九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

12-hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor

劉, 珉

https://hdl.handle.net/2324/1456006

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

論文審査の結果の要旨

タイプ 2 ロイコトリエン B_4 受容体（BLT2）は、12(*S*)-hydroxyheptadeca-5*Z*,8*E*,10*E*-trienoic acid（12-HHT）やロイコトリエン B_4 に対する G タンパク質共役型受容体（GPCR）である。BLT1 は proinflammatory 因子としての役割が明確になっている一方、BLT2 の in vivo での機能は不明な点が多かった。マウス BLT2 は表皮ケラチノサイトに高発現していることから、本研究において、申請者は、皮膚創傷治癒における BLT2/12-HHT 軸の役割を検討した。12-HHT はマウス皮膚創傷部位に集積しており、BLT2 欠損マウスでは再上皮化が抑制され skin punching 後の創傷治癒が遅延していた。アスピリン投与により 12-HHT 産生は減少し野生型マウスの創傷治癒は遅延したが、BLT2 欠損マウスの創傷治癒遅延はアスピリン投与によっても更には進まなかった。初代培養ケラチノサイトおよびケラチノサイト株化細胞を用いてスクラッチ法による創傷治癒の検討を行ったところ、BLT2/12-HHT 軸は、tumor necrosis factor α（TNF）および matrix metalloproteinases（MPPs）の産生を通して創傷治癒を促進していると考えられる結果を得た。合成 BLT2 アゴニストは、培養細胞ならびに C57BL/6 マウスや糖尿病マウスにおける創傷治癒を促進した。申請者は、「以上の結果は、BLT2/12-HHT 軸の表皮ケラチノサイトにおける新規な作用機構を示すとともに、糖尿病性皮膚潰瘍のような難治性皮膚潰瘍の治癒を促進する治療薬として BLT2 アゴニストがもつ可能性を示唆している」と結論づけた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。