

氏名	元木 貴大
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3601 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Maleic acid の HGF 産生誘導作用と組織リモデリングプロテアーゼ MMP 活性化作用に関する研究
論文審査委員	教授 合田 榮一 教授 龜井 千晃 教授 森山 芳則

学位論文内容の要旨

肝臓は物質代謝の中心的役割を果たしている臓器であり、ヒトが生きていく上で欠かすことのできない重要な臓器の一つである。他の臓器には類を見ない肝臓の特徴として、旺盛な再生能力があり、その再生を促す重要な因子の一つとして発見されたサイトカインが肝細胞増殖因子 (HGF) である。

HGF は様々な刺激によって発現制御されており、当研究室ではヒト皮膚線維芽細胞をモデル細胞として多くの HGF 産生調節因子を明らかにしてきた。一方、カルボン酸は TCA サイクルの構成因子として重要な役割を果たしている他、VEGF 発現を誘導するものが報告されているが、HGF 発現に影響を及ぼすカルボン酸は未だ報告されていない。私は、TCA サイクルの構成因子を中心に 8 種のカルボン酸の HGF 産生に及ぼす影響を調べ、唯一マレイン酸のみが HGF 産生を誘導することを見出した。この HGF 産生誘導作用は 3 mM でピークとなり、転写レベルで発揮されることが示唆された。また、*in vivo* でもマレイン酸投与により HGF レベルが上昇した。マレイン酸の本作用は MEK 阻害剤 PD98059 及び JNK 阻害剤 SP600125 により強力に阻害されたことや ERK 及び JNK のリン酸化が上昇することから、MAPKs のうち特に ERK と JNK が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、cycloheximide 前処理により HGF mRNA 発現が抑制されたことや C/EBP β や c-Jun などの転写因子の発現が上昇することが示され、マレイン酸による HGF 発現誘導には転写因子を含め、何らかの新規タンパク質合成が必要であることが示唆された。さらに、抗酸化剤やチロシンキナーゼ阻害剤により HGF 産生が一部抑制されたことから、ROS などの酸化ストレスやチロシンキナーゼ活性化が一部関与していることが示唆された。一方、細胞外マトリックスなどの分解に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) のうち、MMP-3 の活性がマレイン酸により特異的に増強され、本作用にも ERK 及び JNK が重要であることが示唆された。

結論として、マレイン酸はヒト真皮線維芽細胞からの HGF 産生を誘導すること及び組織リモデリングにおいて重要な役割を果たす MMP-3 の活性化を誘導することが明らかとなった。ケラチノサイトなどの増殖・浸潤を HGF が促進し、MMP-3 がマトリックスリモデリングを促進することで損傷皮膚の再構築を促進することから、マレイン酸は HGF 産生誘導と MMP-3 活性化の二つの作用により創傷治癒を促進する可能性を秘めている。

論文審査結果の要旨

肝細胞増殖因子（HGF）は種々の臓器疾患治療や組織再生医療等への応用が期待されている増殖因子である。生体内で HGF 産生を誘導することも有効な治療法の一つと考えられ、本論文で著者は HGF 産生の誘導物質を探索した結果、ジカルボン酸のマレイン酸が強く促進することを発見し、その産生誘導機構を詳細に解析した。TCA サイクルの構成員など他のカルボン酸にはこのような作用は認められなかった。マレイン酸のヒト真皮線維芽細胞における HGF 産生誘導作用は 3 mM でピークとなり、転写レベルで発揮されることが示唆された。また、*in vivo* でもマレイン酸投与により血中及び肝臓中の HGF レベルが上昇した。マレイン酸の本作用は MEK 阻害剤及び JNK 阻害剤により強力に阻害されたこと並びに ERK 及び JNK のリン酸化が上昇することから、MAPKs のうち特に ERK と JNK が重要であることが示唆された。また、cycloheximide 前処理により HGF mRNA 発現が抑制されたことや C/EBP β や c-Jun などの転写因子の発現が上昇することが示され、マレイン酸による HGF 発現誘導には転写因子を含め、何らかの新規タンパク質合成が必要であることが示唆された。さらに、抗酸化剤やチロシンキナーゼ阻害剤により HGF 産生が一部抑制されたことから、ROS などの酸化ストレスやチロシンキナーゼ活性化が一部関与していることが示唆された。一方、細胞外マトリックスなどの分解に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）のうち、MMP-3 の活性がマレイン酸により特異的に増強され、本作用にも ERK 及び JNK が重要であることが示唆された。以上のように本論文はマレイン酸が HGF 産生誘導と MMP-3 活性化の二つの作用を持つことを明らかにし、これらの作用により創傷治癒を促進する可能性を示したものであり、また、学位（博士）論文に関する評価基準を満たしており、博士（薬学）の学位に値すると判断する。