



Title	角膜に於けるフィブロネクチン產生の調節機構に関する研究
Author(s)	田中, 均
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34939
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	田 中 ひとし
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7057 号
学位授与の日付	昭和 61 年 1 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	角膜に於けるフィブロネクチン産生の調節機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 真鍋 禮三 (副査) 教授 吉田 博 教授 吉川 邦彦

論文内容の要旨

(目的)

フィブロネクチンは分子量約 440,000 の糖蛋白質であり、細胞間あるいは細胞と基質間の接着等に重要な役割を担っている。眼科領域に於いては角膜に障害を与えると損傷部にフィブロネクチンが出現し、治癒と共に消失することが知られている。又角膜上皮を剥離した家兔の眼にフィブロネクチンを点眼すると上皮の修復速度が大きくなることからフィブロネクチンが角膜の創傷治癒に重要な役割を果たしていると考えられている。この損傷部に出現するフィブロネクチンは角膜自身により産生されていることが示唆されているが、この産生量はどの様にして調節されているのかは不明である。

角膜に於ける創傷治癒の機構をより深く理解し、角膜創傷治癒を促進する物質を検索する目的で、角膜に於けるフィブロネクチン産生の調節機構を検討した。

(方法ならびに成績)

白色家兔の角膜片（直径 4 mm）を CO_2 培養器内で培養した。培養液としては血清を含まない TC199 (対照群) を用い、実験群には Cycloheximide, cAMP誘導体, cGMP誘導体, 酪酸および酪酸誘導体を添加したものを用いた。経時的に一定量の培養液を採取し、その中のフィブロネクチン量を ELISA 法で測定した。

角膜片を培養液のみで培養した場合 (対照群)、培養液中のフィブロネクチン量は経時的に増大し、蛋白質合成阻害剤である Cycloheximide ($20 \mu\text{g}/\text{ml}$) を添加すると、フィブロネクチンの産生は対照群に比べ有意に抑制された。このことからフィブロネクチンは角膜自身により de novo 合成により産生されていることが確認された。

角膜の創傷治癒を促進する物質として報告されているcAMPのフィブロネクチン産生に対する影響を検討した。cAMP誘導体である8-Br-cAMPを添加するとフィブロネクチン産生は促進されその効果は用量依存的であった。一方8-Br-cAMPと構造が類似している8-Br-cGMPでは全く影響を与えたかった。

酪酸はヒストンを過アセチル化することにより、各種蛋白質の合成を促進することが報告されている。酪酸を培養液中に添加するとフィブロネクチンの産生は用量依存的に著しく促進され、この効果は Cycloheximide添加により完全に消失した。酪酸と構造が類似している物質として酢酸、プロピオン酸、吉草酸、カプロン酸、iso-酪酸、クロトン酸、ブチロラクトン、GABA、2-keto-酪酸、2-OH-酪酸、3-OH-酪酸、4-OH-酪酸、ホモセリン、コハク酸及びブタノールのフィブロネクチン産生に対する効果を検討した。このうち少しでも効果のあったのは直鎖脂肪酸であるプロピオン酸と吉草酸のみであり、他の物質は全て無効であった。

酪酸が細胞内cAMPの濃度を上昇させるとの報告がある為、酪酸の作用がcAMPを介しているのかについて検討した。まず両者の飽和濃度に於けるフィブロネクチン産生促進効果を比較すると酪酸の方が有意に高い値を示した。次に8-Br-cAMP飽和の状態下に酪酸を添加しても、酪酸飽和の状態下に8-Br-cAMPを添加してもどちらも更にフィブロネクチン産生を増大させ得た。従って酪酸の作用はcAMPを介していないものと考えられる。

(総括)

家兎角膜片を培養し蛋白質合成に影響を与える種々の物質を培養液中に添加し、フィブロネクチン産生に対する影響を検討したところ、以下の結論を得た。

1. 家兎角膜はde novo合成によりフィブロネクチンを産生する。
2. cAMP及び酪酸は共に用量依存的にフィブロネクチン産生を促進する。
3. cAMPと酪酸のフィブロネクチン産生に対する作用機構はそれぞれ別であると考えられる。

論文の審査結果の要旨

フィブロネクチン(FN)は角膜創傷治癒の第一段階である上皮細胞の接着や移動に重要な役割を担っており、近年角膜創傷治癒の治療薬として臨床応用も試みられている。FNは角膜に障害を与えると損傷部に出現し、治癒と共に消失することが明らかにされているが、この角膜損傷部に出現するFNの産生がどの様にして調節されているのかは不明である。本研究では細胞の増殖を調節するcyclic AMP誘導体(8-Br-cAMP)及び、細胞の分化を促進する酪酸塩のFN産生に対する影響を検討し、両者が用量依存的にFN産生を促進することを明らかにしている。また酪酸塩は8-Br-cAMPよりも遙かに強いFN産生促進作用を示し、8-Br-cAMPと酪酸塩の作用は互いに独立であることを示唆し、酪酸塩が創傷時に生理的役割を担っている可能性もうかがわせる結果を得ている。従って本研究は角膜の創傷治癒に関係しているFNの産生調節機構の理解に重要な意義を与えるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。