスに比べ  $\beta$ 4GalT-I KO マウスでは炎症反応の減弱が認められ、また、ケモカイン、増殖因子、血管新生に関与する分子の減少が認められた。その結果として、 $\beta$ 4GalT-I KO マウスでは皮膚創傷治癒が遅延したものと判断された。

本研究により、皮膚創傷治癒過程におけるガラクトース糖鎖の機能は、損傷部への好中球浸潤に直接関与していることが明らかとなった。好中球を主体とした初期炎症反応は、引き続き行われる修復に重要であると考えられていることから、ガラクトース糖鎖は正常な治癒を行うために必須の糖鎖であると思われる。本研究は、組織修復過程における糖鎖の機能を、世界に先駆けて解明したとして学位に値する研究成果であると評価された。