



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Altered actin dynamics is possibly implicated in the inhibition of mechanical stimulation-induced dermal fibroblast differentiation into myofibroblasts |
| Author(s)    | 黒田, 一也  |
| Citation     | 大阪大学, 2024, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/96318">https://hdl.handle.net/11094/96318</a>   |
| rights       |   |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

|   |  |
|---|--|
| 氏 名<br>Name   | 黒田 一也  |
| 論文題名<br>Title   | Altered actin dynamics is possibly implicated in the inhibition of mechanical stimulation-induced dermal fibroblast differentiation into myofibroblasts<br>(機械的刺激による皮膚線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化抑制には、アクチンダイナミクスの変化が関与している可能性がある) |
| 論文内容の要旨   |  |
| 〔目 的(Purpose)〕<br>皮膚に損傷が生じると、修復過程が開始され、その結果瘢痕が形成される。しかし、修復過程で過剰な瘢痕が形成され、肥厚性瘢痕（HS）やケロイドとなる場合があり、これらは非常に難治性である。HSやケロイド形成のはっきりした原因は未だに不明であるが、機械的刺激によって促進されることが知られており、これらの異常瘢痕はそのような部位（肩や前胸部など）に発生する傾向がある。<br>筋線維芽細胞は、創傷治癒だけでなく異常瘢痕形成において主要な役割を果たす。特にRho/ROCK/LIMK/cofilin経路を介した皮膚線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化促進および、アクチンリモデリングは、機械的刺激に依存する遺伝子発現において重要であることが判明している。<br>一方で神経線維腫症1型（NF1）患者の創傷は著しく目立たなくなり、創傷治癒条件が不良である場合や、創傷がかなりの緊張状態にある場合でも、HSやケロイドを生じる傾向はない。NF1は、NF1遺伝子の機能喪失型変異に起因し、この遺伝子はneurofibrominをコードしている。neurofibrominはRho経路の阻害を介してアクチンフィラメントの動態を制御していることが報告されている。本研究では、NF1における機械的刺激に応答した異常な瘢痕形成の根底にある潜在的な分子機序を調べることを目的とした。この目的のため、LIMK2/cofilinとアクチン動態をつなぐ経路に焦点を当て、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化とアクチン動態を調べ、異常瘢痕の治療の標的となるか検討した。 |  |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕<br>健常人由来皮膚線維芽細胞(Normal HDFs)およびNF1患者由来皮膚線維芽細胞(NF1-derived HDFs)の比較を行った。Normal HDFsは購入した細胞株を、NF1-derived HDFsは3人のNF1患者の皮膚検体から培養を行った。それぞれPhalloidin染色し蛍光強度を比較したところ、Normal HDFsと比べNF1-derived HDFsでは蛍光強度が高く、アクチンが重合傾向であることが分かった。また機械的刺激後を加えることで、Normal HDFsでは、リン酸化cofilin、f-actinや筋線維芽細胞のマーカーである $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) の発現が有意に増加したが、NF1-derived HDFsおよびneurofibromin siRNAを導入したNormal HDFsでは、これらの基底レベルは高いものの、機械的刺激には反応しなかった。アデノ随伴ウイルスを用いて活性型LIMK2を導入したNormal HDFsおよびアクチン重合促進剤(Jasplakinolide)で処理したNormal HDFsでも同様の傾向が確認でき、機械的刺激には反応しないことが分かった。  |  |
| 〔総 括(Conclusion)〕<br>neurofibrominの機能不全があると、アクチン重合および $\alpha$ -SMAの基底レベルが上昇するが、機械的刺激に対して不応となることが分かった。外的ストレスによる $\alpha$ -SMAの上昇には、正のフィードバックループが存在する可能性があることが過去に報告されており、機械的刺激に対して不応化させることはこのフィードバックを阻害する可能性がある。HSやケロイド形成には機械的刺激の関与が密接に関わっており、Rho/ROCK/LIMK/cofilin経路の制御はこれらの治療標的となる可能性がある。  |  |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|              |     |        |       |    |
|--------------|-----|--------|-------|----|
| (申請者氏名) 黒田一也 |     |        |       |    |
| 論文審査担当者      | (職) | 氏 名    |       |    |
|              | 主 査 | 大阪大学教授 | 久保 侑貴 | シロ |
|              | 副 査 | 大阪大学教授 | 藤 本 亨 | シロ |
|              | 副 査 | 大阪大学教授 | 松岡 悠美 | シロ |

**論文審査の結果の要旨**

ケロイドおよび肥厚性瘢痕は皮膚の創傷治癒過程で発生する異常瘢痕であるが、様々なサイトカインなどが複雑に  
関与しており、未だ発生メカニズムが十分に解明させていない難治性の疾患である。一方で神経線維腫症1型  
(NF1)の患者の創傷は異常瘢痕を形成せず、非常に綺麗に治癒する。NF1はneurofibrominの機能喪失を原因とする  
疾患であることから、瘢痕形成にneurofibrominが関与しているのではないかと考えた。異常瘢痕の形成を促進す  
る重要な因子に皮膚の伸展刺激があり、皮膚線維芽細胞は伸展刺激を加えることで異常瘢痕形成において主要な役  
割を示す筋線維芽細胞に分化する。しかしneurofibrominの機能喪失がある皮膚線維芽細胞では伸展刺激によって  
筋線維芽細胞への分化促進が起こらないことが示された。また、これはLIMK2-cofilin-actin経路を介していた。  
伸展刺激による皮膚線維芽細胞の分化機構を、NF1における創傷治癒に着目するという独自の手法で解析し、新た  
な治療標的を示した本研究は学位論文に値する。