



Title	Periostin Facilitates Skin Sclerosis via PI3K/Akt Dependent Mechanism in a Mouse Model of Scleroderma
Author(s)	楊, 伶俐
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59825
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	楊 伶 俐 (Lingli Yang)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Periostin Facilitates Skin Sclerosis via PI3K/Akt Dependent Mechanism in a Mouse Model of Scleroderma (ペリオスチンはPI3K/Aktを介してプレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮膚硬化を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 片 山 一 朗 (副査) 教 授 細 川 互 教 授 玉 井 克 人

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的(Purpose)〕 ペリオスチンは新規細胞外マトリックス蛋白質の一種であり、最近、組織リモデリングに重要な役割を果たしていることが報告されている。強皮症において、ペリオスチンの役割はまだ不明である。本研究では、ペリオスチンと強皮症の関係、及びそのメカニズムについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 強皮症患者の皮膚組織中におけるペリオスチンの発現を組織免疫蛍光染色とwestern blotting法を用いて解析した結果、健常人より顕著な上昇を認めた。野生型とペリオスチン欠損マウスを用いて、プレオマイシン誘導性強皮症モデルを作製した。野生型マウスにおいて、プレオマイシン注射した後、western blotting法、皮膚組織切片のHE染色法や化学免疫染色法を用いて、ペリオスチンの発現上昇、myofibroblastの増加とともに、皮膚の硬化が見られた。一方、ペリオスチン欠損マウスでは、プレオマイシン注射した後、それらの変化が減弱した。In vitroにおいて、野生型マウスから樹立した線維芽細胞を線維化促進因子TGFβ1で刺激したところ、myofibroblastの分化マーカーであるα-SMAとType I Collagen α1の発現上昇が見られるに対し、ペリオスチン欠損マウスの線維芽細胞では、このような反応が見られなかった。野生型マウス線維芽細胞におけるCol1α1の発現上昇がPI3K/Akt阻害薬やαv-integrin中和抗体で抑制されることから、ペリオスチンはPI3K/Aktを介してプレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮膚硬化を促進することが判明した。

〔総 括(Conclusion)〕 ペリオスチンはPI3K/Aktを介してプレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮

膚硬化を促進することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

新規細胞外マトリックス蛋白質のペリオスチンと強皮症の関係、及びそのメカニズムについて検討した。強皮症患者の皮膚組織中におけるペリオスチンの発現を組織免疫蛍光染色とwestern blotting法を用いて解析した、健常人より顕著な上昇を認めた。野生型とペリオスチン欠損マウスを用いて、プレオマイシン誘導性強皮症モデルを作製した。ペリオスチン欠損マウスでは、プレオマイシン注射した後、皮膚の肥厚と線維化が抑制された。In vitroで、野生型マウスから樹立した線維芽細胞を線維化促進因子TGFβ1で刺激したところ、α-SMAとType I Collagen α1の発現上昇が見られるに対し、ペリオスチン欠損マウスの線維芽細胞では、このような反応が見られなかった。野生型マウス線維芽細胞におけるCol1α1の発現上昇がPI3K/Akt阻害薬やαv-integrin中和抗体で抑制されることから、ペリオスチンはPI3K/Aktを介してプレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮膚硬化を促進することが判明した。

ペリオスチンはPI3K/Aktを介してプレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮膚硬化を促進することが新たなメカニズムとして本研究で明らかとなり、学位の授与に値すると考えられる。