

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高 田 弘 弥

論 文 題 目

Mechanosensitive ATP release from hemichannels and Ca²⁺ influx through TRPC6 accelerate wound closure in keratinocytes

(ヘミチャネルからの伸展刺激依存性ATP放出とTRPC6チャネルを介したCa²⁺流入はケラチノサイトの創傷閉鎖を加速する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

豊 岡 伸 哉 


名古屋大学教授

委 員

秋 山 真 志 

名古屋大学教授

委 員

長 谷 川 好 規 

名古屋大学教授

指導教授

久 場 博 司 

論文審査の結果の要旨

皮膚の表皮細胞は、様々な外的環境に常に曝され、熱、紫外線、化学物質などの物理化学的刺激だけでなく、接触や伸展などの機械的刺激も固有のセンサーで感知している。しかし、その感知機構や役割についての全容は未解明のままである。本研究では、HaCaT 培養表皮細胞の創傷治癒モデルを用いて、表皮細胞の伸展に伴う細胞外への ATP 放出とその拡散による細胞間 Ca^{2+} 波の伝播をリアルタイムイメージング法により観察した。その結果、ATP 放出経路には hemichannel、 Ca^{2+} 流入経路には TRPC6 チャンネルが関与しており、さらにこの ATP- Ca^{2+} シグナリング系の阻害剤は創傷治癒を抑制することを明らかにした。

本研究の新知見と意義を要約すると以下のとおりである。

1. 創傷部位に面した細胞の創閉鎖の過程においては、線維状アクチンに富む仮足を伸展しながら遊走する間葉性遊走が観察される。ラメリポディアを形成して伸展刺激の応答性が高くなり、ATP- Ca^{2+} シグナリングを活性化していると推測される。
2. Calcein dye により gap junction の形成は見られなかったことから、ATP の拡散と続く Ca^{2+} 応答が見かけ上 Ca^{2+} 伝播を引き起こしていると考えた。Hyperforin は TRPC6 活性化を介して、hemichannel からの ATP 放出と続く細胞内 Ca^{2+} 流入を増強して創傷治癒促進に寄与する。
3. 伸展刺激応答は、創に対する伸展刺激方向に依存しない。通常の創傷時においても、最前列細胞の遊走時に細胞内に生じる力や後続細胞に対する牽引力が伸展刺激として働き、ATP- Ca^{2+} シグナリングを活性化すると推測される。HaCaT 細胞創傷部の伸展刺激による Ca^{2+} 応答は、伸展誘導性 ATP 放出と P2Y 受容体活性化を介した TRPC6 の Ca^{2+} 流入が主要な因子であり、創傷治癒促進に関与する。

本研究により得られた、伸展刺激の創傷治癒促進効果とその分子機序に関する知見は、新しい創傷治療剤を開発する上で重要な基盤を提供すると思われる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	高田 弘 弥
試験担当者	主査	豊成 伸哉	秋山 真志	長谷川 好規
	指導教授	久場 博		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 伸展刺激時、創傷部位最前列細胞のみで観察される応答の詳細について
2. TRPC6 を介する細胞内 Ca^{2+} 流入に続く Ca^{2+} 伝播の反応機序について
3. 創に対する伸展刺激方向（垂直・平行）の違いによる応答の影響について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、細胞生物物理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。